



(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 I851536 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 08 月 11 日

(21)申請案號：107108166 (22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 03 月 09 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/4985 (2006.01)* *A61P37/02 (2006.01)*
A61P29/00 (2006.01) *A61P1/00 (2006.01)*

(30)優先權：2017/03/09 美國 62/469,337
2017/03/13 美國 62/470,565
2017/04/07 美國 62/483,289
2017/12/01 美國 62/593,629

(71)申請人：美商艾伯維有限公司 (美國) ABBVIE INC. (US)
美國

(72)發明人：塔克 魯派爾 B THAKKAR, ROOPAL B. (US)；強葛維西 史提芬
JUNGERWIRTH, STEVEN (US)；馬恰多 迪 拉希爾達 安那 保拉 MACHADO
DE LACERDA, ANA PAULA (BR)；羅賓森 安 M ROBINSON, ANNE M. (US)；
潘根 愛立 L PANGAN, AILEEN L. (US)；茉漢姆德 茉漢姆德 雅斯藍
MOHAMED, MOHAMED-ESLAM (US)；奧特曼 安姆 OTHMAN, AHMED
(US)；艾妮瓊薩 瓊斯 傑佛瑞 V ENEJOSA, JOSE JEFFREY V. (US)；庫倫德
班 KLUNDER, BEN (DE)；艾利恩 艾門 D ALLIAN, AYMAN D. (US)；柏恰爾
得 湯瑪士 B BORCHARDT, THOMAS B. (US)；諾斯瓊 菲德瑞克 萊斯
NORDSTROM, FREDRIK LARS (US)；席可 亞曼德 Y SHEIKH, AHMAD Y.
(US)；穆罕 馬修 M MULHERN, MATHEW M. (US)；賈亞斯 賈亞新 JAYANTH,
JAYANTHY (IN)；瑪倫 派翠克 J MARROUM, PATRICK J. (US)；梅爾 彼得
T MAYER, PETER T. (US)

(74)代理人：陳長文
審查人員：簡正芳
申請專利範圍項數：27 項 圖式數：22 共 275 頁

(54)名稱
治療克羅恩氏病和潰瘍性結腸炎之方法

(57)摘要

本揭露涉及用於治療克羅恩氏病之方法，且具體地涉及用於使用 JAK1 抑制劑誘導克羅恩氏病的臨床緩解和/或內視鏡改善之方法。在某些實施方式中，給予患者誘導劑量的 JAK1 抑制劑以誘導克羅恩氏病的臨床緩解和/或內視鏡改善，此後給予至少一個維持劑量的 JAK1 抑制劑。在其他實施方式中，本揭露涉及用於使用 JAK1 抑制劑治療潰瘍性結腸炎之方法。

The present disclosure is directed to methods for treating Crohn’s disease, and in particular, to methods for inducing clinical remission and/or endoscopic improvement of Crohn’s disease, using a JAK1 inhibitor. In certain embodiments, the patient is administered an induction dose of the JAK1 inhibitor to induce clinical remission and/or endoscopic improvement of the Crohn’s disease, followed by administration of at least one

maintenance dose of the JAK1 inhibitor thereafter. In other embodiments, the present disclosure is directed to methods for treating ulcerative colitis using a JAK1 inhibitor.

指定代表圖：

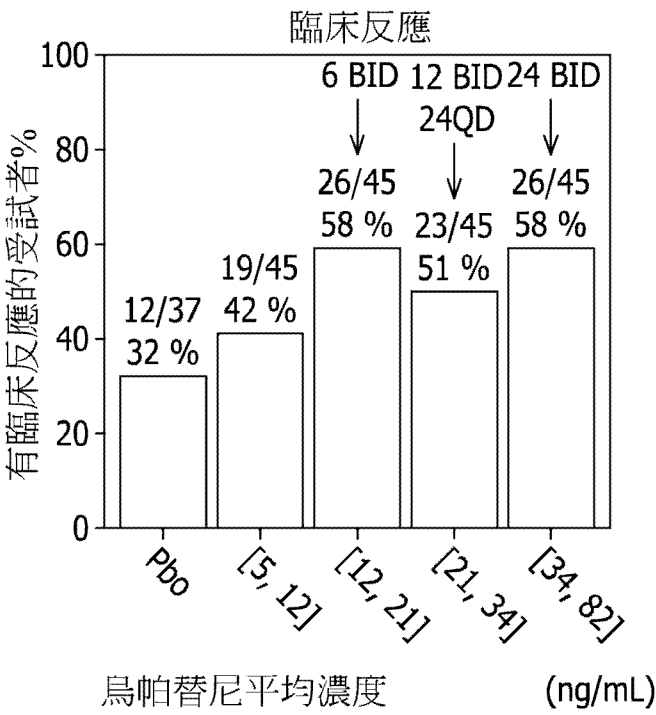


圖3A

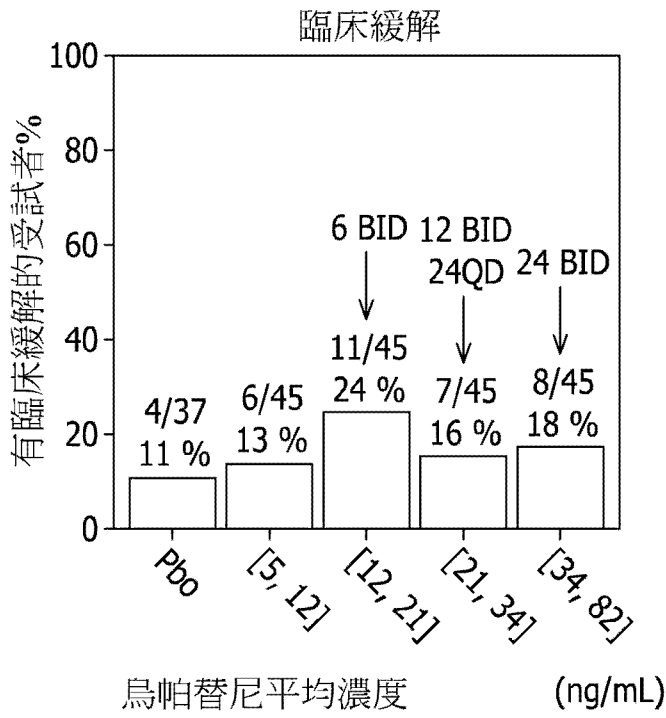


圖3B

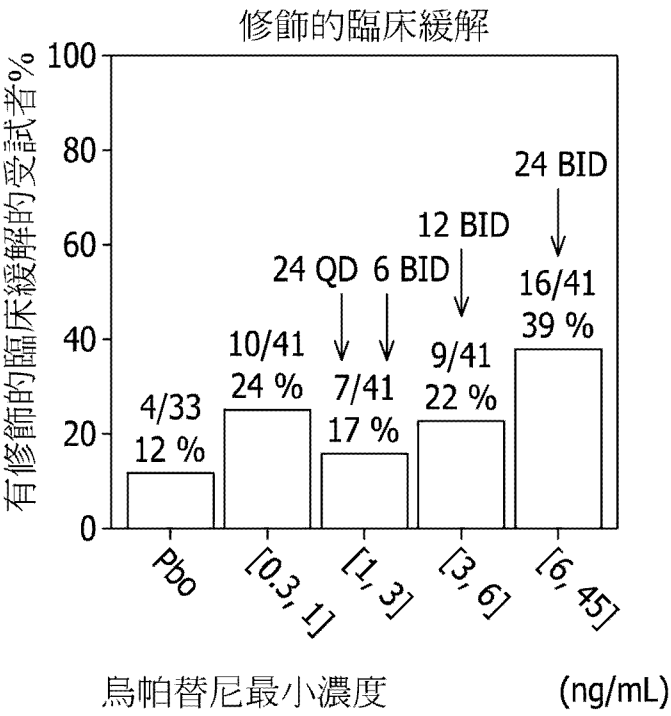


圖3C

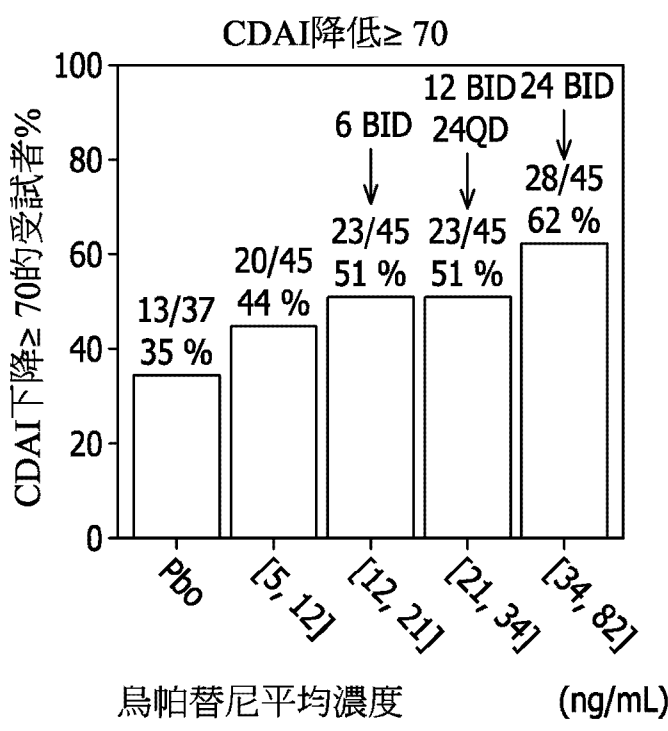


圖3D

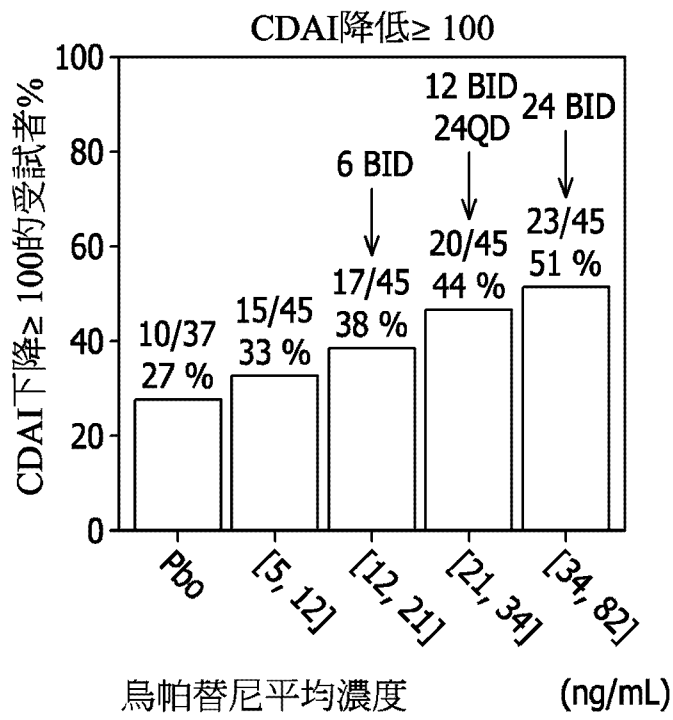


圖3E

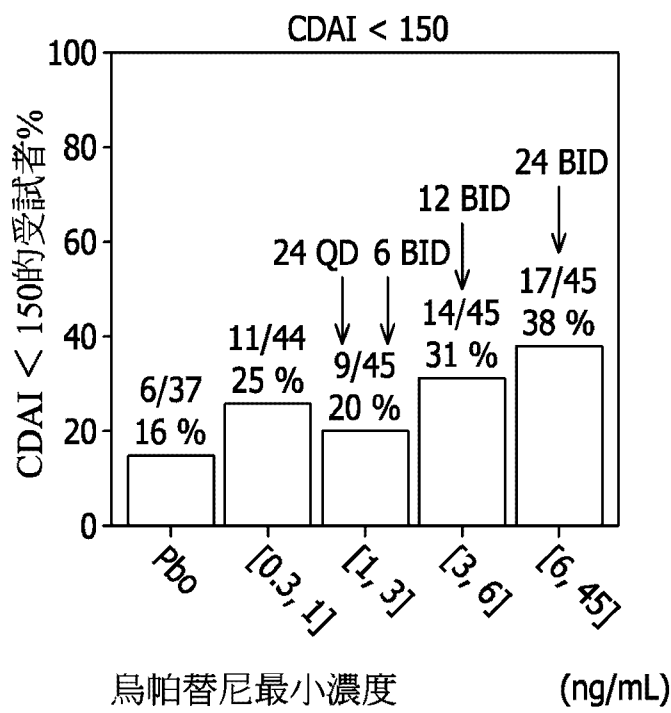


圖3F

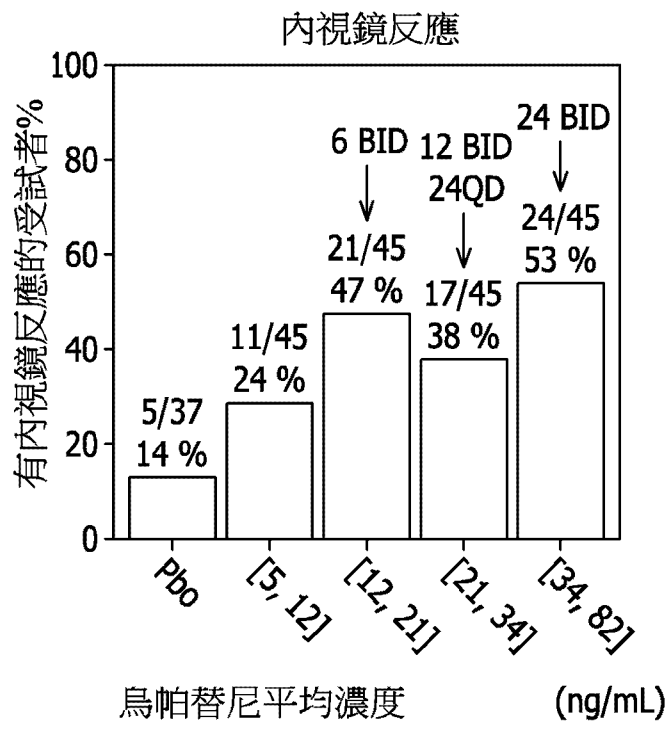


圖3G

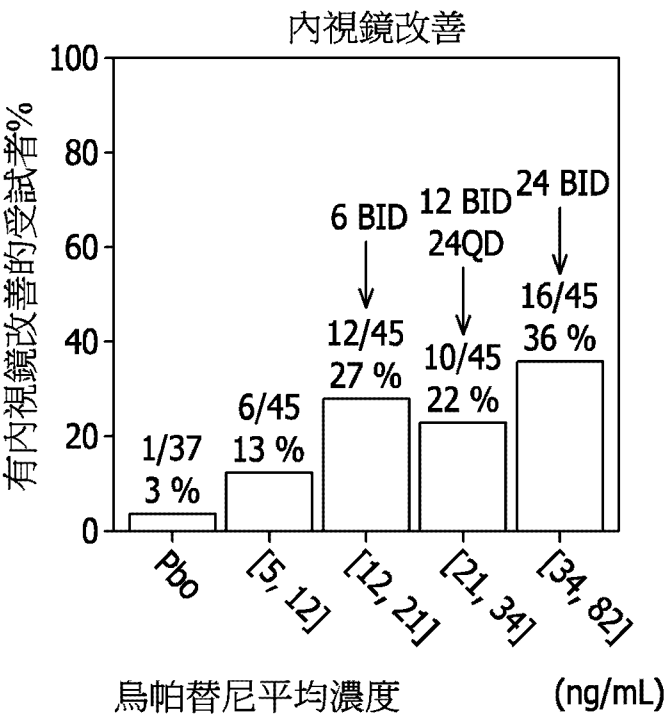


圖3H

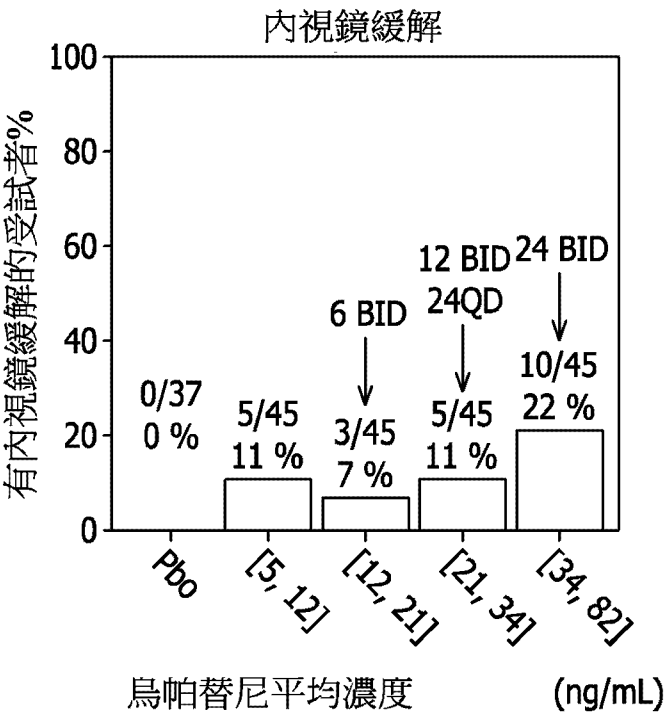
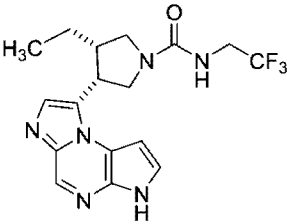


圖3I

特徵化學式：





公告本

I851536

【發明摘要】

【中文發明名稱】 治療克羅恩氏病和潰瘍性結腸炎之方法

【英文發明名稱】 METHODS OF TREATING CROHN' S DISEASE AND
ULCERATIVE COLITIS

【中文】

本揭露涉及用於治療克羅恩氏病之方法，且具體地涉及用於使用JAK1抑制劑誘導克羅恩氏病的臨床緩解和/或內視鏡改善之方法。在某些實施方式中，給予患者誘導劑量的JAK1抑制劑以誘導克羅恩氏病的臨床緩解和/或內視鏡改善，此後給予至少一個維持劑量的JAK1抑制劑。在其他實施方式中，本揭露涉及用於使用JAK1抑制劑治療潰瘍性結腸炎之方法。

【英文】

The present disclosure is directed to methods for treating Crohn' s disease, and in particular, to methods for inducing clinical remission and/or endoscopic improvement of Crohn' s disease, using a JAK1 inhibitor. In certain embodiments, the patient is administered an induction dose of the JAK1 inhibitor to induce clinical remission and/or endoscopic improvement of the Crohn' s disease, followed by administration of at least one maintenance dose of the JAK1 inhibitor thereafter. In other embodiments, the present disclosure is directed to methods for treating ulcerative colitis using a JAK1 inhibitor.

【指定代表圖】

圖3

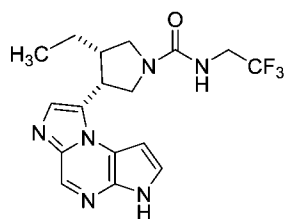
C211486PA.docx

第 1 頁，共 2 頁(發明摘要)

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 治療克羅恩氏病和潰瘍性結腸炎之方法

【英文發明名稱】 METHODS OF TREATING CROHN' S DISEASE AND
ULCERATIVE COLITIS

【技術領域】

【0001】 本揭露涉及用於治療炎症性腸病如克羅恩氏病和潰瘍性結腸炎之方法，並且具體涉及用於使用JAK1抑制劑誘導克羅恩氏病的臨床緩解和內視鏡改善或潰瘍性結腸炎的臨床緩解和內視鏡改善之方法。在某些實施方式中，給予患者誘導劑量的JAK1抑制劑以誘導克羅恩氏病的臨床緩解和/或內視鏡改善或潰瘍性結腸炎的臨床緩解，此後給予至少一個維持劑量的JAK1抑制劑。

【先前技術】

【0002】 炎症性腸病（IBD）涉及患者消化道的慢性炎症。IBD包括克羅恩氏病和潰瘍性結腸炎。IBD的確切病因尚不清楚。IBD可以是特發性IBD。

【0003】 克羅恩氏病（CD）包括一系列臨床和病理過程，該等臨床和病理過程表現為局灶性不對稱、透壁和偶爾肉芽腫性炎症，可影響胃腸道的任何部分（Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ; Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology, Management of Crohn' s disease in adults [美國胃腸病學院實踐參數委員會，成人克羅恩氏病的管理], *Am J Gastroenterol.* [美國胃腸病學雜誌] 2009;104(2):465-83）。該疾病可以影響任何年齡的人，其發病在第二個和第三個十年最為常見。女性受到的影響略多於男性，某些種族的疾病風險較高（Loftus EV Jr., “Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences [炎症性腸病的臨床流行病學：發病率、患病率和環境影響],” *Gastroenterology* [胃腸病學], 2004; 126(6):1504-17；

Probert CS, Jayanthi V, Rampton DS等人, “Epidemiology of inflammatory bowel disease in different ethnic and religious groups: limitations and aetiological clues [炎性腸病在不同種族和宗教團體中的流行病學：限制和病因學線索],” *Int. J Colorectal Dis.* [國際結腸直腸疾病雜誌], 1996;11(1):25-28)。在北美，CD的發病率估計為每10萬人3.1至14.6例。患病率的範圍為每10萬人從26至99例。在歐洲，CD的發病率為每10萬人0.7至9.8例，患病率為每10萬人8.3至214例(Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences [炎性腸病的臨床流行病學：發病率、患病率和環境影響], *Gastroenterology* [胃腸病學]. 2004; 126(6):1504-17)。

【0004】 CD已被表徵為導致併發症的進行性疾病。在挪威東南部的一項以人群為基礎的研究中，相當數量的患者在診斷後10年時表現出狹窄或穿透表型 (Solberg IC, Vatn MH, Hoie O等人; IBSEN Study Group [IBSEN研究小組]. Clinical course in Crohn’ s disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study [克羅恩氏病的臨床過程：以挪威人群基礎的十年隨訪研究的結果]. *Clin Gastroenterol Hepatol.* [臨床胃腸病學和肝病學] 2007;5(12):1430-8)。此外，大約80%被診斷為CD的患者將在某個時間點需要至少1次與該疾病相關的手術 (Munkholm P, Langholz E, Davidsen M等人 Intestinal cancer risk and mortality in patients with Crohn’ s disease [克羅恩氏病患者的腸癌風險和死亡率]. *Gastroenterology* [胃腸病學]. 1993;105(6):1716-23)。

【0005】 潰瘍性結腸炎 (UC) 係特發性炎性腸病 (IBD) 的兩種主要形式之一。據推測，UC係由於遺傳易感個體中對環境觸發因素的不受控制和誇大的局部免疫應答引起的 (Hanauer SB. Update on the etiology, pathogenesis and diagnosis of ulcerative colitis [有關潰瘍性結腸炎的病因學、發病和診斷的更新]. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* [自然臨床實踐：胃腸病學和肝病學]

2004;1(1):26-31)。UC係一種慢性、復發性大腸炎性疾病，其特徵在於主要是粘膜和偶爾粘膜下腸層的炎症和潰瘍。UC的最高年發病率在歐洲係24.3例/10萬人・年，在亞洲和中東係6.3例/10萬人・年，並且在北美係19.2例/10萬人・年，患病率在歐洲係505例/10萬人並且在北美係249例/10萬人。(Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM等人 Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review [根據系統綜述，炎性腸病的發病率和患病率隨時間而增加]. *Gastroenterology* [胃腸病學]. 2012;142(1):46-54)。根據系統綜述，炎性腸病的發病率和患病率隨時間而增加。(*Gastroenterology* [胃腸病學]. 2012;142(1):46-54.E42; quiz e30.) UC給保健系統帶來的負擔很重，僅在美國(US)，每年就佔有近50萬名內科醫生接診和超過46,000人次住院。(Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M等人, *Gastroenterology* [胃腸病學], 2002;122(5):1500-11)。

【0006】 UC的標誌性臨床症狀包括與直腸緊迫感和下墜有關的血性腹瀉。臨床過程以惡化和緩解為標誌。UC的診斷對臨床根據存疑，且得到診斷測試和消除感染病因的支持。(Dignass A, Eliakim R, Magro F等人 European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis [診斷和管理潰瘍性結腸炎的歐洲循證共識第1部分：定義和診斷]. *J Crohn's Colitis*. [克羅恩氏病和結腸炎雜誌] 2012;6(10):965-90)。

【0007】 UC的最嚴重腸表現係中毒性巨結腸和穿孔。腸外併發症包括關節炎(外周或軸向受累)、皮膚病(結節性紅斑、口瘡性口炎和壞疽性膿皮病)、眼睛炎症(葡萄膜炎)和肝功能障礙(原發性硬化性膽管炎)。UC患者結腸癌的風險增加，且隨著疾病持續時間和結腸受該疾病影響的程度風險增加。(Rutter M, Saunders B, Wilkinson K等人 Severity of inflammation is a risk factor for

colorectal neoplasia in ulcerative colitis [炎症的嚴重性係潰瘍性結腸炎中結直腸腫瘤的風險因子]。（*Gastroenterology* [胃腸病學], 2004;126(2):451-9）。

【0008】 UC的醫學治療的目的是控制炎症和減輕症狀。可用的藥物療法係有限的，並不總是完全消除炎症過程，並可能具有顯著的副作用。中度至重度活動性UC的療法包括5-胺基水楊酸衍生物和免疫抑制劑。

【0009】 將皮質類固醇用於有較嚴重 UC 症狀的患者中，但對長期療法無益。（Truelove SC, Witts LJ. Cortisone and corticotrophin in ulcerative colitis [可的松和促腎上腺皮質激素於潰瘍性結腸炎]. *Br Med J*. [英國醫學雜誌]

1959;1(5119):387-94）。皮質類固醇毒性的頻率和嚴重性係顯著的，包括感染、情緒和精神障礙、皮膚損傷和代謝性骨病。皮質類固醇對維持緩解無效，且來自美國胃腸病學院的 UC 實踐指南不推薦慢性類固醇治療。（Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology [美國胃腸病學院實踐參數委員會]. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee [成人潰瘍性結腸炎實踐指南：美國胃腸病學院，實踐參數委員會]. *Am J Gastroenterol*. [美國胃腸病學雜誌] 2010;105(3):501-23; quiz 524）。中度至重度症狀的患者可能從免疫抑制劑（硫唑嘌呤[AZA]、6-巰基嘌呤[6-MP]或胺甲喋呤[MTX]）中獲得一些益處；然而，由於起效緩慢（3至6個月），該等藥物局限於用作誘導治療，以及由於不良事件（AE）（包括骨髓抑制、感染、肝毒性、胰腺炎和惡性腫瘤）局限於用作維持療法。（Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology [美國胃腸病學院實踐參數委員會].

Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee [成人潰瘍性結腸炎實踐指南：美國胃腸病學院，實踐參數委員會]. *Am J Gastroenterol*. [美國胃腸病學雜誌], 2010;105(3):501-23;

quiz 524; Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM 等人 Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study [針對炎性腸病接受硫嘌呤的患者中的淋巴組織增殖性障礙：一項前瞻性觀察定群研究]. *Lancet*. [柳葉刀] 2009;374(9701):1617-25) 。

儘管有該等療法，大約 15% 的潰瘍性結腸炎患者經歷嚴重臨床過程，且該等患者中有 30% 需要切除結腸/直腸，以消除炎症過程來源，但伴隨而來的是顯著的發生率 (Aratari A, Papi C, Clemente V 等人 Colectomy rate in acute severe ulcerative colitis in the infliximab era [英利昔單抗時代急性重度潰瘍性結腸炎的結腸切除術率]. *Dig Liver Dis*. [消化系統和肝臟疾病] 2008;40(10):821-6 ; Turner D, Walsh CM, Steinhart AH 等人 Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression [重度潰瘍性結腸炎對皮質類固醇的反應：文獻系統綜述和元回歸]. *Clin Gastroenterol Hepatol*. [臨床胃腸病學和肝病學] 2007;5(1):103-10) 。

【0010】 已經評估了靶向特定免疫途徑的生物製劑在治療 UC 患者中的治療效果。抗腫瘤壞死因子 (TNF) 劑係首批用於 IBD 的生物製劑。英利昔單抗、阿達木單抗 (adalimumab) 和戈利木單 (golimumab) 抗成功地用於治療 UC。最近，美國食品和藥物管理局 (FDA) 和歐洲藥品管理局 (EMA) 已批准維多珠單抗 (一種抗粘連療法) 用於 UC 的治療，並且在日本，臨床開發正在進行中。

【0011】 抗 TNF 療法係類固醇難治性或類固醇依賴性患者、對硫嘌呤反應不充分的患者、或對該等藥物不耐受的患者的有效治療。抗 TNF 療法的潛在風險包括輸液或注射部位反應、嚴重感染、淋巴瘤、心臟衰竭、狼瘡樣綜合症和脫髓鞘病狀 (Sandborn WJ. State-of-the-art: immunosuppression and biologic therapy [當前技術水平：免疫抑制和生物療法]. *Dig Dis*. [消化系統疾病] 2010; 28(3):536-42) 。儘管可用生物製劑實現了有益結果，但只有 17% 至 45% 接受它

們的患者能夠實現臨床緩解。(Rutgeerts P, Sandborn W, Feagan B 等人, Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis [用於潰瘍性結腸炎的誘導和維持療法的英利昔單抗]. *N Engl J Med*. [新英格蘭醫學雜誌] 2005, 353(23):2462-76; Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W 等人 Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis [阿達木單抗誘導和維持中度至重度潰瘍性結腸炎患者的臨床緩解]. *Gastroenterology* [胃腸病學], 2012, 142(2):257-65 ; Feagan B, Greenberg G, Wild G 等人, Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the $\alpha 4 \beta 7$ integrin [用 $\alpha 4 \beta 7$ 整聯蛋白的人源化抗體治療潰瘍性結腸炎], *N. Engl. J. Med*. [新英格蘭醫學雜誌] 2005, 352(24):2499-507 ; Sandborn W, Feagan B, Marano C 等人 Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis [皮下戈利木單抗誘導中度至重度潰瘍性結腸炎患者的臨床反應和緩解], *Gastroenterology* [胃腸病學], 2014, 146(1):85-95; quiz e14-5), 因此, 對於對常規療法和生物療法的反應不充分或不耐受的患者, 對其他 UC 治療選擇仍有明顯的醫療需求。

【0012】 鑒於目前沒有針對CD已知的醫學或手術治癒手段, 治療策略係減輕症狀、改善生活品質、減少內視鏡炎症證據、和使短期和長期毒性和併發症最小化 (Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ; Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology, Management of Crohn's disease in adults [美國胃腸病學院實踐參數委員會, 成人克羅恩氏病的管理], *Am J Gastroenterol*. [美國胃腸病學雜誌], 2009, 104(2):465-83)。目前, 中度至重度疾病患者通常用常規藥物干預治療, 包括皮質類固醇和免疫抑制劑, 如硫唑嘌呤、6-巰基嘌呤或胺甲嘌呤 (MTX) (Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology,

Management of Crohn' s disease in adults [美國胃腸病學院實踐參數委員會，成人克羅恩氏病的管理], *Am J Gastroenterol* [美國胃腸病學雜誌], 2009, 104(2):465-83 ; Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO等人, European Crohn' s and Colitis Organisation [歐洲克羅恩氏病和結腸炎組織](ECCO), The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn' s disease: current management [診斷和管理克羅恩氏病的歐洲循證第二共識：日常管理], *J Crohn' s Colitis* [克羅恩氏病和結腸炎雜誌], 2010, 4(1):28-62, 勘誤在: *J Crohn' s Colitis* [克羅恩氏病和結腸炎雜誌], 2010, 4(3):353) 。

【0013】 長期使用皮質類固醇的潛在風險係眾所周知的。與短期使用皮質類固醇相關的不良事件（AE）包括痤瘡、滿月臉、水腫、皮膚紋、葡萄糖耐受不良和睡眠/情緒障礙，而長期使用（通常為12週或更長，但有時持續時間較短）觀察到的潛在AE包括後囊下白內障、骨質疏鬆症、股骨頭壞死、肌病和對感染的易感染（Irving PM, Garry RB, Sparrow MP等人, Review article: appropriate use of corticosteroids in Crohn' s disease [綜述文章：皮質類固醇在克羅恩氏病中的適當使用], *Aliment Pharmacol Ther.* [消化藥理學與治療學], 2007, 26(3):313-29 ; Rutgeerts PJ, Review article: the limitations of corticosteroid therapy in Crohn' s disease [綜述文章：皮質類固醇療法在克羅恩氏病中的局限性], *Aliment Pharmacol Ther.* [消化藥理學與治療學], 2001, 15(10):1515-25) 。硫唑嘌呤和6-巰基嘌呤的安全風險包括胰腺炎、骨髓抑制、感染性併發症和惡性腫瘤

（ Sandborn, WJ, State-of-the-art: immunosuppression and biologic therapy [當前技術水平：免疫抑制和生物療法], *Dig Dis.* [消化系統疾病], 2010, 28(3):536-42) 。

MTX可能與噁心、骨髓抑制以及肝和肺毒性有關（ Siegel等人, Review article: Practical Management of Inflammatory Bowel Disease Patients Taking Immunosuppressants [綜述文章：服用免疫抑制劑的炎性腸病患者的實踐管理],

Aliment Pharmacol Ther. [消化藥理學與治療學], 2005, 22:1-16)。用抗TNF- α 療法(即, 生物製劑)治療對常規療法無響應的患者(Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology, Management of Crohn's disease in adults [美國胃腸病學院實踐參數委員會, 成人克羅恩氏病的管理], *Am J Gastroenterol.* [美國胃腸病學雜誌], 2009, 104(2):465-83; Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO等人, European Crohn's and Colitis Organisation [歐洲克羅恩氏病和結腸炎組織](ECCO), The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management[診斷和管理克羅恩氏病的歐洲循證第二共識: 日常管理], *J Crohn's Colitis* [克羅恩氏病和結腸炎雜誌], 2010, 4(1):28-62, 勘誤在: *J. Crohn's Colitis*[克羅恩氏病和結腸炎雜誌], 2010, 4(3):353)。生物製劑的潛在風險包括輸液或注射部位反應、嚴重感染、淋巴瘤和其他惡性腫瘤、心臟衰竭、血細胞減少症、狼瘡樣綜合症和脫髓鞘病狀(Sandborn WJ, State-of-the-art: immunosuppression and biologic therapy [當前技術水平: 免疫抑制和生物療法], *Dig. Dis.* [消化系統疾病], 2010, 28(3):536-42)。

【0014】 儘管可用抗TNF- α 劑實現了有益結果, 但首次接受它們的患者有大約40%沒有臨床意義的反應(初次非響應者)(Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ等人, A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Croh's disease [克羅恩氏病的抗腫瘤壞死因子 α 嵌合單株抗體cA2的短期研究], *N. Engl. J. Med.* [新英格蘭醫學雜誌], 1997, 337(15):1029-35; Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR等人, ACCENT I Study Group, Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial [ACCENT I研究小組, 克羅恩氏病的維持英利昔單抗: ACCENT I隨機化試驗], *Lancet* [柳葉刀], 2002, 359(9317):1541-9; Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P

等人, Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn' s disease: the CLASSIC-I trial [人抗腫瘤壞死因子單株抗體（阿達木單抗）於克羅恩氏病：CLASSIC-I試驗], *Gastroenterology* [胃腸病學], 2007, 132(1):52-65；Colombel JF, Sandobrn WJ, Rutgeerts P等人, Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn' s disease: the CHARM trial [阿達木單抗用於維持克羅恩氏病患者的臨床反應和緩解：CHARM試驗], *Gastroenterology* [胃腸病學], 2007, 132(1):52-65；Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S等人, PRECISE I Study Investigators, Certolizumab pegol for the treatment of Crohn' s disease [PRECISE I研究研究人員，用於治療克羅恩氏病的塞妥珠單抗], *N. Engl. J. Med.* [新英格蘭醫學雜誌], 2007, 357(3):228-38）。在最初響應並繼續接受維持治療持續時間較長的患者中，大約38%在6個月後變為非響應者（Schriebeinger S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC等人; PRECISE 2 Study Investigators, Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn' s disease [PRECISE 2研究研究人員，塞妥珠單抗針對克羅恩氏病的維持療法], *N. Engl. J. Med.* [新英格蘭醫學雜誌], 2007, 357(3):239-50, 勘誤在: *N. Engl. J. Med.* [新英格蘭醫學雜誌], 2007, 357(13):1357），且大約50%在1年時喪失反應而變成非響應者（二次非響應者）（Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR等人, ACCENT I Study Group, Maintenance infliximab for Croh' s disease: the ACCENT I randomized trial [ACCENT I研究小組，克羅恩氏病的維持英利昔單抗：ACCENT I隨機化試驗], *Lancet* [柳葉刀], 2002, 359(9317):1541-9；Colombel JF, Sandobrn WJ, Rutgeerts P等人, Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn' s disease: the CHARM trial [阿達木單抗用於維持克羅恩氏病患者的臨床反應和緩解：CHARM試驗], *Gastroenterology* [胃腸病學], 2007, 132(1):52-65）。最初對第一抗TNF劑響應但隨後失去反應的患者往往對第二抗TNF劑具有較低

的反應和緩解率（Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P等人, Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial [阿達木單抗用於維持克羅恩氏病患者的臨床反應和緩解：CHARM 試驗], *Gastroenterology* [胃腸病學], 2007, 132(1):52-65；Sandborn等人,

“Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease [克羅恩氏病的那他珠單抗誘導和維持療法],” *N. Engl. J. Med.* [新英格蘭醫學雜誌], 2005, 353(18):1912-25)。

【0015】 在先前使用抗TNF的患者中研究了一類新的生物製劑。那他珠單抗係 $\alpha 4 \beta 1$ 和 $\alpha 4 \beta 7$ 整聯蛋白的人源化單株抗體，對於先前暴露於抗TNF- α 療法的患者顯示出前景；超過一半的患者對誘導方案有反應（Sandborn等人,

“Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease [克羅恩氏病的那他珠單抗誘導和維持療法],” *N. Engl. J. Med.* [新英格蘭醫學雜誌], 2005, 353(18):1912-25)。

然而，由於歸因於潛伏JC病毒活化的進行性多灶性白質腦病（PML）的嚴重風險，那他珠單抗在2008年批准後的使用受到嚴重限制（Van Assche G, Van Rans M, Scot R等人, “Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease [克羅恩氏病在那他珠單抗療法後的進行性多灶性白質腦病],” *N. Engl. J. Med.* [新英格蘭醫學雜誌], 2005,

353(4):362-8)。維多珠單抗對 $\alpha 4 \beta 7$ 整聯蛋白具有特異性，不影響淋巴細胞運輸到腦。因此，推測不存在與那他珠單抗相關的PML風險。然而，它不能滿足無法用抗TNF治療的患者的許多未滿足的需求，例如改善腸外表現（Rubin等人, *Inflammatory Bowel Diseases* [炎性疾病], 2016, 22增刊1:S42-S43)。在使用維多珠單抗的誘導研究中，先前無法用抗TNF治療的患者的臨床緩解的主要終點既不具有統計顯著性，也沒有臨床意義，因為與安慰劑相比僅有3%的差異（Sands

等人, “Effects of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Crohn's

Disease in Whom Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment Failed [維多珠單抗誘導療法對腫瘤壞死因子拮抗劑治療失敗的克羅恩氏病患者的效果],”

Gastroenterology [胃腸病學], 2014, 147:618-627)。優特克單抗係一種選擇性靶向IL-12和IL-23的人類單株抗體，對響應於先前的抗TNF α 療法的患者和不響應於先前的抗TNF α 療法的患者都有效。然而，優特克單抗的功效與抗TNF劑的功效大致相似，因此受制於類似的缺點（*Ther. Adv. Gastroenterology* [胃腸病學的治療進展], 2016, 第9(1)卷, 第26-36頁）。很明顯，對於無法或不能耐受常規療法以及抗TNF- α 劑或其他生物療法的患者，仍然需要另外的CD治療選擇。

【0016】 托法替尼係另一種JAK抑制劑，已在克羅恩氏病中研究過。在使用托法替尼的誘導研究中，治療8週或維持治療26週後，中度至重度克羅恩氏病患者的臨床緩解的主要終點與安慰劑相比無統計顯著性。（Panes等人，

“Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn’s disease: results of two phase IIb randomized placebo-controlled trials [克羅恩氏病的托法替尼誘導和維持治療：二期IIb隨機安慰劑對照試驗的結果],” *Gut* [腸病學] 2017;0:1-11, 147:618-627)。因此，需要克羅恩氏病的有效誘導和維持治療。

【發明內容】

【0017】 本發明解決了上述需要並提供了用於治療克羅恩氏病和潰瘍性結腸炎之方法。在一些方面，本揭露提供了用於治療患有中度至重度活動性克羅恩氏病的患者的克羅恩氏病之方法。在一些方面，本揭露提供了用於治療患有中度至重度活動性潰瘍性結腸炎的患者之潰瘍性結腸炎之方法。患者對常規治療（如胺基水楊酸鹽、皮質類固醇或免疫抑制劑）或對先前用抗TNF療法或另一生物製劑治療可能具有不充分反應或經歷不耐受。在一個實施方式中，患者

係患有中度至重度活動性克羅恩氏病的成人，且對皮質類固醇、免疫調節劑或生物療法具有不充分反應或不耐受。

【0018】 在一個實施方式中，本揭露涉及誘導患者的克羅恩氏病臨床緩解之方法，所述方法包括：a) 向患者給予至少一個誘導劑量的(3S,4R)-3-乙基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡啶-8-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啉-1-甲醯胺（烏帕替尼（upadacitinib））或者其藥學上可接受的鹽或固態形式，其中所述誘導劑量包括30至45 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在一個實施方式中，該方法還包括維持克羅恩氏病臨床緩解，其中該方法還包括b) 在給予最後的誘導劑量後，向患者給予第一維持劑量的烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式；和c) 此後每天一次給予至少一個另外的維持劑量。

【0019】 在另一個實施方式中，本揭露涉及誘導患者的克羅恩氏病內視鏡改善之方法，所述方法包括：a) 向患者給予至少一個誘導劑量的烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式，其中所述誘導劑量包括30至45 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在一個實施方式中，該方法還包括維持克羅恩氏病內視鏡改善，其中該方法還包括b) 在給予最後的誘導劑量後，向患者給予第一維持劑量的烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式；和c) 此後每天一次給予至少一個另外的維持劑量。

【0020】 在另一個實施方式中，本揭露涉及誘導患者的克羅恩氏病臨床緩解之方法，所述方法包括：a) 向患者給予至少一個誘導劑量的烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式，其中所述誘導劑量包括45 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在一個實施方式中，該方法還包括維持克羅恩氏病臨床緩解，其中該方法還包括b) 在給予最後的誘導劑量後，向患者給予第一維持劑量的烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式；和c) 此後每天一次給予至少一個另外的維持劑量。

【0021】 在另一個實施方式中，本揭露涉及誘導患者的克羅恩氏病內視鏡緩解之方法，所述方法包括：a) 向患者給予至少一個誘導劑量的烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式，其中所述誘導劑量包括45 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在一個實施方式中，該方法還包括維持克羅恩氏病內視鏡緩解，其中該方法還包括b) 在給予最後的誘導劑量後，向患者給予第一維持劑量的烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式；和c) 此後每天一次給予至少一個另外的維持劑量。

【0022】 在一個實施方式中，誘導劑量包括45 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。

【0023】 在一個實施方式中，患者對先前用皮質類固醇、免疫抑制劑或生物製劑治療具有不充分反應或經歷不耐受。在一個實施方式中，患者對先前用抗TNF劑治療具有不充分反應或經歷不耐受。在一個實施方式中，患者在給予誘導劑量之前患有中度至重度活動性克羅恩氏病。

【0024】 在一個實施方式中，誘導劑量係口服給予患者。在一個實施方式中，誘導劑量係每天一次給予患者。

【0025】 在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內實現臨床緩解。在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內實現臨床緩解。

【0026】 在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內實現內視鏡改善。在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內實現內視鏡改善。

【0027】 在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內實現臨床緩解。在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內實現臨床緩解。

【0028】 在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內實現內視鏡緩解。在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內實現內視鏡緩解。

【0029】 在一個實施方式中，在給予至少一個誘導劑量後，與患者的基線SES-CD相比，患者的克羅恩氏病簡化內視鏡得分（SES-CD）降低大於50%。在一個實施方式中，在給予至少一個誘導劑量後，與患者的基線SES-CD相比，患者的克羅恩氏病簡化內視鏡得分（SES-CD）減少至少2分。在一個實施方式中，在給予至少一個誘導劑量後，患者實現內視鏡緩解。在一個實施方式中，在給予至少一個誘導劑量後，患者實現臨床反應。在一個實施方式中，患者早在距第一劑量兩周時即實現臨床反應。在一個實施方式中，在給予至少一個誘導劑量後，患者達到小於150的CDAI得分。

【0030】 在一個實施方式中，第一維持劑量包括15 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在一個實施方式中，第一維持劑量包括30 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。

【0031】 在一個實施方式中，至少一個另外的維持劑量包括15 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在一個實施方式中，至少一個另外的維持劑量包括30 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。

【0032】 在一個實施方式中，第一維持劑量和所述至少一個另外的維持劑量係口服給予。在一個實施方式中，第一維持劑量和所述至少一個另外的維持劑量係每天一次給予。

【0033】 在一個實施方式中，患者維持臨床緩解。在一個實施方式中，患者維持內視鏡改善。在一個實施方式中，患者維持內視鏡緩解。

【0034】 在一個實施方式中，患者維持與患者的基線SES-CD相比降低大於50%的克羅恩氏病簡化內視鏡得分（SES-CD）。在一個實施方式中，所述患

者維持與患者的基線SES-CD相比減少至少2分的克羅恩氏病簡化內視鏡得分（SES-CD）。在一個實施方式中，患者維持內視鏡緩解。在一個實施方式中，患者維持小於150的CDAI得分。在一個實施方式中，患者維持臨床反應。

【0035】 在一個實施方式中，患者在給予第一維持劑量之前達到小於150的CDAI得分。在一個實施方式中，患者在給予第一維持劑量之前實現臨床反應。

【0036】 在一個實施方式中，誘導劑量包括45 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式，每天口服給予一次；第一維持劑量包括30 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式，每天口服給予一次；且至少一個另外的維持劑量包括30 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式，每天口服給予一次。

【0037】 在一個實施方式中，誘導劑量包括45 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式，每天口服給予一次；第一維持劑量包括15 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式，每天口服給予一次；且至少一個另外的維持劑量包括15 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式，每天口服給予一次。

【0038】 在一個實施方式中，誘導劑量在每天一次的改良釋放配製物中。在一個實施方式中，第一維持劑量和至少一個另外的維持劑量各自在每天一次的改良釋放配製物中。

【0039】 在一個實施方式中，本揭露涉及用於治療克羅恩氏病之方法，該方法包括向患者給予15 mg至45 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在一個實施方式中，該方法包括給予15 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在一個實施方式中，該方法包括給予30 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在一個實施方式中，該方法包括給予45 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在一個實施方式中，烏帕替尼或者其藥

學上可接受的鹽或固態形式係口服給予患者。在一個實施方式中，烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式係每天一次給予患者。

【0040】 在一個實施方式中，本揭露涉及用於治療克羅恩氏病之方法，該方法包括：a) 向患者給予至少一個誘導劑量的烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式，其中所述誘導劑量包括45 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在一個實施方式中，該方法還包括b) 在給予最後的誘導劑量後，向患者給予第一維持劑量的烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式；和c) 此後每天一次向患者給予至少一個另外的維持劑量。

【0041】 在一個這樣的實施方式中，第一維持劑量包括15 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在一個實施方式中，第一維持劑量包括30 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在一個實施方式中，第一維持劑量係口服給予。

【0042】 在一個實施方式中，至少一個另外的維持劑量包括15 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在一個實施方式中，至少一個另外的維持劑量包括30 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在一個實施方式中，至少一個另外的維持劑量係口服給予。

【0043】 在一個實施方式中，患者維持小於150的CDAI得分。

【0044】 在一個實施方式中，患者對先前用皮質類固醇、免疫抑制劑或生物製劑治療具有不充分反應或經歷不耐受。在一個實施方式中，患者對先前用抗TNF劑治療具有不充分反應或經歷不耐受。

【0045】 在一個實施方式中，患者在給予至少一個誘導劑量後實現臨床緩解。在一個實施方式中，患者在給予至少一個誘導劑量後實現內視鏡改善。在一個實施方式中，患者在給予至少一個誘導劑量後實現內視鏡緩解。在一個實施方式中，患者在給予至少一個誘導劑量後實現臨床反應。

【0046】 在一個實施方式中，誘導劑量包括45 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式，每天口服給予一次；所述第一維持劑量包括30 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式，每天口服給予一次；且所述至少一個另外的維持劑量包括30 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式，每天口服給予一次。

【0047】 在一個實施方式中，誘導劑量包括45 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式，每天口服給予一次；所述第一維持劑量包括15 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式，每天口服給予一次；且所述至少一個另外的維持劑量包括15 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式，每天口服給予一次。

【0048】 在一個實施方式中，誘導劑量在每天一次的改良釋放配製物中。在一個實施方式中，第一維持劑量和至少一個另外的維持劑量各自在每天一次的改良釋放配製物中。在一個實施方式中，患者在給予誘導劑量之前患有中度至重度活動性克羅恩氏病。

【0049】 在一個實施方式中，本揭露涉及誘導患有中度至重度活動性克羅恩氏病的患者的緩解之方法，該方法包括向患者給予45 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在一個這樣的實施方式中，患者對胺基水楊酸鹽、皮質類固醇、免疫抑制劑、生物製劑、抗TNF劑、或其組合具有不充分反應或不耐受。

【0050】 在一個實施方式中，本揭露涉及誘導患有中度至重度活動性克羅恩氏病的患者的臨床緩解之方法，該方法包括向患者給予45 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在一個這樣的實施方式中，患者對胺基水楊酸鹽、皮質類固醇、免疫抑制劑、生物製劑、抗TNF劑、或其組合具有不充分反應或不耐受。

【0051】 在一個實施方式中，本揭露涉及誘導患有中度至重度活動性克羅恩氏病的患者的內視鏡改善之方法，該方法包括向患者給予45 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在一個這樣的實施方式中，患者對胺基水楊酸鹽、皮質類固醇、免疫抑制劑、生物製劑、抗TNF劑、或其組合具有不充分反應或不耐受。

【0052】 在一個實施方式中，本揭露涉及治療患有中度至重度活動性克羅恩氏病的難治性患者之方法，該方法包括向患者給予45 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在一個這樣的實施方式中，在給予初始劑量的烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內誘導臨床緩解。在一個這樣的實施方式中，在給予初始劑量的烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內或16週內誘導內視鏡改善。

【0053】 在一個實施方式中，誘導劑量包括45 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在另一個實施方式中，第一維持劑量和/或至少一個另外的維持劑量包括15 mg至30 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。

【0054】 在一個實施方式中，本揭露涉及誘導患有中度至重度活動性潰瘍性結腸炎的患者的臨床反應之方法，所述方法包括：a) 向患者給予至少一個誘導劑量的烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式，其中所述誘導劑量包括45 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在一個這樣的實施方式中，臨床反應係這樣的臨床反應，其中患者的Adapted Mayo得分與基線相比減少大於或等於2分且降低大於或等於30%，伴隨著直腸出血分項評分減少大於或等於1或者絕對直腸出血分項得分為0或1。在另一個這樣的實施方式中，臨床反應係這樣的臨床反應，其中患者的Full Mayo得分與基線相比減少大於或等於3

分且降低大於或等於30%，伴隨著直腸出血分項評分與基線相比減少大於或等於1或者絕對直腸出血分項得分為0或1。

【0055】 在又另一個實施方式中，該方法還包括維持臨床反應，所述方法還包括：b) 在給予最後的誘導劑量後，向患者給予第一維持劑量的烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式；和c) 此後每天一次給予至少一個另外的維持劑量。

【0056】 在另一個實施方式中，誘導劑量包括45 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在另一個實施方式中，第一維持劑量和/或至少一個另外的維持劑量包括15 mg至30 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。

【0057】 在一個實施方式中，本揭露的方法係誘導患者的克羅恩氏病臨床緩解之方法，該方法包括：a) 向患者給予誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述誘導劑量係一天口服給予一次持續至少4週，且包括45 mg烏帕替尼或45 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；且b) 其中所述患者在給予第一誘導劑量12週內實現臨床緩解。

【0058】 在一個實施方式中，在第一誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽4週內誘導克羅恩氏病臨床緩解。

【0059】 在一個實施方式中，該方法係誘導患者的克羅恩氏病臨床反應之方法，所述方法包括：a) 向患者給予誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述誘導劑量係一天口服給予一次持續至少2週，且包括45 mg烏帕替尼或45 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；且b) 其中所述患者實現臨床反應。

【0060】 在一個實施方式中，在第一誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽4週內誘導克羅恩氏病臨床反應。在一個實施方式中，在第一誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽12週內誘導克羅恩氏病臨床反應。

【0061】 在一個實施方式中，該方法係誘導患者的克羅恩氏病內視鏡緩解之方法，所述方法包括：a) 向患者給予誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述誘導劑量係一天口服給予一次持續至少12週，且包括45 mg烏帕替尼或45 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；且b) 其中所述患者在給予第一誘導劑量12週內實現內視鏡緩解。

【0062】 在一個實施方式中，在第一誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽4週內誘導克羅恩氏病內視鏡緩解。

【0063】 在一個實施方式中，該方法係誘導患者的克羅恩氏病內視鏡反應之方法，所述方法包括：a) 向患者給予誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述誘導劑量係一天口服給予一次持續至少4週，且包括45 mg烏帕替尼或45 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；且b) 其中所述患者在給予第一誘導劑量4週內實現內視鏡反應。

【0064】 在一個實施方式中，在第一誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽12週內誘導克羅恩氏病內視鏡反應。

【0065】 在一個實施方式中，該方法係誘導患者的克羅恩氏病無皮質類固醇緩解之方法，所述方法包括：a) 向患者給予誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述誘導劑量係一天口服給予一次持續至少12週，且包括45 mg烏帕替尼或45 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；且b) 其中所述患者在給予第一誘導劑量4週內實現無類固醇緩解。

【0066】 在一個實施方式中，患者係患有中度至重度活動性克羅恩氏病的成人。

【0067】 在一個實施方式中，患者在給予第一誘導劑量12週內經歷大於150的CDAI減少。

【0068】 在一個實施方式中，患者對先前用皮質類固醇、免疫抑制劑或生物製劑治療具有不充分反應或經歷不耐受。

【0069】 在一個實施方式中，患者對先前用抗TNF劑治療具有不充分反應或經歷不耐受。

【0070】 在一個實施方式中，患者對英利昔單抗、阿達木單抗或賽妥珠單抗（certolizumab）具有不充分反應或經歷不耐受。

【0071】 在一個實施方式中，患者診斷患有克羅恩氏病超過十年，且對一種或多種先前治療具有不充分反應或經歷不耐受。在一個實施方式中，先前治療選自由以下各項組成之群組：皮質類固醇、免疫抑制劑、抗生素和生物療法。

【0072】 在一個實施方式中，該方法包括誘導和維持患者的克羅恩氏病臨床緩解之方法，所述方法包括：a) 向患者給予誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述誘導劑量係一天口服給予一次持續至少4週，且包括45 mg烏帕替尼或45 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；b) 其中所述患者在給予第一誘導劑量4週內實現臨床緩解；c) 在給予最後的誘導劑量後，向患者給予第一維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述第一維持劑量係一天口服給予一次，且包括30 mg烏帕替尼或30 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；d) 向患者給予至少一個另外的維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽；且e) 其中所述患者在給予第一誘導劑量後維持臨床緩解52週。

【0073】 在一個實施方式中，該方法包括誘導和維持患者的克羅恩氏病臨床反應之方法，所述方法包括：a) 向患者給予誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述誘導劑量係一天口服給予一次持續至少2週，且包括45 mg烏帕替尼或45 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；且b) 其中所述患者在給予

第一誘導劑量2週內實現臨床反應；c) 在給予最後的誘導劑量後，向患者給予第一維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述第一維持劑量係一天口服給予一次，且包括30 mg烏帕替尼或30 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；d) 向患者給予至少一個另外的維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽；且e) 其中所述患者在給予第一誘導劑量後維持臨床反應52週。

【0074】 在一個實施方式中，在第一誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽4週內誘導克羅恩氏病臨床反應。

【0075】 在一個實施方式中，在第一誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽12週內誘導克羅恩氏病臨床反應。

【0076】 在一個實施方式中，該方法包括誘導和維持患者的克羅恩氏病內視鏡緩解之方法，所述方法包括：a) 向患者給予誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述誘導劑量係一天口服給予一次持續至少4週，且包括45 mg烏帕替尼或45 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；且b) 其中所述患者在給予第一誘導劑量4週內實現內視鏡緩解；c) 在給予最後的誘導劑量後，向患者給予第一維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述第一維持劑量係一天口服給予一次，且包括30 mg烏帕替尼或30 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；d) 向患者給予至少一個另外的維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽；且e) 其中所述患者在給予第一誘導劑量後維持內視鏡緩解52週。

【0077】 在一個實施方式中，在第一誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽12週內誘導克羅恩氏病內視鏡緩解。

【0078】 在一個實施方式中，該方法係誘導和維持患者的克羅恩氏病內視鏡反應之方法，所述方法包括：a) 向患者給予誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述誘導劑量係一天口服給予一次持續至少4週，且包括45 mg烏帕替尼或45 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；且b) 其中所述患者在給予

第一誘導劑量4週內實現內視鏡反應；c) 在給予最後的誘導劑量後，向患者給予第一維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述第一維持劑量係一天口服給予一次，且包括30 mg烏帕替尼或30 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；d) 向患者給予至少一個另外的維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽；且e) 其中所述患者在給予第一誘導劑量後維持內視鏡反應52週。

【0079】 在一個實施方式中，在第一誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽12週內誘導克羅恩氏病內視鏡反應。

【0080】 在一個實施方式中，該方法係誘導和維持患者的克羅恩氏病無皮質類固醇緩解之方法，所述方法包括：a) 向患者給予誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述誘導劑量係一天口服給予一次持續至少12週，且包括45 mg烏帕替尼或45 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；b) 其中所述患者在給予第一誘導劑量4週內實現無類固醇緩解；c) 在給予最後的誘導劑量後，向患者給予第一維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述第一維持劑量係一天口服給予一次，且包括30 mg烏帕替尼或30 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；且d) 向患者給予至少一個另外的維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽；且e) 其中所述患者在給予第一誘導劑量後維持無皮質類固醇緩解52週。

【0081】 在一個實施方式中，患者係患有中度至重度活動性克羅恩氏病的成人。

【0082】 在一個實施方式中，患者在第一劑量後一周經歷大便頻率改善。在一個實施方式中，患者在第一劑量後8週時經歷腹痛改善。

【0083】 在一個實施方式中，患者在給予第一誘導劑量12週內經歷大於150的CDAI減少。

【0084】 在一個實施方式中，患者對先前用皮質類固醇、免疫抑制劑或生物製劑治療具有不充分反應或經歷不耐受。

【0085】 在一個實施方式中，患者對先前用抗TNF劑治療具有不充分反應或經歷不耐受。

【0086】 在一個實施方式中，抗TNF劑係英利昔單抗、阿達木單抗或塞妥珠單抗（certolizumab pegol）。

【0087】 在一個實施方式中，患者診斷患有克羅恩氏病超過十年，且對先前治療具有不充分反應或經歷不耐受。

【0088】 在一個實施方式中，先前治療選自皮質類固醇、免疫抑制劑、抗生素和生物療法。

【0089】 在一個實施方式中，該方法係誘導和維持患者的克羅恩氏病臨床緩解之方法，所述方法包括：a) 向患者給予誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述誘導劑量係一天口服給予一次持續至少4週，且包括45 mg 烏帕替尼或45 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；b) 其中所述患者在給予第一誘導劑量4週內實現臨床緩解；c) 在給予最後的誘導劑量後，向患者給予第一維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述第一維持劑量係一天口服給予一次，且包括15 mg烏帕替尼或15 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；d) 向患者給予至少一個另外的維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽；且e) 其中所述患者在給予第一誘導劑量後維持臨床緩解52週。

【0090】 在一個實施方式中，該方法係誘導和維持患者的克羅恩氏病臨床反應之方法，所述方法包括：a) 向患者給予誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述誘導劑量係一天口服給予一次持續至少2週，且包括45 mg 烏帕替尼或45 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；且b) 其中所述患者在給予第一誘導劑量2週內實現臨床反應；c) 在給予最後的誘導劑量後，向患者給予第

一維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述維持劑量係一天口服給予一次，且包括15 mg烏帕替尼或15 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；

d) 向患者給予至少一個另外的維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽；且

e) 其中所述患者在給予第一誘導劑量後維持臨床反應52週。

【0091】 在一個實施方式中，在第一誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽4週內誘導克羅恩氏病臨床反應。

【0092】 在一個實施方式中，在第一誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽12週內誘導克羅恩氏病臨床反應。

【0093】 在一個實施方式中，該方法係誘導和維持患者的克羅恩氏病內視鏡緩解之方法，所述方法包括：a) 向患者給予誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述誘導劑量係一天口服給予一次持續至少4週，且包括45 mg烏帕替尼或45 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；且b) 其中所述患者在給予第一誘導劑量4週內實現內視鏡緩解；c) 在給予最後的誘導劑量後，向患者給予第一維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述第一維持劑量係一天口服給予一次，且包括15 mg烏帕替尼或15 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；d) 向患者給予至少一個另外的維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽；且e) 其中所述患者在給予第一誘導劑量後維持內視鏡緩解52週。

【0094】 在一個實施方式中，在第一誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽12週內誘導克羅恩氏病內視鏡緩解。

【0095】 在一個實施方式中，該方法係誘導和維持患者的克羅恩氏病內視鏡反應之方法，所述方法包括：a) 向患者給予誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述誘導劑量係一天口服給予一次持續至少4週，且包括45 mg烏帕替尼或45 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；且b) 其中所述患者在給予第一誘導劑量4週內實現內視鏡反應；c) 在給予最後的誘導劑量後，向患者給予

第一維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述維持劑量係一天口服給予一次，且包括15 mg烏帕替尼或15 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；d) 向患者給予至少一個另外的維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽；且e) 其中所述患者在給予第一誘導劑量後維持內視鏡反應52週。

【0096】 在一個實施方式中，在第一誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽12週內誘導克羅恩氏病內視鏡反應。

【0097】 在一個實施方式中，該方法係誘導和維持患者的克羅恩氏病無皮質類固醇緩解之方法，所述方法包括：a) 向患者給予誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述誘導劑量係一天口服給予一次持續至少12週，且包括45 mg烏帕替尼或45 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；b) 其中所述患者在給予第一誘導劑量4週內實現無類固醇緩解；c) 在給予最後的誘導劑量後，向患者給予第一維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述第一維持劑量係一天口服給予一次，且包括15 mg烏帕替尼或15 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；且d) 向患者給予至少一個另外的維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽；且e) 其中所述患者在給予第一誘導劑量後維持無皮質類固醇緩解52週。

【0098】 在一個實施方式中，患者係患有中度至重度活動性克羅恩氏病的成人。

【0099】 在一個實施方式中，患者在給予第一誘導劑量12週內經歷> 150的CDAI減少。

【0100】 在一個實施方式中，患者對先前用皮質類固醇、免疫抑制劑或生物製劑治療具有不充分反應或經歷不耐受。

【0101】 在一個實施方式中，患者對先前用抗TNF劑治療具有不充分反應或經歷不耐受。

【0102】 在一個實施方式中，患者對先前治療抗TNF劑具有不充分反應或經歷不耐受，該抗TNF劑係英利昔單抗、阿達木單抗或賽妥珠單抗。

【0103】 在一個實施方式中，患者診斷患有克羅恩氏病超過十年，且對一種或多種先前治療具有不充分反應或經歷不耐受。

【0104】 在一個實施方式中，該方法包括如下方法，其中先前治療選自皮質類固醇、免疫調節劑、抗生素和生物療法。

【0105】 在一個實施方式中，該方法包括誘導患者的潰瘍性結腸炎臨床緩解，所述方法包括：a) 向患者給予誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述誘導劑量係一天口服給予一次持續至少4週，且包括45 mg烏帕替尼或45 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；且b) 其中所述患者在給予第一誘導劑量4週內實現臨床緩解。

【0106】 在一個實施方式中，該方法包括誘導患者的潰瘍性結腸炎臨床緩解，所述方法包括：a) 向患者給予誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述誘導劑量係一天口服給予一次持續至少6週，且包括45 mg烏帕替尼或45 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；且b) 其中所述患者在給予第一45 mg誘導劑量6週內實現臨床緩解。

【0107】 在一個實施方式中，該方法包括誘導患者的潰瘍性結腸炎臨床緩解，所述方法包括：a) 向患者給予誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述誘導劑量係一天口服給予一次持續至少8週，且包括45 mg烏帕替尼或45 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；且b) 其中所述患者在給予第一45 mg誘導劑量8週內實現臨床緩解。

【0108】 在一個實施方式中，該方法包括誘導患者的潰瘍性結腸炎內視鏡改善之方法，所述方法包括：a) 向患者給予誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述誘導劑量係一天口服給予一次持續至少8週，且包括45 mg

烏帕替尼或45 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；且b) 其中所述患者在給予第一誘導劑量8週內實現內視鏡改善。

【0109】 在一個實施方式中，該方法包括誘導患者的潰瘍性結腸炎內視鏡緩解之方法，所述方法包括：a) 向患者給予誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述誘導劑量係一天口服給予一次持續至少8週，且包括45 mg烏帕替尼或45 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；且b) 其中所述患者在給予第一45 mg誘導劑量8週內實現內視鏡緩解。

【0110】 在一個實施方式中，患者患有中度至重度活動性潰瘍性結腸炎。

【0111】 在一個實施方式中，患者在第一誘導劑量時正在服用皮質類固醇。

【0112】 在一個實施方式中，臨床緩解、內視鏡改善或內視鏡緩解係無皮質類固醇的。

【0113】 在一個實施方式中，患者對一種或多種皮質類固醇、免疫抑制劑或生物療法表現出不充分反應、喪失反應或不耐受。

【0114】 在一個實施方式中，免疫抑制劑選自口服硫唑嘌呤、6-巰基嘌呤、可注射胺甲嘌呤和他克莫司（tacrolimus）。

【0115】 在一個實施方式中，生物療法選自英利昔單抗、阿達木單抗、戈利木單抗和維多珠單抗。

【0116】 在一個實施方式中，服用皮質類固醇的所述患者中的不充分反應被定義為，儘管有至少一個誘導方案的歷史，所述患者還是經歷持續活動性疾病的病徵和症狀，該誘導方案包括相當於強體松 ≥ 40 mg/天的劑量，口服3至4週或靜脈注射1週。

【0117】 在一個實施方式中，患者無法在不使活動性疾病復發的情況下將皮質類固醇漸減至低於相當於強體松口服每天10 mg的劑量。

【0118】 在一個實施方式中，所述患者對皮質類固醇的不耐受導致庫興氏症候群、骨質減少、骨質疏鬆症、高血糖症、失眠或感染。

【0119】 在一個實施方式中，儘管有至少一個90天的口服硫唑嘌呤、6-巰基嘌呤、可注射胺甲嘌呤或他克莫司方案的歷史，對免疫抑制劑經歷不充分反應的患者還是經歷持續活動性疾病的病徵和症狀。

【0120】 在一個實施方式中，對免疫抑制劑經歷不充分反應的患者經歷噁心、嘔吐、腹痛、胰腺炎、肝酶異常、淋巴細胞減少症或感染。

【0121】 在一個實施方式中，儘管有以下歷史，對生物療法經歷不充分反應的患者還是經歷持續活動性疾病的病徵和症狀：a) 至少一個6週的英利昔單抗誘導方案，包括 ≥ 5 mg/kg靜脈內劑量，在第0、2和6週；b) 至少一個4週的阿達木單抗誘導方案，包括一個160 mg皮下劑量之後一個80 mg皮下劑量或者一個80 mg皮下劑量之後一個40 mg皮下劑量，間隔至少兩週；c) 至少一個2週的戈利木單抗誘導方案，包括200 mg皮下劑量之後一個100 mg皮下劑量，間隔至少2週；d) 至少一個6週的維多珠單抗誘導方案，包括300 mg靜脈內劑量，在第0、2和6週。

【0122】 在一個實施方式中，對生物療法經歷不充分反應的患者在先前臨床益處之後在預定維持給藥期間經歷症狀復發。

【0123】 在一個實施方式中，對生物療法經歷不耐受的患者經歷輸液相關反應、髓鞘脫失、充血性心臟衰竭或感染。

【0124】 在一個實施方式中，該方法係誘導和維持患者潰瘍性結腸炎臨床緩解之方法，所述方法包括：a) 向患者給予誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述誘導劑量係一天口服給予一次持續至少4週，且包括45 mg烏帕替尼或45 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；b) 其中所述患者在給予第一誘導劑量4週內實現臨床緩解；c) 在給予最後的誘導劑量後，向患者給予第一

維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述第一維持劑量係一天口服給予一次，且包括30 mg烏帕替尼或30 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；d) 向患者給予至少一個另外的維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽；且e) 其中所述患者在給予第一誘導劑量後維持臨床緩解52週。

【0125】 在一個實施方式中，該方法係誘導和維持患者潰瘍性結腸炎臨床緩解之方法，所述方法包括：a) 向患者給予誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述誘導劑量係一天口服給予一次持續至少6週，且包括45 mg烏帕替尼或45 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；b) 其中所述患者在給予第一45 mg誘導劑量6週內實現臨床緩解；和c) 在給予最後的誘導劑量後，向患者給予第一維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述第一維持劑量係一天口服給予一次，且包括30 mg烏帕替尼或30 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；d) 向患者給予至少一個另外的維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽；且e) 其中所述患者在給予第一誘導劑量後維持臨床緩解52週。

【0126】 在一個實施方式中，該方法係誘導和維持患者潰瘍性結腸炎臨床緩解之方法，所述方法包括：a) 向患者給予誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述誘導劑量係一天口服給予一次持續至少8週，且包括45 mg烏帕替尼或45 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；且b) 其中所述患者在給予第一45 mg誘導劑量8週內實現臨床緩解；c) 在給予最後的誘導劑量後，向患者給予第一維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述第一維持劑量係一天口服給予一次，且包括30 mg烏帕替尼或30 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；d) 向患者給予至少一個另外的維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽；且e) 其中所述患者在給予第一誘導劑量後維持臨床緩解52週。

【0127】 在一個實施方式中，該方法係誘導和維持患者的潰瘍性結腸炎內視鏡改善，所述方法包括：a) 向患者給予誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接

受的鹽，其中所述誘導劑量係一天口服給予一次持續至少8週，且包括45 mg烏帕替尼或45 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；且b) 其中所述患者在給予第一誘導劑量8週內實現內視鏡改善；c) 在給予最後的誘導劑量後，向患者給予第一維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述第一維持劑量係一天口服給予一次，且包括30 mg烏帕替尼或30 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；d) 向患者給予至少一個另外的維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽；且e) 其中所述患者在給予第一誘導劑量後維持臨床緩解52週。

【0128】 在一個實施方式中，該方法包括誘導和維持患者的潰瘍性結腸炎內視鏡緩解，所述方法包括：a) 向患者給予誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述誘導劑量係一天口服給予一次持續至少8週，且包括45 mg烏帕替尼或45 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；且b) 其中所述患者在給予第一45 mg誘導劑量8週內實現內視鏡緩解；c) 在給予最後的誘導劑量後，向患者給予第一維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述第一維持劑量係一天口服給予一次，且包括30 mg烏帕替尼或30 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；d) 向患者給予至少一個另外的維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽；且e) 其中所述患者在給予第一誘導劑量後維持臨床緩解52週。

【0129】 在一個實施方式中，患者患有中度至重度活動性潰瘍性結腸炎。在一個實施方式中，患者係成人。在一個實施方式中，患者對胺基水楊酸鹽、皮質類固醇、免疫調節劑或生物療法具有不充分反應。在一個實施方式中，患者對胺基水楊酸鹽、皮質類固醇、免疫調節劑或生物療法喪失反應。在一個實施方式中，患者對胺基水楊酸鹽、皮質類固醇、免疫調節劑或生物療法不耐受。在一個實施方式中，患者係成人，且患有中度至重度活動性潰瘍性結腸炎，且對胺基水楊酸鹽、皮質類固醇、免疫調節劑（IMM）或生物療法具有不充分反應、喪失反應或不耐受。

【0130】 在一個實施方式中，患者在第一誘導劑量時正在服用皮質類固醇。

【0131】 在一個實施方式中，臨床緩解、內視鏡改善或內視鏡緩解係無皮質類固醇的。

【0132】 在一個實施方式中，患者對一種或多種皮質類固醇、免疫抑制劑或生物療法表現出不充分反應、喪失反應或不耐受。

【0133】 在一個實施方式中，免疫抑制劑選自口服硫唑嘌呤、6-巰基嘌呤、可注射胺甲嘌呤和他克莫司。

【0134】 在一個實施方式中，生物療法選自英利昔單抗、阿達木單抗、戈利木單抗和維多珠單抗。

【0135】 在一個實施方式中，服用皮質類固醇的所述患者中的不充分反應被定義為，儘管有至少一個誘導方案的歷史，所述患者還是經歷持續活動性疾病的病徵和症狀，該誘導方案包括相當於強體松 ≥ 40 mg/天的劑量，口服3至4週或靜脈注射1週。

【0136】 在一個實施方式中，患者無法在不使活動性疾病復發的情況下將皮質類固醇漸減至低於相當於強體松口服每天10 mg的劑量。

【0137】 在一個實施方式中，所述患者對皮質類固醇的不耐受導致庫興氏症候群、骨質減少、骨質疏鬆症、高血糖症、失眠或感染。

【0138】 在一個實施方式中，儘管有至少一個90天的口服硫唑嘌呤、6-巰基嘌呤、可注射胺甲嘌呤或他克莫司方案的歷史，對免疫抑制劑經歷不充分反應的患者還是經歷持續活動性疾病的病徵和症狀。

【0139】 在一個實施方式中，對免疫抑制劑經歷不充分反應的患者經歷噁心、嘔吐、腹痛、胰腺炎、肝酶異常、淋巴細胞減少症或感染。

【0140】 在一個實施方式中，儘管有以下歷史，對生物療法經歷不充分反應的患者還是經歷持續活動性疾病的病徵和症狀：a) 至少一個6週的英利昔單抗誘導方案，包括 ≥ 5 mg/kg靜脈內劑量，在第0、2和6週；b) 至少一個4週的阿達木單抗誘導方案，包括一個160 mg皮下劑量之後一個80 mg皮下劑量或者一個80 mg皮下劑量之後一個40 mg皮下劑量，間隔至少兩周；c) 至少一個2週的戈利木單抗誘導方案，包括200 mg皮下劑量之後一個100 mg皮下劑量，間隔至少2週；d) 至少一個6週的維多珠單抗誘導方案，包括300 mg靜脈內劑量，在第0、2和6週。

【0141】 在一個實施方式中，對生物療法經歷不充分反應的患者在先前臨床益處之後在預定維持給藥期間經歷症狀復發。

【0142】 在一個實施方式中，對生物療法經歷不耐受的患者經歷輸液相關反應、髓鞘脫失、充血性心臟衰竭或感染。

【0143】 在一個實施方式中，該方法係誘導和維持患者潰瘍性結腸炎臨床緩解之方法，所述方法包括：a) 向患者給予誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述誘導劑量係一天口服給予一次持續至少4週，且包括45 mg烏帕替尼或45 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；b) 其中所述患者在給予第一誘導劑量4週內實現臨床緩解；c) 在給予最後的誘導劑量後，向患者給予第一維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述第一維持劑量係一天口服給予一次，且包括15 mg烏帕替尼或15 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；d) 向患者給予至少一個另外的維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽；且e) 其中所述患者在給予第一誘導劑量後維持臨床緩解52週。

【0144】 在一個實施方式中，該方法係誘導和維持患者潰瘍性結腸炎臨床緩解之方法，所述方法包括：a) 向患者給予誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述誘導劑量係一天口服給予一次持續至少6週，且包括45 mg

烏帕替尼或45 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；b) 其中所述患者在給予第一45 mg誘導劑量6週內實現臨床緩解；和c) 在給予最後的誘導劑量後，向患者給予第一維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述維持劑量係一天口服給予一次，且包括15 mg烏帕替尼或15 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；d) 向患者給予至少一個另外的維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽；且e) 其中所述患者在給予第一誘導劑量後維持臨床緩解52週。

【0145】 在一個實施方式中，該方法係誘導和維持患者潰瘍性結腸炎臨床緩解之方法，所述方法包括：a) 向患者給予誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述誘導劑量係一天口服給予一次持續至少8週，且包括45 mg烏帕替尼或45 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；且b) 其中所述患者在給予第一45 mg誘導劑量8週內實現臨床緩解；c) 在給予最後的誘導劑量後，向患者給予第一維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述第一維持劑量係一天口服給予一次，且包括15 mg烏帕替尼或15 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；d) 向患者給予至少一個另外的維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽；且e) 其中所述患者在給予第一誘導劑量後維持臨床緩解52週。

【0146】 在一個實施方式中，該方法係誘導和維持患者的潰瘍性結腸炎內視鏡改善之方法，所述方法包括：a) 向患者給予誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述誘導劑量係一天口服給予一次持續至少8週，且包括45 mg烏帕替尼或45 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；且b) 其中所述患者在給予第一誘導劑量8週內實現內視鏡改善；c) 在給予最後的誘導劑量後，向患者給予第一維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述第一維持劑量係一天口服給予一次，且包括15 mg烏帕替尼或15 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；d) 向患者給予至少一個另外的維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽；且e) 其中所述患者在給予第一誘導劑量後維持臨床緩解52週。

【0147】 在一個實施方式中，該方法係誘導和維持患者的潰瘍性結腸炎內視鏡緩解之方法，所述方法包括：a) 向患者給予誘導劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述誘導劑量係一天口服給予一次持續至少8週，且包括45 mg烏帕替尼或45 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；且b) 其中所述患者在給予第一45 mg誘導劑量8週內實現內視鏡緩解；c) 在給予最後的誘導劑量後，向患者給予第一維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽，其中所述第一維持劑量係一天口服給予一次，且包括15 mg烏帕替尼或15 mg游離鹼當量的其藥學上可接受的鹽；d) 向患者給予至少一個另外的維持劑量的烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽；且e) 其中所述患者在給予第一誘導劑量後維持臨床緩解52週。

【0148】 在一個實施方式中，患者患有中度至重度活動性潰瘍性結腸炎。

【0149】 在一個實施方式中，患者在第一誘導劑量時正在服用皮質類固醇。

【0150】 在一個實施方式中，臨床緩解、內視鏡改善或內視鏡緩解係無皮質類固醇的。

【0151】 在一個實施方式中，患者對一種或多種皮質類固醇、免疫抑制劑或生物療法表現出不充分反應、喪失反應或不耐受。

【0152】 在一個實施方式中，免疫抑制劑選自口服硫唑嘌呤、6-巰基嘌呤、可注射胺甲嘌呤和他克莫司。

【0153】 在一個實施方式中，生物療法選自英利昔單抗、阿達木單抗、戈利木單抗和維多珠單抗。

【0154】 在一個實施方式中，服用皮質類固醇的所述患者中的不充分反應被定義為，儘管有至少一個誘導方案的歷史，所述患者還是經歷持續活動性疾病的病徵和症狀，該誘導方案包括相當於強體松 ≥ 40 mg/天的劑量，口服3至4週或靜脈注射1週。

【0155】 在一個實施方式中，患者無法在不使活動性疾病復發的情況下將皮質類固醇漸減至低於相當於強體松口服每天10 mg的劑量。

【0156】 在一個實施方式中，所述患者對皮質類固醇的不耐受導致庫興氏症候群、骨質減少、骨質疏鬆症、高血糖症、失眠或感染。

【0157】 在一個實施方式中，儘管有至少一個90天的口服硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤、可注射胺甲嘌呤或他克莫司方案的歷史，對免疫抑制劑經歷不充分反應的患者還是經歷持續活動性疾病的病徵和症狀。

【0158】 在一個實施方式中，對免疫抑制劑經歷不充分反應的患者經歷噁心、嘔吐、腹痛、胰腺炎、肝酶異常、淋巴細胞減少症或感染。

【0159】 在一個實施方式中，儘管有以下歷史，對生物療法經歷不充分反應的患者還是經歷持續活動性疾病的病徵和症狀：a) 至少一個6週的英利昔單抗誘導方案，包括 ≥ 5 mg/kg靜脈內劑量，在第0、2和6週；b) 至少一個4週的阿達木單抗誘導方案，包括一個160 mg皮下劑量之後一個80 mg皮下劑量或者一個80 mg皮下劑量之後一個40 mg皮下劑量，間隔至少兩週；c) 至少一個2週的戈利木單抗誘導方案，包括200 mg皮下劑量之後一個100 mg皮下劑量，間隔至少2週；d) 至少一個6週的維多珠單抗誘導方案，包括300 mg靜脈內劑量，在第0、2和6週。

【0160】 在一個實施方式中，對生物療法經歷不充分反應的患者在先前臨床益處之後在預定維持給藥期間經歷症狀復發。

【0161】 在一個實施方式中，對生物療法經歷不耐受的患者經歷輸液相關反應、髓鞘脫失、充血性心臟衰竭或感染。

【圖式簡單說明】

【0162】 [圖1]係實例8中描述的臨床研究的研究設計之示意圖。

【0163】 [圖2]係實例8中描述的臨床研究的36週擴展期之示意圖。在擴展期的雙盲部分期間沒有充分響應的患者有資格接受開放標籤治療。

【0164】 [圖3A-圖3I]係描繪了如在實例8臨床研究中所測定的烏帕替尼血漿濃度與臨床反應（第16週；圖3A）、（LOCF/NRI）臨床緩解（第16週；圖3B）、修飾的臨床緩解（第16週；圖3C）；CDAI減少 ≥ 70 （第16週；圖3D）；CDAI減少 ≥ 100 （第16週；圖3E）；CDAI < 150 （第16週；圖3F）；內視鏡反應（第12週或第16週；圖3G）；內視鏡改善（第16週；圖3H）；和內視鏡緩解（第12週或第16週；圖3I）之間的關係之圖。箭頭指示每個劑量的中值暴露（以mg計）。括弧內指示了每次暴露的最大和最小血漿濃度。

【0165】 [圖4A-圖4F]係描繪了立即釋放（IR）BID配製物或改良釋放（MR）QD配製物（模擬200名患者/組）的不同烏帕替尼劑量的模型預測功效（NRI）之圖。預測結果係基於如實例8研究中確定的暴露-反應關係。

【0166】 [圖5A-圖5H]係描繪了在實例8臨床研究的第16週（LOCF）烏帕替尼血漿濃度與選定測量實驗室參數的相對於基線的變化之間的關係之圖。括弧內指示了每個數據點的最大和最小血漿濃度。

【0167】 [圖6A]和[圖6B]係描繪了在實例8研究的第12週實現臨床反應或臨床緩解的受試者的百分比之圖。圖6A示出了在基線時未服用類固醇的受試者的結果，而圖6B示出了在基線時服用了類固醇並且在實例8臨床研究的第2週開始經歷強制性漸減類固醇劑量的受試者的結果。

【0168】 [圖7]示出了在禁食條件下給予6 mg每天兩次的立即釋放膠囊（方案K）或15 mg每天一次的改良釋放片劑（方案L）七天后相比於時間的烏帕替尼平均血漿濃度。

【0169】 [圖8]示出了在禁食條件下給予12 mg每天兩次的立即釋放膠囊（方案M）或30 mg每天一次的改良釋放片劑（方案N）七天后相比於時間的烏帕替尼平均血漿濃度。

【0170】 [圖9]示出了實例8克羅恩氏病臨床研究中在給予烏帕替尼或安慰劑的難治性患者群體中的臨床緩解和內視鏡反應。

【0171】 [圖10A-圖10E]係描繪了在實例8研究的第2週（圖10A）、第4週（圖10B）、第8週（圖10C）、第12週（圖10D）和第16週（圖10E）實現修飾的臨床緩解的受試者的百分比之圖。

【0172】 [圖11A-圖11E]係描繪了在實例8研究的第2週（圖11A）、第4週（圖11B）、第8週（圖11C）、第12週（圖11D）和第16週（圖11E）實現增強的臨床反應的受試者的百分比之圖。

【0173】 [圖12]示出了在給予安慰劑（PBO）、每天兩次（BID）3、6、12、24 mg和每天一次（QD）24 mg烏帕替尼16週後相比於時間的hs-CRP平均變化（超過基線的百分比）。在基線時SF $\geq$ 4、AP $\geq$ 2.0的患者中分析修飾的臨床緩解。

【0174】 [圖13]係實例12中描述的潰瘍性結腸炎臨床研究的研究設計之示意圖。

【0175】 [圖14]示意性地說明了一種製備無定形游離鹼之方法。

【0176】 [圖15]示意性地說明了一種製備游離鹼水合物形式C之方法。

【0177】 [圖16]示意性地說明了一種製備酒石酸鹽水合物之方法。

【0178】 [圖17A]和圖[17B]係分別對應於無定形游離鹼（經由沈澱）和無定形游離鹼（經由脫水）之粉末X射線繞射圖。

【0179】 [圖18]係對應於游離鹼溶劑化物形式A（乙酸異丙酯/水溶劑化物）之粉末X射線繞射圖。

【0180】 [圖19]係對應於游離鹼水合物形式B之粉末X射線繞射圖。

【0181】 [圖20]係對應於游離鹼水合物形式C之粉末X射線繞射圖。

【0182】 [圖21]係對應於酒石酸鹽水合物之粉末X射線繞射圖。實驗PXRD圖顯示在圖21的底部，而計算的PXRD圖顯示在圖21的頂部。

【0183】 [圖22]係對應於游離鹼無水物形式D之粉末X射線繞射圖。

【實施方式】

[相關申請的交叉引用]

本申請要求2017年3月9日提交的美國臨時申請案號62/469,337、2017年3月13日提交的美國臨時申請案號62/470,565、2017年4月7日提交的美國臨時申請號62/483,289以及2017年12月1日提交的美國臨時申請案號62,593,629的優先權，將其中的每者以其全文藉由引用而併入。

【0184】 本書面描述使用實例來揭露本發明，並且還使得熟習該項技術者能夠實踐本發明，包括準備和使用任何所揭露的組成物以及進行任何所揭露的方法或過程。本發明的可取得專利權的範圍由申請專利範圍限定，並且可以包括熟習該項技術者想到的其他實例。如果此類其他實例具有與申請專利範圍的文字語言沒有區別的要素，或者如果它們包括等價的要素，則它們意圖在申請專利範圍的範圍內。

I. 定義

【0185】 如在本章節中所用的章節標題以及全部揭露內容不旨在進行限制。

【0186】 在列舉數值範圍的情況下，以相同的精確程度明確地考慮了該範圍內的每個中間的數字。例如，對於範圍6至9，除了6和9之外還考慮數字7和8，並且對於範圍6.0至7.0，明確考慮數字6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9和7.0。同樣地，所有列舉的比率還包括落在更寬比率內的所有子比率。

【0187】 單數形式“一個/一種（a/an）”和“該（the）”包括複數個指示物，除非上下文中另外明確規定。

【0188】 術語“約”通常是指熟習該項技術者認為相當於所列舉的值（即，具有相同功能或結果）的數字範圍。在許多情況下，術語“約”可以包括四捨五入到最接近的有效數字的數字。

【0189】 當與潰瘍性結腸炎聯合使用時，術語“Adapted Mayo”或“Adapted Mayo得分”係指除了醫師的總體評價（Physician’s Global Assessment）分項分數之外的評估潰瘍性結腸炎活動的Mayo評分系統（Mayo Scoring System for Assessment of Ulcerative Colitis Activity）。

【0190】 術語“成人”係指16歲或更大的人。

【0191】 縮寫“AE”係指不良事件。

【0192】 術語“烷基”係指完全飽和的直鏈或支鏈烴。出於例示的目的，不應理解為限制本發明的範圍，烷基的實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、戊基、己基及其異構物。

【0193】 術語“烯基”係指含有二至八個碳的烴部分，包括含有一個或多個雙鍵的直鏈或支鏈烴。烯基的非限制性實例係乙烯基、丙烯基和丁烯基。

【0194】 在應用於化合物時，術語“無定形”係指這樣一種狀態，其中材料在分子水平上缺乏長程有序性，並且取決於溫度，可能表現出固體或液體的物理性質。通常，此類材料不會給出獨特的X射線繞射圖，並且雖然表現出固體的性質，但更正式地描述為液體。在加熱時，發生從固體到液體性質的變化，其特徵在於狀態的改變，通常是二級（“玻璃化轉變”）。

【0195】 在應用於化合物時，術語“無水物”係指其中化合物在晶格內不含結構水的固態。

【0196】 縮寫“AP”係指腹痛得分。除非另外指明，本文討論的AP測量值係七天的每日AP得分的未加權平均值。藉由對計算CDAI（下文討論）時使用的每日AP得分取平均值而不應用加權因子計算AP測量值。

【0197】 術語“芳基”係指單環的、二環的或三環的芳香烴基。實例包括苯基、萘基、聯苯基和1,2,3,4-四氫萘基。

【0198】 如本文所用，術語“AUC₂₄”係指在單劑量後給予參考藥物後零時至24小時的血漿濃度時間曲線下面積。

【0199】 術語“基線”係指首次給予JAK1抑制劑之日，並且在本文中也稱為“第1天”或“第0周”。

【0200】 縮寫“BID”意指一天兩次。

【0201】 縮寫“BL”意指基線。

【0202】 如本文所用，術語“C₁₂”係在給予單劑量或所指示數量的劑量的參考藥物12小時後觀察到的參考藥物的血漿濃度。

【0203】 如本文所用，術語“C₂₄”係在給予單劑量或所指示數量的劑量的參考藥物24小時後觀察到的參考藥物的血漿濃度。

【0204】 術語“ C_{ave} ”係指穩態（多次給藥）時劑量間隔期間藥物的平均血漿濃度。

【0205】 縮寫“Cbz”係指羧基苄基。

【0206】 縮寫“CDI”係指羧基二咪唑。

【0207】 縮寫“CI”意指信賴區間。

【0208】 縮寫“CDAI”意指克羅恩氏病活動指數（Crohn’s Disease Activity Index）。

【0209】 當與克羅恩氏病聯合使用時，術語“臨床緩解”意指平均每日液狀/極軟便頻率 ≤ 1.5 且不大於基線，且平均每日腹痛 ≤ 1.0 且不大於基線。當與克羅恩氏病的臨床緩解聯合使用時，短語“不大於基線”意指平均每日SF或平均每日AP得分分別不高於基線時（即，在治療之前）的平均每日SF得分或平均每日AP得分。

【0210】 當與潰瘍性結腸炎聯合使用時，術語“臨床緩解”意指大便頻率（SF）分項得分 ≤ 1 ，直腸出血分項得分（RBS）為0，且內視鏡分項得分 ≤ 0 。SF分項得分、直腸出血分項得分和內視鏡分項得分係指評估潰瘍性結腸炎活動的Mayo評分系統中使用的分項得分。

【0211】 當與克羅恩氏病聯合使用時，術語“臨床反應”被定義為平均每日液狀/極軟SF得分與BL相比減少至少30%（即，與BL相比降低 $\geq 30\%$ ），且平均每日AP不大於BL，和/或“臨床反應”被定義為平均每日AP得分與BL相比減少至少30%（即，與BL相比降低 $\geq 30\%$ ），且平均每日液狀/極軟SF得分不大於在BL時（即，在治療之前）的得分。

【0212】 當與潰瘍性結腸炎聯合使用時，術語“臨床反應”被定義為與基線相比Adapted Mayo得分減少 ≥ 2 分，且與基線相比降低 $\geq 30\%$ ，伴隨著RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS ≤ 1 。

【0213】 除非上下文另外要求，術語“包括（comprise、comprises和comprising）”係在它們將被解釋為包含的而非排他的，並且申請人意圖係那些詞語中的每一個都將在本專利（包括下面的申請專利範圍）理解中被如此解釋的基礎和清楚的理解使用的。

【0214】 術語“ $C_{\max}$ ”係指藉由口服攝入單劑量或所指示數量的劑量的劑型或藥物組成物（如本揭露的劑型和組成物）產生的，參考藥物在 $T_{\max}$ 處的血漿濃度，在本文中表示為ng/mL。除非特別指出， $C_{\max}$ 係指總體最大觀察濃度。

【0215】 術語“ $C_{\min}$ ”係指血漿中藥物的最小濃度。

【0216】 術語“無皮質類固醇（corticosteroid-free）”意指患者在烏帕替尼的首次誘導劑量時服用皮質類固醇，但已經完全中斷使用皮質類固醇。

【0217】 術語“ C_p ”係指在任何時間 t 時的血漿藥物濃度。

【0218】 在應用於化合物時，術語“結晶”係指材料在分子水平上具有規則有序的內部結構，並給出具有確定峰的獨特的X射線繞射圖的固相。當充分加熱時，此類材料也將表現出液體的性質，但是從固體到液體的變化由相變（通常為一級（“熔點”））表徵。

【0219】 如在整個本申請中使用的術語“結晶”可以指結晶和/或重結晶，這取決於與製備化合物有關的適用環境。

【0220】 縮寫“%CV”係指變異係數，表示為百分比。%CV根據以下公式計算： $\%CV = (SD/x) * 100$ ，其中 x 係平均值，且SD係標準差。

【0221】 如本文所用，“障礙”係將受益於本文所述JAK1抑制劑治療的任何病狀。這包括慢性和急性障礙或疾病，包括那些使哺乳動物易患所討論的障礙的病理病狀。

【0222】 當與克羅恩氏病聯合使用時，術語“內視鏡改善”意指與BL相比SES-CD得分降低大於50%，或與BL相比SES-CD得分減少至少2分，或內視鏡緩解。

【0223】 當與潰瘍性結腸炎聯合使用時，術語“內視鏡改善”意指在誘導期期間第8週時內視鏡分項得分 ≤ 1 ，且在維持期期間第8週內視鏡分項得分為0。內視鏡分項得分係指評估潰瘍性結腸炎活動的Mayo評分系統中使用的分項得分。

【0224】 除非另外指明，當與克羅恩氏病聯合使用時，術語“內視鏡緩解”意指SES-CD ≤ 4 （對於具有孤立迴腸CD的患者 ≤ 2 ），且與BL相比SES-CD減少至少兩分，並且在用於計算SES-CD的任何單個變數中沒有分項得分 > 1 。

【0225】 當與潰瘍性結腸炎聯合使用時，術語“內視鏡緩解”意指內視鏡分項得分為0。內視鏡分項得分係指評估潰瘍性結腸炎活動的Mayo評分系統中使用的內視鏡分項得分。

【0226】 當與克羅恩氏病聯合使用時，術語“內視鏡反應”意指與BL相比SES-CD得分減少至少25%。

【0227】 縮寫“EtOAc”係指乙酸乙酯。

【0228】 縮寫“EtOH”係指乙醇。

【0229】 術語“Geboes得分”意指基於測量糞便鈣蛋白和高敏C反應蛋白的組織學得分。

【0230】 當與潰瘍性結腸炎聯合使用時，術語“組織學改善”意指Geboes得分與基線相比降低。

【0231】 縮寫“HDL”係指高密度脂蛋白。

【0232】 縮寫“Hgb”係指血紅蛋白。

【0233】 縮寫“HOAc”係指乙酸。

【0234】 縮寫“HPMC”係指羥丙基甲基纖維素。

【0235】 如本文所用，當與特定治療效果聯合使用時，術語“誘導（inducing或induced）”意指已經實現治療效果。典型地，在先前患有疾病病狀的患者中，如在患有中度至重度活動性克羅恩氏病或中度至重度活動性潰瘍性結腸炎的患者中誘導治療效果。例如，在一個實施方式中，當與克羅恩氏病聯合使用時，誘導特定治療效果意指將患者從這樣的狀態（其中患者1) 平均每日液狀/極軟便頻率得分 ≥ 2.5 或平均每日腹痛得分 ≥ 2 、2) CDAI ≥ 220 且 ≤ 450 、或3) 克羅恩氏病簡化內視鏡得分（SES-CD） ≥ 6 （或對於疾病局限在迴腸的受試者 ≥ 4 ））帶到這樣的狀態（其中患者達到指定治療效果的參數（例如，內視鏡緩解、臨床緩解、內視鏡反應、臨床反應））。

【0236】 縮寫“IPAc”係指乙酸異丙酯。

【0237】 除非另外指明，縮寫“IR”意指立即釋放。

【0238】 如本文所用，術語“JAK1抑制劑”或“烏帕替尼”係指化合物(3S,4R)-3-乙基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡啶-8-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啉-1-甲醯胺。

【0239】 縮寫“LDL”係指低密度脂蛋白。

【0240】 縮寫“LOCF”意指末次觀察推進法。

【0241】 縮寫 “Mayo” 意指評估潰瘍性結腸炎活動的Mayo評分系統。

【0242】 除非另外指明，術語 “中度至重度活動性克羅恩氏病” 被定義為具有粘膜炎症證據，這係由以下確定： $SES-CD \geq 6$ （或對於疾病局限於迴腸的患者 ≥ 4 ）、 $CDAI \geq 220$ 且 ≤ 450 、以及平均每日液狀/軟便頻率 ≥ 2.5 或平均每日腹痛得分 ≥ 2.0 。

【0243】 除非另外指明，術語 “中度至重度活動性潰瘍性結腸炎” 被定義為Adapted Mayo得分為5至9，內視鏡分項得分為2或3。

【0244】 當與克羅恩氏病聯合使用時，術語 “修飾的臨床緩解” 被定義為平均每日液狀/極軟SF得分 ≤ 2.8 且不大於BL，且平均每日AP得分 ≤ 1.0 且不大於BL。當與臨床緩解聯合使用時，短語 “不大於基線” 意指平均每日液狀/極軟SF得分或平均每日AP得分分別不高於基線時（即，在治療之前）的平均每日液狀/極軟SF得分或平均每日AP得分。

【0245】 縮寫 “MR” 意指改良釋放。

【0246】 縮寫 “MTX” 係指胺甲喋呤。

【0247】 本文中可互換使用的術語 “患者” 或 “受試者” 係指人類患者或受試者。

【0248】 術語 “NK細胞” 係指自然殺傷細胞。

【0249】 縮寫 “NRI” 意指非響應者填補法。

【0250】 縮寫 “PBO” 意指安慰劑。

【0251】 縮寫 “Pd/C” 係指碳載鈀。

【0252】 縮寫 “Pd (OH₂) /C” 係指碳載氫氧化鈀。

【0253】 術語“藥學上可接受的”（如在表述“藥學上可接受的鹽”或“藥學上可接受的稀釋劑”中）係指與給予人類受試者相容的材料，例如，該材料不會引起非期望的生物效果。藥學上可接受的鹽的實例描述在Stahl和Wermuth的“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use [藥用鹽手冊：性質、選擇和用途]”（Wiley-VCH出版社，魏因海姆，德國，2002）中。藥學上可接受的賦形劑的實例描述在Rowe等人編輯的“Handbook of Pharmaceutical Excipients [藥用賦形劑手冊]”（醫藥出版社（Pharmaceutical Press），第7版，2012）中。

【0254】 縮寫“pTsOH”係指對甲苯磺酸。

【0255】 縮寫“PVA”係指聚乙酸乙烯酯。

【0256】 縮寫“PXRD”意指粉末X射線繞射。

【0257】 縮寫“QD”意指每天一次。

【0258】 縮寫“RBC”意指紅細胞。

【0259】 縮寫“RBS”意指直腸出血分項得分。直腸出血分項得分係指評估潰瘍性結腸炎活動的Mayo評分系統中使用的分項得分。

【0260】 術語“難治性患者”意指患有中度至重度活動性克羅恩氏病、患有克羅恩氏病超過十年且無法用幾種治療（包括生物治療）治癒的患者。

【0261】 當與克羅恩氏病聯合使用時，術語“緩解”被定義為內視鏡緩解和臨床緩解。

【0262】 當與克羅恩氏病聯合使用時，術語“反應”被定義為內視鏡反應和臨床反應。

【0263】 縮寫“SC”意指皮下。

【0264】 縮寫“(S)-Segphos Ru(OAc)₂”係指二乙酸合[(S)-(-)5,5’-雙(二苯基膦基)-4,4’-二-1,3-苯并間二氧雜環戊烯]鈦(II)。

【0265】 術語“SES-CD”係指克羅恩氏病簡化內視鏡得分，這係使用下表2中所列參數計算。

【0266】 縮寫“SF”係指大便頻率。除非另外指明，當與克羅恩氏病聯合使用時，本文討論的SF測量值係七天的每日液狀/極軟SF得分的未加權平均數。藉由對計算CDAI（下面討論）時使用的每日液狀/極軟SF得分取平均值而不應用加權因子計算SF測量值。除非另外指明，當與潰瘍性結腸炎聯合使用時，SF測量值係指評估潰瘍性結腸炎活動的Mayo評分系統中使用的大便頻率分項得分。

【0267】 術語“治療有效量”用於指活性劑緩解或改善所治療的障礙的一種或多種症狀的量。在另一方面，治療有效量係指已經顯示有效例如減緩疾病進展的目標血清濃度。取決於待治療的病狀，可以按常規方式測量功效。

【0268】 縮寫“6-TGH”係指6-硫鳥嘌呤(tioguanine/thioguanine)核苷酸。

【0269】 縮寫“THF”係指四氫呋喃。

【0270】 如本文所用，術語“T_{max}”係指在口服攝入單劑量或所指示數量的劑量的參考藥物後，參考藥物的血漿濃度達到峰值的時間。

【0271】 如本文所用，術語“治療(treating、treatment和therapy)”等意欲包括導致任何臨床期望或有益效果的疾病或障礙的治療以及預防或抑制措施，包括但不限於限於減輕或緩解該疾病或障礙的一種或多種症狀、回歸、減緩或停止其進展。因此，例如，術語治療包括在疾病或障礙的症狀發作之前或之後給予藥劑，從而預防或消除該疾病或障礙的一種或多種病徵。作為另一個

實例，該術語包括在疾病的臨床表現之後給予藥劑以對抗疾病的症狀。此外，在發作後以及形成臨床症狀後給予藥劑，其中給予影響疾病或障礙的臨床參數，如組織損傷程度或轉移量或轉移程度，無論該治療是否改善該疾病，都構成如本文使用的“治療（treatment或therapy）”。此外，只要本揭露的組成物單獨或與另一種治療劑組合減輕或改善所治療障礙的至少一種症狀（與不使用JAK1抑制劑組成物時的症狀相比），結果應該被認為係潛在障礙的有效治療，無論該障礙的所有症狀是否得到減輕。

【0272】 縮寫“TNF”意指腫瘤壞死因子。

【0273】 如本文所用，術語“ $t_{1/2}$ ”係指在口服攝入單劑量或所指示數量的劑量的參考藥物後，參考藥物的終末半衰期。

【0274】 縮寫“UC”係指潰瘍性結腸炎。

【0275】 縮寫“w/w”係指重量/重量。

II. JAK1相關障礙和JAK1抑制劑

【0276】 在一方面，本發明提供了用於治療和/或誘導克羅恩氏病的臨床緩解、內視鏡改善和/或內視鏡緩解之方法。在另一方面，本發明提供了用於治療潰瘍性結腸炎和/或用於誘導潰瘍性結腸炎臨床緩解之方法。在一方面，該等方法包括向患者給予JAK1抑制劑。

【0277】 靶向自身免疫疾病（如類風濕性關節炎（RA）和CD）的JAK（Janus活化激酶）信號傳導途徑在該等免疫相關障礙的發病中得到各種促炎細胞因子參與的大力支持，該等細胞因子藉由JAK途徑傳遞信號。JAK信號傳導的啟動啟

動存活因子、細胞因子、趨化因子和促進白細胞細胞運輸和細胞增殖的其他分子的表現，這有助於炎症和自身免疫障礙。

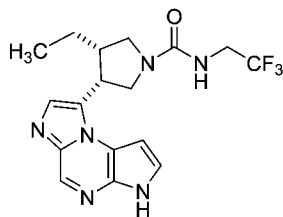
【0278】 雖然CD的發病機制未完全理解，但粘膜免疫系統中抗炎和促炎細胞因子之間的失衡被認為在CD中起重要作用。來自先天粘膜免疫系統的細胞（即TH1或TH17）被過度活化並分泌各種促炎細胞因子，如干擾素（INF）- γ 、TNF α 、白細胞介素IL-6、IL1b、IL-12、IL23。該等細胞因子藉由JAK途徑傳遞信號。

【0279】 JAK包括四個家族成員：JAK1、JAK2、JAK3和酪胺酸激酶2（Tyk2）。該等細胞質酪胺酸激酶轉導細胞因子介導的信號，並且與膜細胞因子受體如常見的 γ -鏈（CGC）受體和糖蛋白130（gp130）跨膜蛋白相關聯。

【0280】 JAK3和JAK1係CGC細胞因子受體複合物的組分，並且阻斷藉由炎性細胞因子IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15和IL-21抑制信號傳導。細胞因子如IL-6與gp130結合並主要藉由JAK1轉導其信號。鑒於IL-6和可溶性IL-6受體的表現在活動性CD患者中升高的事實，靶向IL-6受體（IL-6R）係有前景的方法。此外，以托珠單抗（tocilizumab）（抗IL-6R的人源化單株抗體）在活動性CD患者中進行概念驗證研究顯示出令人鼓舞的臨床反應。因此，預期抑制JAK1減弱IL-6和其他促炎細胞因子（即IFN- γ ）的信號傳導，它們參與CD的發展。

【0281】 因此，在一方面，本揭露提供了可用於治療克羅恩氏病和潰瘍性結腸炎的化合物。在一方面，用於本揭露方法中的JAK1抑制劑係化合物(3S,4R)-3-乙基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡啶-8-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啉-1-甲醯胺（C₁₇H₁₉F₃N₆O）、或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。化合

物(3S,4R)-3-乙基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡啉-8-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啉-1-甲醯胺在本文中也稱為“烏帕替尼”，且具有下文所示結構：



【0282】 “藥學上可接受的鹽”係指那些保持游離鹼的生物有效性和特性的鹽以及藉由與無機酸（例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸和磷酸）或有機酸（如磺酸、羧酸、有機磷酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、檸檬酸、富馬酸、馬來酸、琥珀酸、苯甲酸、水楊酸、乳酸、單蘋果酸、單草酸、酒石酸（如單酒石酸（例如，(+)或(-)-酒石酸或其混合物））、胺基酸（例如，(+)或(-)-胺基酸或其混合物）等）反應獲得的鹽。可以藉由熟習該項技術者已知的方法製備該等鹽。

III. 克羅恩氏病的治療方法

【0283】 在一方面，本揭露涉及用於治療克羅恩氏病的方法。在一方面，本揭露提供了用於治療克羅恩氏病之方法，特別是包括以一定量和/或以一定間隔將JAK1抑制劑給予患者的方法。在一方面，JAK1抑制劑係烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。

【0284】 在一方面，本揭露提供了用於在治療克羅恩氏病中使用的JAK1抑制劑，方式係藉由以如本文所述的一定量和/或以如本文所述的一定間隔給予。在一方面，JAK1抑制劑係烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。

【0285】 在一方面，本揭露提供了JAK1抑制劑用於製備治療克羅恩氏病的藥物之用途，方式係藉由以如本文所述的一定量和/或以如本文所述的一定間隔給予。在一方面，JAK1抑制劑係烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。

【0286】 在一方面，本揭露涉及用於誘導克羅恩氏病的臨床緩解和/或內視鏡緩解之方法。在一方面，本揭露提供了用於誘導克羅恩氏病的臨床緩解和/或內視鏡緩解的方法，特別是包括以一定量和/或以一定間隔將JAK1抑制劑給予患者的方法。在一方面，JAK1抑制劑係烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。

【0287】 在一方面，本揭露提供了用於在誘導克羅恩氏病的臨床緩解和/或內視鏡緩解中使用的JAK1抑制劑，方式係藉由以如本文所述的一定量和/或以如本文所述的一定間隔給予。在一方面，JAK1抑制劑係烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。

【0288】 在一方面，本揭露提供了JAK1抑制劑用於製備誘導克羅恩氏病的臨床緩解和/或內視鏡緩解的藥物之用途，方式係藉由以如本文所述的一定量和/或以如本文所述的一定間隔給予。在一方面，JAK1抑制劑係烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。

【0289】 在一方面，本揭露涉及用於誘導克羅恩氏病的臨床緩解和/或內視鏡改善之方法，特別是包括以一定量和/或以一定間隔將JAK1抑制劑給予患者的方法。在一方面，JAK1抑制劑係烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。

【0290】 在一方面，本揭露提供了用於在誘導克羅恩氏病的臨床緩解和/或內視鏡改善中使用的JAK1抑制劑，方式係藉由以如本文所述的一定量和/或以如本文所述的一定間隔給予。在一方面，JAK1抑制劑係烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。

【0291】 在一方面，本揭露提供了JAK1抑制劑用於製備誘導克羅恩氏病的臨床緩解和/或內視鏡改善的藥物之用途，方式係藉由以如本文所述的一定量和/或以如本文所述的一定間隔給予。在一方面，JAK1抑制劑係烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。

【0292】 在一個特定方面，該疾病係中度至重度活動性克羅恩氏病。在一方面，在本揭露的上下文中，患者未用或先前用免疫抑制劑（例如，胺甲喋呤）、胺基水楊酸鹽、皮質類固醇和/或生物製劑（例如，維多珠單抗（vedolizumab）、優特克單抗（ustekinumab）、那他珠單抗（natalizumab）等）治療。在一方面，患者未用或先前用抗TNF療法（例如，英利昔單抗、阿達木單抗、賽妥珠單抗、戈利木單抗等）治療。在一方面，在本揭露方法的上下文中，患者先前用一種、兩種、三種或更多種TNF拮抗劑（在本文中也稱為抗TNF劑）治療。在一個實施方式中，患者係對TNF拮抗劑反應不足、失去反應或不耐受的患者。在一方面，在本揭露方法的上下文中，患者先前用一種、兩種、三種或更多種生物製劑治療。在一個實施方式中，患者係對生物製劑反應不足、失去反應或不耐受的患者。在一個實施方式中，患者係對TNF拮抗劑、胺基水楊酸鹽、皮質類固醇、免疫抑制劑和/或生物製劑反應不足、失去反應或不耐受的患者。在一個實施方式中，患者係患有中度至重度活動性克羅恩氏病的難治性患者。在一個實施方式中，患者在用JAK1抑制劑治療之前未使用或已經停止使用皮質類固醇。

【0293】 克羅恩氏病的疾病嚴重性可以用多種指數衡量，包括克羅恩氏病活動指數（Crohn’ s Disease Activity Index，CDAI）、CD簡化內視鏡得分（Simplified Endoscopic Score for CD，SES-CD）、平均每日液狀/極軟便頻率（SF）（患者報告）；和/或平均每日腹痛（AP）得分（患者報告）。除非另外指明，本文討論的SF和AP得分係指用於計算CDAI（下文討論）的每日得分的它們的對應的未加權平均數。評估健康相關生活品質的量度包括炎性腸病調查表（IBDQ）。IBDQ係眾所周知的32項驗證調查表，用於評估患者的炎性腸病症狀、總體健康狀況和情緒，並可用作評估患者生活品質的工具（Guyatt等人，Gastroenterology [腸胃病學], 1989, 96:804-810）。下面進一步詳細描述IBDQ調查表。

【0294】 CDAI係用於量化克羅恩氏病患者症狀的總分。在一方面，該指數由針對預定加權因子調整後加在一起的八個因素組成（參見下表1）。CDAI得分在從0至600的範圍內。指數值為150及以下與靜息疾病有關；數值超過150與活動性疾病有關；且數值高於450見於極度嚴重的疾病。在一方面，待藉由根據本發明的方法治療的患者在治療之前具有220至450的CDAI得分，其可以指示中度至重度活動性CD。

[表1]：用於計算CDAI的格式

臨床或實驗室變數	加權因子
前7天內液狀或極軟便次數（每日得分總數）	x2
7天中每天的AP（嚴重程度從0（輕度）到3（重度）分等級）（每日得分總數）	x5
7天中每天的一般健康，主觀評估從0（總體良好）到4（糟糕）（每日得分總數）	x7

患者現在具有的併發症數量：（如果沒有則記為0）	x20
- 關節炎/關節痛 - 虹膜炎/葡萄膜炎 - 結節性紅斑/壞疽性膿皮病/口瘡性口炎 - 開裂、膿腫和/或肛痛（引流/不引流） - 其他皮膚（引流/不引流） - 過去一周發熱超過 100°F（37.8°C）	
服用止瀉甯/易蒙停/洛派丁胺或阿片類藥物治療腹瀉（0 = 否，1 = 是）	x30
存在腹部腫塊（0為無，2為可疑，5為確定）	x10
血球比容（男性：47-血球比容；女性：42-血球比容；如果血球比容> 正常，則輸入0	x6
標準重量下的百分比	x1

【0295】 使用表2中列出的以下參數計算SES-CD：

[表2]：用於計算SES-CD的參數

	直腸	乙狀結腸和左結腸	橫結腸	右結腸	迴腸	總計
潰瘍的大小 輸入： 如果沒有則為0 如果是口瘡性潰瘍則為1（Ø 0.01至0.5 cm） 如果是大潰瘍則為2（Ø 0.05至2 cm） 如果是極大潰瘍則為3（Ø > 2 cm）						
潰瘍表面 輸入： 如果沒有則為0 如果< 10%則為1 如果是10%-30%則為2						

如果> 30%則為3						
受影響的表面 輸入： 如果沒有受影響的部分則為0 如果< 50%則為1 如果是50%-75%則為2 如果> 75%則為3						
存在變窄 輸入： 如果沒有則為0 如果是單個，可以通過，則為1 如果是多個，可以通過，則為2 如果不能通過，則為3						
					總計 =	

【0296】 在一方面，待治療的患者患有中度至重度活動性克羅恩氏病。中度至重度活動性克羅恩氏病的特徵在於SES-CD大於或等於6（或者對於疾病局限於迴腸的患者，SES-CD大於或等於4）。

【0297】 在一個實施方式中，患者係對常規療法（例如，胺基水楊酸鹽、皮質類固醇、免疫抑制劑）或對生物製劑反應不足、失去反應或不耐受的患者。在一個實施方式中，患者係對TNF拮抗劑反應不足、失去反應或不耐受的患者。此類抗TNF劑的實例包括英利昔單抗、阿達木單抗和賽妥珠單抗。用於確定患者是否對先前用抗TNF劑治療具有不充分反應或經歷不耐受的標準被定義為：

- 1) 儘管有以下藥劑中一者的至少一個4週誘導方案的歷史，還是有持續活動性疾病的病徵和症狀：

英利昔單抗：5 mg/kg IV，2劑，間隔至少2週，

阿達木單抗：一個160 mg皮下劑量之後一個80 mg皮下劑量（或一個80 mg皮下劑量）之後一個40 mg劑量，間隔至少2週，

賽妥珠單抗：400 mg皮下，兩劑，間隔至少兩劑；或2) 在先前臨床益處（儘管臨床益處不合格，仍停藥）之後在預定維持給藥期間症狀復發；或

- 2) 在先前臨床益處（儘管臨床益處不合格，仍停藥）之後在預定維持給藥期間症狀復發；或
- 3) 至少一種TNF拮抗劑的不耐受歷史（包括但不限於輸液相關反應、髓鞘脫失、充血性心臟衰竭和感染）。

【0298】 在一方面，患者係先前已用或當前正用胺基水楊酸鹽、免疫抑制劑、皮質類固醇和/或生物製劑治療的患者。

【0299】 在一方面，使用CDAI或下文實例中描述的任何評估來評估烏帕替尼治療克羅恩氏病（例如中度至重度活動性克羅恩氏病）的功效。

【0300】 在一個實施方式中，在本揭露的上下文中，治療患者、或誘導患者的臨床緩解和/或內視鏡緩解、或誘導患者的臨床緩解和/或內視鏡改善包括誘導期和維持期。在誘導期，將一個或多個JAK1抑制劑劑量（例如在本文中稱為誘導劑量）給予患者，例如，口服。在維持期，將第一JAK1抑制劑劑量（例如在本文中稱為維持劑量）給予患者，隨後給予至少一個另外的JAK1抑制劑劑量（例如，在本文中也稱為維持劑量）。維持劑量係例如口服給予。JAK1抑制劑可以是例如烏帕替尼、或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。本文描述了誘導期和維持期的實例。

【0301】 在一方面，在誘導期期間或結束時，患者實現一定治療結果，例如臨床緩解、內視鏡緩解或臨床緩解和內視鏡緩解兩者（在本文中稱為“緩解”）。在一方面，患者在誘導期期間或結束前實現臨床緩解。在一方面，患者在誘導期期間或結束前實現內視鏡緩解。

【0302】 在另一方面，在誘導期期間或結束時，患者實現一定治療結果，例如臨床緩解、內視鏡改善或臨床緩解和內視鏡改善兩者。在一方面，患者在誘導期期間或結束前實現臨床緩解。在一方面，患者在誘導期期間或結束前實現內視鏡改善。

【0303】 在一個實施方式中，誘導期持續長達16週（例如，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後持續長達16週）。因此，在一個實施方式中，誘導期係16週。在另一個實施方式中，誘導期視情況持續不到16週，例如，2週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10周、11週、12週、13週、14週或15週。在一方面，患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內或16週內實現內視鏡緩解。在一方面，患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內實現臨床緩解。在一方面，患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內或16週內實現內視鏡改善。在一方面，患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內或16週內實現臨床緩解。

【0304】 在一個實施方式中，患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式2週內實現臨床緩解。在一個實施方式中，患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內實現臨床緩解。

【0305】 在一個實施方式中，患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式2週內實現1) 平均每日液狀/極軟SF得分 ≤ 1.5 且不比BL差，和2) 平均每日AP得分 ≤ 1.0 且不比基線差。當與臨床緩解聯合使用時，短語“不比基線差”意指平均每日液狀/極軟SF得分或平均每日AP得分分別不高於基線時（即，在治療之前）的平均每日液狀/極軟SF得分或平均每日AP得分。

【0306】 在一個實施方式中，患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內實現1) 平均每日液狀/極軟SF得分 ≤ 1.5 且不比BL差，和2) 平均每日AP得分 ≤ 1.0 且不比基線差。當與臨床緩解聯合使用時，短語“不比基線差”意指平均每日液狀/極軟SF得分或平均每日AP得分分別不高於基線時（即，在治療之前）的平均每日液狀/極軟SF得分或平均每日AP得分。

【0307】 在一個實施方式中，患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式2週內實現內視鏡緩解和/或內視鏡改善。在一個實施方式中，患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內實現內視鏡緩解和/或內視鏡改善。

【0308】 在一個實施方式中，患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內實現無皮質類固醇緩解。

【0309】 在一些實施方式中，在誘導期（例如，持續長達16週，包括2週、4週、6週、8週、10周、12週或16週）期間或結束前，患者實現至少一種選自下組的治療結果，該組由以下各項組成：

1) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內CDAI小於150，

- 2) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內CDAI小於150，
- 3) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內CDAI小於150，
- 4) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內CDAI與基線相比減少大於或等於70分，
- 5) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內CDAI與基線相比減少大於或等於70分，
- 6) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內CDAI與基線相比減少大於或等於70分，
- 7) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內臨床緩解，
- 8) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內臨床緩解，
- 9) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內緩解（即，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週或16週內內視鏡緩解和在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內臨床緩解），
- 10) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內緩解（即，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內內視鏡緩解和在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內臨床緩解），

11) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內緩解
(即，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內內視鏡緩解和在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內臨床緩解)，

12) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內反應
(即，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內或16週內內視鏡反應和在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內臨床反應)，

13) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內反應
(即，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內內視鏡反應和在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內臨床反應)，

14) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內反應
(即，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內內視鏡反應和在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內臨床反應)，

15) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內或16週內內視鏡反應，

16) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內內視鏡反應，

17) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內臨床反應，

18) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內臨床反應，

19) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內臨床反應，

20) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式2週內臨床反應，

21) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內糞便鈣衛蛋白水平與基線相比發生變化，

22) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內糞便鈣衛蛋白水平與基線相比發生變化，

23) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內糞便鈣衛蛋白水平與基線相比發生變化，

24) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內hs-CRP（高敏C反應蛋白）與基線相比發生變化，

25) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內hs-CRP（高敏C反應蛋白）與基線相比發生變化，

26) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內hs-CRP（高敏C反應蛋白）與基線相比發生變化，

27) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內hs-CRP（高敏C反應蛋白）與基線相比發生變化，

28) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式2週內hs-CRP（高敏C反應蛋白）與基線相比發生變化，

29) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內炎症腸病調查表（IBDQ）得分與基線相比發生變化，

30) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內炎症腸病調查表（IBDQ）得分與基線相比發生變化，

31) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內炎症腸病調查表（IBDQ）得分與基線相比發生變化，

32) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內修飾的臨床緩解，

33) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內增強的臨床反應，

及其組合，

4 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內無類固醇內視鏡改善，

35) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內無類固醇內視鏡改善，

36) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內無類固醇內視鏡改善，

37) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內無類固醇內視鏡反應，

38) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內無類固醇內視鏡反應，

39) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內無類固醇內視鏡反應，

40) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內無類固醇內視鏡緩解，

41) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內無類固醇內視鏡緩解，

42) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內無類固醇內視鏡緩解。

【0310】 在一些實施方式中，患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內實現臨床緩解，或者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內或16週內實現內視鏡緩解，且還實現選自下組的另外治療結果的任何組合，該組由以下治療結果組成：1)、2)、3)、4)、5)、6)、7)、8)、9)、10)、11)、12)、13)、14)、15)、16)、17)、18)、19)、20)、21)、22)、23)、24)、25)、26)、27)、28)、29)及其組合。在一個這樣的實施方式中，誘導期係16週。

【0311】 在一個實施方式中，誘導期係12週，且患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內實現臨床緩解，或者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內實現內視鏡緩解，且還實現選自下組的另外治療結果的任何組合，該組由以下治療結果組成：2)、3)、5)、6)、7)、8)、10)、11)、13)、14)、15)、16)、18)、19)、20)、22)、23)、25)、26)、28)、29)及其組合，其中該治療結果在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內實現。

【0312】 在一個實施方式中，誘導期係4週，且患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內實現臨床緩解，或者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內實現內視鏡緩解，且還實現選自下組的另外治療結果的任何組合，該組由以下治療結果組成：3)、6)、8)、11)、14)、16)、19)、20)、23)、26)、29)及其組合，其中該治療結果在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內實現。

【0313】 在一個實施方式中，患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內或16週內實現臨床緩解，和/或在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內或16週內實現內視鏡改善，且還實現選自下組的另外治療結果的任何組合，該組由以下治療結果組成：1)、2)、3)、4)、5)、6)、7)、8)、9)、10)、11)、12)、13)、14)、15)、16)、17)、18)、19)、20)、21)、22)、23)、24)、25)、26)、27)、28)、29)及其組合。在一個這樣的實施方式中，誘導期係16週。

【0314】 在一個實施方式中，誘導期係12週，且患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內實現臨床緩解，和/或在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內實現內視鏡改善，且還實現選自下組的另外治療結果的任何組合，該組由以下治療結果組成：2)、3)、5)、6)、7)、8)、10)、11)、13)、14)、15)、16)、18)、19)、20)、22)、23)、25)、26)、28)、29)及其組合，其中該治療結果在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內實現。

【0315】 在一個實施方式中，誘導期係16週，且患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內實現臨床緩解，和/或在開始給予烏

帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內實現內視鏡改善，且還實現選自下組的另外治療結果的任何組合，該組由以下治療結果組成：1)、2)、3)、4)、5)、6)、7)、8)、9)、10)、11)、12)、13)、14)、15)、16)、17)、18)、19)、20)、21)、22)、23)、24)、25)、26)、27)、28)、29)及其組合，其中該治療結果在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內達到。

【0316】 在一個實施方式中，誘導期係4週，且患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內實現臨床緩解，和/或在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內實現內視鏡改善，且還實現選自下組的另外治療結果的任何組合，該組由以下治療結果組成：3)、6)、8)、11)、14)、16)、19)、20)、23)、26)、29)及其組合，其中該治療結果在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內實現。

【0317】 在一個實施方式中，患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週、12週內或16週內實現臨床緩解，和/或在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週、12週內或16週內實現內視鏡改善，且還實現選自下組的另外治療結果，該組由以下各項組成：在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內CDAI小於150；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內CDAI小於150；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內CDAI小於150；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內內視鏡緩解；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內內視鏡緩解；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內內視鏡緩解；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內臨床反應；在開始給予烏帕替

尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內臨床反應；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內臨床反應；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式2週內臨床反應；及其組合。在一個這樣的實施方式中，誘導期係16週，且另外的治療結果選自由以下各項組成之群組：在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內、或12週內、或4週內或2週內CDAI小於150；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內、或12週內、或4週內內視鏡緩解；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內、或12週內、或4週內或2週內臨床反應；及其組合。在一個這樣的實施方式中，誘導期係12週，且另外的治療結果選自由以下各項組成之群組：在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內CDAI小於150；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內內視鏡緩解；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內臨床反應；及其組合。

【0318】 在一個實施方式中，另外的治療結果還可以在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內臨床緩解，其中患者在基線時具有大於或等於2.5的平均每日液狀/極軟SF得分以及大於或等於2.0的平均每日AP得分。在一個實施方式中，當患者係在基線時服用皮質類固醇但在用JAK1抑制劑期間停止使用皮質類固醇的患者時，另外的治療結果可以選自由以下各項組成之群組：在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內CDAI得分小於150；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內或16週內內視鏡緩解和在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內臨床緩解；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固

態形式16週內臨床緩解；和在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內或16週內內視鏡緩解；及其組合。在一個實施方式中，當患者患有孤立迴腸克羅恩氏病時，另外的治療結果還可以在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內緩解。在一方面，患者在誘導期期間或結束前達到小於150的CDAI得分。

【0319】 在一方面，患者可以實現選自下組的另外治療結果，該組由以下各項組成：在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內臨床緩解（即，平均每日SF得分 ≤ 2.8 且不大於基線，並且平均每日AP得分 ≤ 1.0 且不大於基線）；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內、6週內、12週內或16週內內視鏡改善（即，SES-CD得分與基線相比降低大於50%或與基線相比SES-CD得分減少至少2分或內視鏡緩解）；及其組合。

【0320】 在一方面，患者可以實現選自下組的另外治療結果，該組由以下各項組成：CDAI得分與基線相比減少大於或等於70和CDAI得分與基線相比減少大於或等於100。在一個實施方式中，誘導期係16週，且在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內或12週內CDAI發生降低。在一個實施方式中，誘導期係12週，且在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內CDAI發生降低。

【0321】 在一個特定實施方式中，誘導期係16週，且患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內實現臨床緩解；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內、6週內、12週內或16週內實現內視鏡改善（即，SES-CD得分與基線相比降低大於50%或SES-CD得分與基線相比減少至少2分，或內視鏡緩解）；及其組合。在另一個實施方式中，誘導期

係12週，且患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內實現臨床緩解；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內實現內視鏡改善；或其組合。

【0322】 在一個實施方式中，給予患者烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式至少52週。給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式可以包括誘導期（例如，長達16週的誘導期）以及另外數周（例如，36週或更長時間）的維持期（下文討論）。在其他實施方式中，給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式可以包括較短的誘導期（例如，長達2週、長達4週、6週、8週、10周、12週等）以及較長的維持期（例如，12週誘導期和40周或更長的維持期）。在一些這樣的實施方式中，患者可以實現至少一種選自下組的治療結果，該組由以下各項組成：在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內緩解；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內內視鏡緩解；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內臨床緩解；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內內視鏡改善；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內反應；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內內視鏡反應；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內臨床反應；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內CDAI小於150；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內CDAI與基線相比減少大於或等於70分；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內糞便鈣衛蛋白水平與基線相比發生變化；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內hs-CRP與基線相比發生變

化；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內IBDQ得分與基線相比發生變化；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內腸外表現（EIMS）發生變化；及其組合。

【0323】 在一些實施方式中，當給予患者烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式至少52週時，當患者係在基線時服用皮質類固醇但在用JAK1抑制劑治療期間停止使用皮質類固醇的患者時，另外的治療結果可以選自由以下各項組成之群組：在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內CDAI小於150；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內緩解；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內臨床緩解；和在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內內視鏡緩解；及其組合。在一個實施方式中，當患者患有孤立迴腸克羅恩氏病時，另外的治療結果還可以是開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內緩解。

【0324】 在一個實施方式中，在本揭露的方法中，在誘導期期間或結束時評估患者的選自下組的治療結果，該組由以下各項組成：臨床緩解、內視鏡改善、內視鏡緩解、內視鏡反應、臨床反應、CDAI、平均每日液狀/極軟SF得分、平均每日AP得分、糞便鈣衛蛋白水平、hs-CRP、IBDQ得分及其組合。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，在誘導期期間或結束時評估患者的臨床緩解。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，在誘導期期間或結束時評估患者的內視鏡改善。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，在誘導期期間或結束時評估患者的內視鏡緩解。

【0325】 在一個實施方式中，在誘導期期間給予患者至少14劑、至少28劑、至少42劑、至少70劑、或至少84劑、或至少112劑、或至少140劑、或至少168劑、或至少224劑、或70劑、或84劑、或112劑、或140劑、或168劑、或224劑烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。

【0326】 在一方面，患者在維持期期間維持某一治療結果。維持期可以持續不確定的時間段。在一個實施方式中，維持期係至少36週，包括至少37週、至少38週、至少39週、至少40周、至少41週、至少42週、至少43週、至少44週、至少45週、至少46週、至少47週、或至少48週。在一個實施方式中，維持期係至少另外40周。在一個實施方式中，患者在維持期期間維持選自下組的治療結果，該組由以下各項組成：臨床緩解、內視鏡緩解及其組合。在一個實施方式中，患者在維持期期間維持選自下組的治療結果，該組由以下各項組成：臨床反應、內視鏡改善及其組合。在一方面，患者在維持期期間維持小於150的CDAI得分。在一方面，患者維持相比於患者的基線SES-CD降低大於50%的SES-CD。在一個實施方式中，患者維持相比於患者的基線SES-CD減少至少2分的SES-CD。在一個實施方式中，患者在維持期期間維持的治療結果係臨床反應。在一個實施方式中，患者在維持期期間維持的治療結果係內視鏡緩解。

【0327】 在一個實施方式中，在本揭露的方法中，在維持期期間評估患者的臨床緩解。在一個實施方式中，在維持期期間評估患者的內視鏡改善。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，在維持期期間評估患者的內視鏡緩解。

【0328】 在一個實施方式中，本揭露提供了用於治療炎性疾病，在一方面用於治療克羅恩氏病之方法，該方法包括 (a) 在第0周及此後每天一次（QD）向患者給予一劑JAK1抑制劑（例如，烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形

式)持續16週，其中劑量係45 mg QD。在一個實施方式中，該方法還包括 (b) 此後每天一次向患者給予另外的劑量持續至少另外36週，其中劑量係15 mg或30 mg QD。在一個實施方式中，劑量係口服給予。

【0329】 在一個實施方式中，在第12週（即，開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後12週），評估患者的臨床緩解（平均每日液狀/極軟SF得分 ≤ 1.5 且不比基線差，且平均每日AP得分 ≤ 1.0 且不比基線差）和/或內視鏡緩解（SES-CD ≤ 4 （或對於患有孤立迴腸CD的患者，SES-CD ≤ 2 ）且SES-CD與BL相比減少至少兩分，且在用於計算SES-CD的任何單個變數中無分項得分 > 1 ）。在一個實施方式中，在第16週（即，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後16週），評估患者的臨床緩解和/或內視鏡緩解。

【0330】 在一個實施方式中，在第4週（即，開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後4週），評估患者的臨床緩解（平均每日液狀/極軟SF得分 ≤ 1.5 且不比基線差，且平均每日AP得分 ≤ 1.0 且不比基線差）和/或內視鏡緩解（SES-CD ≤ 4 （或對於患有孤立迴腸CD的患者，SES-CD ≤ 2 ）且SES-CD與BL相比減少至少兩分，且在用於計算SES-CD的任何單個變數中無分項得分 > 1 ）。

【0331】 在一個實施方式中，在第16週（即，開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後16週），評估患者的緩解，例如被定義為實現臨床緩解（平均每日液狀/極軟SF得分 ≤ 1.5 且不比基線差，且平均每日AP得分 ≤ 1.0 且不比基線差）和內視鏡緩解（SES-CD ≤ 4 （或對於患有孤立迴腸CD的患者，SES-CD ≤ 2 ）且SES-CD與BL相比減少至少兩分，且在用於計算SES-CD的任何單個變數中無分項得分 > 1 ）。

【0332】 在一個實施方式中，在第12週（即，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後12週），評估患者的臨床緩解和/或內視鏡改善。

在一個實施方式中，在第16週（即，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後16週），評估患者的臨床緩解和/或內視鏡改善。

【0333】 在一個實施方式中，在第4週（即，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後4週），評估患者的臨床緩解和/或內視鏡改善。

在一個實施方式中，在第2週（即，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後2週），評估患者的臨床緩解和/或內視鏡改善。

【0334】 在一個實施方式中，本揭露提供了用於治療克羅恩氏病之方法，該方法包括 (a) 在第0周及此後每天一次經由口服途徑向患者給予一劑JAK1抑制劑（例如，烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式），其中JAK1抑制劑的劑量包括15 mg、30 mg或45 mg QD、或其任何組合。

【0335】 在一個實施方式中，本揭露提供了用於治療克羅恩氏病之方法，該方法包括向患者給予15 mg至45 mg的JAK1抑制劑。在一個實施方式中，本揭露提供了用於治療克羅恩氏病之方法，該方法包括向患者口服給予15 mg的JAK1抑制劑QD。在一個實施方式中，本揭露提供了用於治療克羅恩氏病之方法，該方法包括向患者口服給予30 mg的JAK1抑制劑QD。在一個實施方式中，本發明提供了用於治療克羅恩氏病之方法，該方法包括向患者口服給予45 mg的JAK1抑制劑QD。在任何這樣的實施方式中，JAK1抑制劑可以是烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在任何這樣的實施方式中，JAK1抑制劑可以在每天一次的改良釋放配製物中。在任何這樣的實施方式中，患者在治療前可以患有中度至重度活動性克羅恩氏病。

【0336】 在一個實施方式中，給予根據本發明的JAK1抑制劑還描述在下文實例或圖1中。

【0337】 在一個實施方式中，本揭露提供了用於治療克羅恩氏病之方法，所述方法包括a) 向患者給予至少一個誘導劑量的JAK1抑制劑（例如，烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式），其中所述誘導劑量包括45 mg的JAK1抑制劑。在一方面，誘導劑量係口服給予。在一方面，誘導劑量係QD給予。在一方面，誘導劑量給予12週。在一方面，誘導劑量給予16週。在一個實施方式中，誘導劑量給予長達16週，包括2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10周、11週、12週、13週、14週、或15週。

【0338】 在一個實施方式中，誘導劑量包括QD給予的45 mg的JAK1抑制劑。

【0339】 在一個實施方式中，JAK1抑制劑係烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。

【0340】 在一個實施方式中，誘導劑量在每天一次的改良釋放配製物中。

【0341】 在一個實施方式中，該方法還包括b) 在給予最後的誘導劑量後，向患者給予第一維持劑量的JAK1抑制劑（例如，烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽或固態形式）；和c) 此後每天一次向患者給予至少一個另外的維持劑量。

【0342】 在一個實施方式中，第一維持劑量包括15 mg至30 mg的JAK1抑制劑。在一方面，第一維持劑量包括15 mg或30 mg的JAK1抑制劑。在一方面，第一維持劑量小於誘導劑量。在一方面，第一維持劑量係QD給予。在一方面，第一維持劑量係15 mg。在一方面，第一維持劑量係30 mg。在一方面，第一維持劑量係口服給予。在一方面，第一維持劑量在每天一次的改良釋放配製物中。

【0343】 在一方面，至少一個另外的維持劑量包括15 mg至30 mg的JAK1抑制劑。在一方面，至少一個另外的維持劑量包括15 mg或30 mg。在一方面，至少一個另外的維持劑量係口服給予。在一方面，至少一個另外的維持劑量係QD給予。在一個實施方式中，至少一個另外的維持劑量包括15 mg QD給予的JAK1抑制劑。在一個實施方式中，至少一個另外的維持劑量包括30 mg QD給予的JAK1抑制劑。在一方面，至少一個另外的維持劑量在每天一次的改良釋放配製物中。

【0344】 在任何前述實施方式中，JAK1抑制劑可以是烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。

【0345】 在一方面，在任何前述實施方式中，患者維持小於150的CDAI得分。

【0346】 在一方面，在任何前述實施方式中，患者係對常規治療（例如，胺基水楊酸鹽、皮質類固醇、免疫抑制劑）或先前用生物製劑治療具有不充分反應或經歷不耐受的患者。在一方面，在任何前述實施方式中，患者係對先前用抗TNF劑治療具有不充分反應或經歷不耐受的患者。在一方面，在任何前述實施方式中，患者係難治性患者。

【0347】 在一方面，在任何前述實施方式中，患者係先前未用胺基水楊酸鹽、皮質類固醇、免疫抑制劑、生物製劑或抗TNF劑治療的患者。

【0348】 在一方面，在任何前述實施方式中，患者係在治療前或給予誘導劑量前患有中度至重度活動性克羅恩氏病的患者。

【0349】 在一個實施方式中，本揭露還提供了用於誘導患者的克羅恩氏病臨床緩解之方法，所述方法包括a) 向患者給予至少一個誘導劑量的如上文或本

文所述的JAK1抑制劑（例如，烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式）。在一個實施方式中，誘導劑量包括45 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在一個實施方式中，在第0周以及此後每天一次（QD）給予誘導劑量長達16週（例如，4週、5週、6週、7週、8週、9週、10周、11週、12週、13週、14週、15週、或16週），其中劑量係45 mg QD。在一個實施方式中，該方法還包括維持克羅恩氏病的臨床緩解，所述方法還包括b) 在給予最後的誘導劑量後，向患者給予第一維持劑量的所述JAK1抑制劑；和c) 向患者給予至少一個如上文或本文所述的另外的維持劑量。在一個實施方式中，至少一個另外的維持劑量係每天一次給予。在一個實施方式中，每天一次給予另外的維持劑量持續至少另外36週，包括至少37週、至少38週、至少39週、至少40周、至少41週、至少42週、至少43週、至少44週、至少45週、至少46週、至少47週、或至少48週。在一個實施方式中，每天一次給予另外的維持劑量持續至少另外40周。在一個實施方式中，維持劑量係15 mg或30 mg QD。在一個實施方式中，誘導劑量和維持劑量係口服給予。在一個實施方式中，患者在給予第一誘導劑量之前具有220至450的CDAI得分。在一個實施方式中，患者在給予第一誘導劑量之前患有中度至重度活動性克羅恩氏病。在一個實施方式中，患者對常規治療（例如，胺基水楊酸鹽、皮質類固醇、免疫抑制劑）或先前用生物製劑和/或抗TNF劑治療具有不充分反應或經歷不耐受。在一個實施方式中，患者先前未用皮質類固醇、免疫抑制劑、生物製劑和/或抗TNF劑治療。在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內實現臨床緩解。在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內實現臨床緩解。在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受

的鹽或固態形式4週內實現臨床緩解。在一個實施方式中，患者在給予第一維持劑量之前達到小於150的CDAI得分。在一個實施方式中，誘導劑量和維持劑量在每天一次的改良釋放配製物中。

【0350】 在一個實施方式中，本揭露提供了用於誘導克羅恩氏病內視鏡緩解之方法，該方法包括 (a) 向患者給予至少一個誘導劑量的JAK1抑制劑（例如，烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式），其中誘導劑量包括45 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在一個實施方式中，在第0周以及此後每天一次（QD）給予誘導劑量長達16週（例如，4週、5週、6週、7週、8週、9週、10周、11週、12週、13週、14週、15週、或16週），其中劑量係45 mg QD。在一個實施方式中，該方法還包括維持克羅恩氏病內視鏡緩解，所述方法還包括 (b) 在給予最後的誘導劑量後，向患者給予第一維持劑量的烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式；和 (c) 此後每天一次給予至少一個另外的維持劑量。在一個實施方式中，每天一次給予另外的維持劑量持續至少另外36週，包括至少37週、至少38週、至少39週、至少40周、至少41週、至少42週、至少43週、至少44週、至少45週、至少46週、至少47週、或至少48週。在一個實施方式中，每天一次給予另外的維持劑量持續至少另外40周。在一個實施方式中，維持劑量係15 mg或30 mg QD。在一個實施方式中，誘導劑量和維持劑量係口服給予。在一個實施方式中，患者在給予第一誘導劑量之前具有220至450的CDAI得分。在一個實施方式中，患者在給予第一誘導劑量之前患有中度至重度活動性克羅恩氏病。在一個實施方式中，患者對常規治療（例如，胺基水楊酸鹽、皮質類固醇、免疫抑制劑）或先前用生物製劑和/或抗TNF劑治療具有不充分反應或經歷不耐受。在一個實施方式中，患者先前未用皮質類固醇、免疫抑制劑、

抗TNF劑和/或生物製劑治療。在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內或16週內實現內視鏡緩解。在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內實現內視鏡緩解。在一個實施方式中，患者在給予第一維持劑量之前達到小於150的CDAI得分。在一個實施方式中，誘導劑量和維持劑量在每天一次的改良釋放配製物中。

【0351】 在一個實施方式中，本揭露還提供了用於誘導患者的克羅恩氏病內視鏡改善之方法，所述方法包括a) 向患者給予至少一個誘導劑量的如上文或本文所述的JAK1抑制劑（例如，烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式）。在一個實施方式中，誘導劑量包括45 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在一個實施方式中，在第0周以及此後每天一次（QD）給予誘導劑量長達16週（例如，4週、5週、6週、7週、8週、9週、10周、11週、12週、13週、14週、15週、或16週），其中劑量係45 mg QD。在一個實施方式中，該方法還包括維持克羅恩氏病的內視鏡改善，所述方法還包括b) 在給予最後的誘導劑量後，向患者給予第一維持劑量的所述JAK1抑制劑；和c) 向患者給予至少一個如上文或本文所述的另外的維持劑量。在一個實施方式中，至少一個另外的維持劑量係每天一次給予。在一個實施方式中，每天一次給予另外的維持劑量持續至少另外36週，包括至少37週、至少38週、至少39週、至少40周、至少41週、至少42週、至少43週、至少44週、至少45週、至少46週、至少47週、或至少48週。在一個實施方式中，每天一次給予另外的維持劑量持續至少另外40周。在一個實施方式中，維持劑量係15 mg或30 mg QD。在一個實施方式中，誘導劑量和維持劑量係口服給予。在一個實施方式中，患者在給予第一誘導劑量

之前具有220至450的CDAI得分。在一個實施方式中，患者在給予第一誘導劑量之前患有中度至重度活動性克羅恩氏病。在一個實施方式中，患者對常規治療（例如，胺基水楊酸鹽、皮質類固醇、免疫抑制劑）或先前用生物製劑和/或抗TNF劑治療具有不充分反應或經歷不耐受。在一個實施方式中，患者先前未用皮質類固醇、免疫抑制劑、生物製劑和/或抗TNF劑治療。在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內實現內視鏡改善。在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內實現內視鏡改善。在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內實現內視鏡改善。在一個實施方式中，患者在給予第一維持劑量之前達到小於150的CDAI得分。在一個實施方式中，誘導劑量和維持劑量在每天一次的改良釋放配製物中。

【0352】 在一個實施方式中，本揭露還提供了維持患者的克羅恩氏病臨床緩解之方法，所述方法包括向患者給予15 mg或30 mg烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽形式。在一個實施方式中，每天一次給予烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽形式持續至少36週，包括至少37週、至少38週、至少39週、至少40周、至少41週、至少42週、至少43週、至少44週、至少45週、至少46週、至少47週、或至少48週。在一個實施方式中，口服給予烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽形式。在一個實施方式中，患者對常規治療（例如，胺基水楊酸鹽、皮質類固醇、免疫抑制劑）或先前用生物製劑和/或抗TNF劑治療具有不充分反應或經歷不耐受。在一個實施方式中，患者先前未用皮質類固醇、免疫抑制劑、生物製劑和/或抗TNF劑治療。在一個實施方式中，患者係難治性患者。在一個實施方式中，烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽形式在每天一次的改良釋放配製物中。

【0353】 在一個實施方式中，本揭露還提供了維持患者的克羅恩氏病內視鏡改善之方法，所述方法包括向患者給予15 mg或30 mg烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽形式。在一個實施方式中，每天一次給予烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽形式持續至少36週，包括至少37週、至少38週、至少39週、至少40周、至少41週、至少42週、至少43週、至少44週、至少45週、至少46週、至少47週、或至少48週。在一個實施方式中，口服給予烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽形式。在一個實施方式中，患者對常規治療（例如，胺基水楊酸鹽、皮質類固醇、免疫抑制劑）或先前用生物製劑和/或抗TNF劑治療具有不充分反應或經歷不耐受。在一個實施方式中，患者先前未用皮質類固醇、免疫抑制劑、生物製劑和/或抗TNF劑治療。在一個實施方式中，患者係難治性患者。在一個實施方式中，烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽形式在每天一次的改良釋放配製物中。

【0354】 在一個實施方式中，本揭露還提供了維持患者的克羅恩氏病內視鏡緩解之方法，所述方法包括向患者給予15 mg或30 mg烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽形式。在一個實施方式中，每天一次給予烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽形式持續至少36週，包括至少37週、至少38週、至少39週、至少40周、至少41週、至少42週、至少43週、至少44週、至少45週、至少46週、至少47週、或至少48週。在一個實施方式中，口服給予烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽形式。在一個實施方式中，患者對常規治療（例如，胺基水楊酸鹽、皮質類固醇、免疫抑制劑）或先前用生物製劑和/或抗TNF劑治療具有不充分反應或經歷不耐受。在一個實施方式中，患者先前未用皮質類固醇、免疫抑制劑、生物製劑和/或抗TNF劑治療。在一個實施方式中，患者係難治性患者。在一個實施方式中，烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽形式在每天一次的改良釋放配製物中。

【0355】 在一個實施方式中，本揭露還提供了維持患者的克羅恩氏病緩解之方法，所述方法包括向患者給予15 mg或30 mg烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽形式。在一個實施方式中，每天一次給予烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽形式持續至少36週，包括至少37週、至少38週、至少39週、至少40周、至少41週、至少42週、至少43週、至少44週、至少45週、至少46週、至少47週、或至少48週。在一個實施方式中，口服給予烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽形式。在一個實施方式中，患者對常規治療（例如，胺基水楊酸鹽、皮質類固醇、免疫抑制劑）或先前用生物製劑和/或抗TNF劑治療具有不充分反應或經歷不耐受。在一個實施方式中，患者先前未用皮質類固醇、免疫抑制劑、生物製劑和/或抗TNF劑治療。在一個實施方式中，患者係難治性患者。在一個實施方式中，烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽形式在每天一次的改良釋放配製物中。

【0356】 在一方面，本文揭露的方法的誘導劑量以表3中所述劑量方案給予12週。在一方面，誘導劑量以表3中所述劑量方案給予16週。在一方面，維持劑量以表3中所述劑量方案給予36週。在一方面，本文揭露的方法的誘導劑量以表3中所述劑量方案給予16週，且維持劑量以表3中所述劑量方案給予36週。

[表3]：劑量和給藥方案（BID）

誘導劑量（mg）	誘導劑量的頻率	維持劑量（mg）	維持劑量的頻率
3	BID	3	BID
6	BID	3	BID
6	BID	6	BID
12	BID	3	BID
12	BID	6	BID
12	BID	12	BID
24	BID	3	BID

24	BID	6	BID
24	BID	12	BID
24	QD ¹	3	BID
24	QD ¹	6	BID
24	QD ¹	12	BID

¹ 24 mg QD劑量係兩個同時給予的12 mg片劑。

【0357】 在一方面，本文揭露的方法的誘導劑量以表4中所述劑量方案給予2週。在一方面，本文揭露的方法的誘導劑量以表4中所述劑量方案給予4週。在一方面，本文揭露的方法的誘導劑量以表4中所述劑量方案給予12週。在一方面，誘導劑量以表4中所述劑量方案給予16週。在一方面，維持劑量以表4中所述劑量方案給予36週。在一方面，本文揭露的方法的誘導劑量以表4中所述劑量方案給予2週，且維持劑量以表4中所述劑量方案給予36或40周。在一方面，本文揭露的方法的誘導劑量以表4中所述劑量方案給予4週，且維持劑量以表4中所述劑量方案給予36或40周。在一方面，本文揭露的方法的誘導劑量以表4中所述劑量方案給予12週，且維持劑量以表4中所述劑量方案給予36或40周。在一方面，本文揭露的方法的誘導劑量以表4中所述劑量方案給予16週，且維持劑量以表4中所述劑量方案給予36或40周。

[表4]：劑量和劑量方案（QD）

誘導劑量（mg）	誘導劑量的頻率	維持劑量（mg）	維持劑量的頻率
45	QD	15	QD
45	QD	30	QD

【0358】 在一個特定實施方式中，誘導劑量係QD給予的45 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式，且此後給予的維持劑量和任何另外的維持

劑量係QD給予的30 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在另一個實施方式中，誘導劑量係QD給予的45 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式，且此後給予的維持劑量和任何另外的維持劑量係QD給予的15 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在一個實施方式中，維持劑量和誘導劑量在每天一次的改良釋放配製物中。

IV. 潰瘍性結腸炎的治療方法

【0359】 在一方面，本揭露涉及用於治療潰瘍性結腸炎的方法。在一方面，本揭露提供了用於治療潰瘍性結腸炎之方法，特別是包括以一定量和/或以一定間隔將JAK1抑制劑給予患者的方法。在一方面，JAK1抑制劑係烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。

【0360】 在一方面，本揭露提供了用於在治療潰瘍性結腸炎中使用的JAK1抑制劑，方式係藉由以如本文所述的一定量和/或以如本文所述的一定間隔給予。在一方面，JAK1抑制劑係烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。

【0361】 在一方面，本揭露提供了JAK1抑制劑用於製備治療潰瘍性結腸炎的藥物的用途，方式係藉由以如本文所述的一定量和/或以如本文所述的一定間隔給予。在一方面，JAK1抑制劑係烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。

【0362】 在一方面，本揭露涉及用於誘導潰瘍性結腸炎的臨床緩解和/或內視鏡緩解的方法。在一方面，本揭露提供了用於誘導潰瘍性結腸炎的臨床緩解和/或內視鏡緩解的方法，特別是包括以如本文所述的一定量和/或以如本文所述的一定間隔將JAK1抑制劑給予患者的方法。在一方面，本揭露還涉及用於誘

導臨床緩解的方法，其中患者在給予JAK1抑制劑後第48週SF得分 ≤ 1 ，RBS為0且內視鏡得分 ≤ 1 。在一方面，患者在給予JAK1抑制劑後第8週Full Mayo得分 ≤ 2 ，沒有分項得分 > 1 且糞便鈣衛蛋白低於150 mg/kg。在一方面，患者在給予JAK1抑制劑後第8週IBDQ與基線相比增加 ≥ 16 。在一方面，患者在給予JAK1抑制劑後第8週RBS ≥ 1 或絕對RBS ≤ 1 。在一方面，患者在給予JAK1抑制劑後第8週SF分項得分 ≤ 1 。在一方面，患者在第8週RBS為0。在一方面，患者在給予JAK1抑制劑後第8週糞便鈣衛蛋白低於150 mg/kg。在一方面，患者在給予JAK1抑制劑後第8週實現組織學改善。在一方面，JAK1抑制劑係烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。

【0363】 在一方面，本揭露提供了用於在誘導潰瘍性結腸炎的臨床緩解中使用的JAK1抑制劑，方式係藉由以如本文所述的一定量和/或以如本文所述的一定間隔給予。在一方面，本揭露提供了用於在誘導潰瘍性結腸炎的臨床緩解和/或臨床反應和/或內視鏡改善和/或內視鏡緩解中使用的JAK1抑制劑，方式係藉由以如本文所述的一定量和/或以如本文所述的一定間隔給予。在一方面，JAK1抑制劑係烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。

【0364】 在一方面，本揭露提供了JAK1抑制劑用於製備誘導潰瘍性結腸炎的臨床緩解的藥物之用途，方式係藉由以如本文所述的一定量和/或以如本文所述的一定間隔給予。在一方面，本揭露提供了JAK1抑制劑用於製備誘導潰瘍性結腸炎的臨床緩解和/或臨床反應和/或內視鏡改善和/或內視鏡緩解的藥物的用途，方式係藉由以如本文所述的一定量和/或以如本文所述的一定間隔給予。在一方面，JAK1抑制劑係烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。

【0365】 在一個特定方面，疾病係中度至重度活動性潰瘍性結腸炎。在一方面，在本揭露的上下文中，患者未用或先前用免疫抑制劑（例如，胺甲喋呤）、胺基水楊酸鹽、皮質類固醇和/或生物製劑（例如，維多珠單抗、優特克單抗、那他珠單抗等）治療。在一方面，患者未用或先前用抗TNF療法（例如，英利昔單抗、阿達木單抗、賽妥珠單抗、戈利木單抗等）治療。在一方面，在本揭露方法的上下文中，患者先前用一種、兩種、三種或更多種TNF拮抗劑（在本文中 also 稱為抗TNF劑）治療。在一個實施方式中，患者係對TNF拮抗劑反應不足、失去反應或不耐受的患者。在一方面，在本揭露方法的上下文中，患者先前用一種、兩種、三種或更多種生物製劑治療。在一個實施方式中，患者係對生物製劑反應不足、失去反應或不耐受的患者。在一個實施方式中，患者係對TNF拮抗劑、胺基水楊酸鹽、皮質類固醇、免疫抑制劑和/或生物製劑反應不足、失去反應或不耐受的患者。在一個實施方式中，患者係患有中度至重度活動性潰瘍性結腸炎的難治性患者。在一個實施方式中，患者在用JAK1抑制劑治療之前未使用或已經停止使用皮質類固醇。

【0366】 潰瘍性結腸炎的疾病嚴重性可以用多種指數衡量，包括評估潰瘍性結腸炎活動的Mayo評分系統（“Full Mayo”）、Adapted Mayo得分（由Full Mayo的大便頻率分項得分、直腸出血分項得分和內視鏡分項得分組成）、潰瘍性結腸炎內視鏡嚴重性指數（Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity，UCEIS）評分系統、炎症性腸病調查表（Inflammatory Bowel Disease Questionnaire，IBDQ）、潰瘍性結腸炎的工作效率和活動損害調查表（Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for Ulcerative Colitis）（2.0版）（WPAI:UC）、歐洲5維度5水平生活品質（European Quality of Life 5 Dimensions 5 Levels，

EQ-5D-5L）、36項健康調查簡表（SF-36）（Short Form 36 Item (SF-36) Health Survey）（第2版）、慢性疾病治療功能評估-疲勞（Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue，FACIT-F）、潰瘍性結腸炎症狀調查表（Ulcerative Colitis Symptoms Questionnaire，UC-SQ）和患者總體印象變化（Patient Global Impression of Change，PGIC）。

【0367】 下文所示的評估潰瘍性結腸炎活動的Mayo評分系統係以下分項得分的總分：大便頻率分項得分、直腸出血分項得分（RBS）、內視鏡分項得分和醫師的總體評價分項得分。

[表5]：評估潰瘍性結腸炎活動的Mayo評分系統（Full Mayo）

大便頻率分項得分* 0 = 此受試者的大便次數正常 1 = 比正常多1 - 2次大便 2 = 比正常多3 - 4次大便 3 = 比正常多5次或更多次大便 *每名患者作為自身對照建立正常大便頻率以及異常大便頻率程度。
直腸出血分項得分** 0 = 沒有看到血 1 = 不足半數時間大便帶有血絲 2 = 大部分時間大便明顯帶血 3 = 便血（Blood alone passed） **每日出血得分代表當日最嚴重的出血。
內視鏡分項得分：可屈性乙狀結腸鏡檢查結果 0 = 正常或非活動性疾病 1 = 輕度疾病（紅斑、血管模式減少、輕度脆性） 2 = 中度疾病（明顯紅斑、不存在血管模式、脆性、糜爛） 3 = 重度疾病（自發出血、潰瘍）
醫師的總體評價分項得分*** 0 = 正常（分項得分為0） 1 = 輕度疾病（分項得分大多為1） 2 = 中度疾病（分項得分為1至2） 3 = 重度疾病（分項得分為2至3） ***醫師的總體評價確認了其他三個分項得分，即受試者的腹部不適的每日記錄和功能評估以及其他觀察結果，如體檢結果、受試者的體能狀態。

【0368】 IBDQ係眾所周知的32項驗證調查表，用於評估患者的炎性腸病症狀、總體健康狀況和情緒，並可用作評估患者生活品質的工具（Guyatt等人, Gastroenterology [腸胃病學], 1989, 96:804-810）。下表6列出了IBDQ問題和回答選項。

[表6]：IBDQ

問題	回答選項
1.過去兩周你的排便頻率如何？	1 排便與以往相同或比以往更頻繁 2 極其頻繁 3 很頻繁 4 排便頻率適度增加 5 排便頻率有所增加 6 排便頻率略有增加 7 正常，排便頻率未增加
2.在過去的2週裡，疲勞或疲倦和精疲力盡的感覺對你來說成為問題有多頻繁？	1 一直 2 大部分時間 3 很多時候 4 有時候 5 少數時候 6 極少時候 7 從不
3.在過去的2週裡，你會感到沮喪、不耐煩或不安有多頻繁？	1 一直 2 大部分時間 3 很多時候 4 有時候 5 少數時候 6 極少時候 7 從不

問題	回答選項
4.在過去的2週裡，你會因為腸道問題而無法上學或工作有多頻繁？	1 一直 2 大部分時間 3 很多時候 4 有時候 5 少數時候 6 極少時候 7 從不
5.在過去的2週裡，有多少時間你的排便不固定？	1 一直 2 大部分時間 3 很多時候 4 有時候 5 少數時候 6 極少時候 7 從不
6.在過去的2週裡，你的精力如何？	1 無精打采 2 有氣無力 3 精力不佳 4 精力一般 5 精力尚可 6 精力充沛 7 元氣滿滿
7.在過去的2週裡，你會因為腸道問題而擔心有需要動手術的可能性有多頻繁？	1 一直 2 大部分時間 3 很多時候 4 有時候 5 少數時候 6 極少時候 7 從不
8.在過去的2週裡，你會因為腸	1 一直

問題	回答選項
道問題而推遲或取消社交活動有多頻繁？	2 大部分時間 3 很多時候 4 有時候 5 少數時候 6 極少時候 7 從不
9.在過去的2週裡，你會受到腹部抽筋的困擾有多頻繁？	1 一直 2 大部分時間 3 很多時候 4 有時候 5 少數時候 6 極少時候 7 從不
10.在過去的2週裡，你會感到總體不適有多頻繁？	1 一直 2 大部分時間 3 很多時候 4 有時候 5 少數時候 6 極少時候 7 從不
11.在過去的2週裡，你會受到因害怕找不著洗手間的困擾有多頻繁？	1 一直 2 大部分時間 3 很多時候 4 有時候 5 少數時候 6 極少時候 7 從不
12.由於你的腸道問題，在過去的2週裡，你想進行你會喜歡進	1 極為困難；無法活動 2 很困難

問題	回答選項
行的休閒活動或體育活動的難度如何？	3 相當困難 4 有些困難 5 有點困難 6 幾乎沒有任何困難 7 沒困難；腸道問題未限制活動或休閒活動
13.在過去的2週裡，你會受到腹部疼痛的困擾有多頻繁？	1 一直 2 大部分時間 3 很多時候 4 有時候 5 少數時候 6 極少時候 7 從不
14.在過去的2週裡，你會存在晚上睡不好覺的問題或受到晚上起不來的困擾有多頻繁？	1 一直 2 大部分時間 3 很多時候 4 有時候 5 少數時候 6 極少時候 7 從不
15.在過去的2週裡，你會感到抑鬱或灰心有多頻繁？	1 一直 2 大部分時間 3 很多時候 4 有時候 5 少數時候 6 極少時候 7 從不
16.在過去的2週裡，你會避免參加附近沒有洗手間的活動有多頻繁？	1 一直 2 大部分時間 3 很多時候

問題	回答選項
	4 有時候 5 少數時候 6 極少時候 7 從不
17.總體而言，在過去的2週內，你放屁的問題有多大？	1 重大問題 2 大問題 3 重要問題 4 有些麻煩 5 有點麻煩 6 幾乎不成問題 7 沒問題
18.總體而言，在過去的2週內，你維持或達到你期望的體重的問題如何？	1 重大問題 2 大問題 3 重要問題 4 有些麻煩 5 有點麻煩 6 幾乎不成問題 7 沒問題
19.許多有腸道問題的患者經常有關於疾病方面的擔心和擔憂。該等擔心和擔憂包括擔心得癌症、擔心不可能更好了、以及擔心復發。一般來說，在過去的2週裡，你會感到擔心或擔憂有多頻繁？	1 一直 2 大部分時間 3 很多時候 4 有時候 5 少數時候 6 極少時候 7 從不
20.在過去的2週裡，有多長時間你會受到腹脹感覺的困擾？	1 一直 2 大部分時間 3 很多時候 4 有時候

問題	回答選項
	5 少數時候 6 極少時候 7 從不
21.在過去的2週裡，你會感到放鬆且沒有緊張感有多頻繁？	1 從不 2 少數時候 3 有時候 4 很多時候 5 大部分時間 6 幾乎一直 7 一直
22.在過去的2週裡，有多長時間你在排便時存在直腸出血問題？	1 一直 2 大部分時間 3 很多時候 4 有時候 5 少數時候 6 極少時候 7 從不
23.在過去的2週裡，有多長時間你會因為腸道問題感到尷尬？	1 一直 2 大部分時間 3 很多時候 4 有時候 5 少數時候 6 極少時候 7 從不
24.在過去的2週裡，有多長時間你即使腸道係空的也會受到不得不去洗手間的感覺的困擾？	1 一直 2 大部分時間 3 很多時候 4 有時候 5 少數時候

問題	回答選項
	6 極少時候 7 從不
25.在過去的2週裡，有多長時間你有傷心或不安的感覺？	1 一直 2 大部分時間 3 很多時候 4 有時候 5 少數時候 6 極少時候 7 從不
26.在過去的2週裡，有多長時間你會受到意外弄髒內衣褲的困擾？	1 一直 2 大部分時間 3 很多時候 4 有時候 5 少數時候 6 極少時候 7 從不
27.在過去的2週裡，有多長時間你會因為腸道問題感到憤怒？	1 一直 2 大部分時間 3 很多時候 4 有時候 5 少數時候 6 極少時候 7 從不
28.在過去的2週裡，在多大程度上你的腸道問題限制了你的性活動？	1 由於腸道疾病而無性生活 2 由於腸道疾病而造成重大限制 3 由於腸道疾病而造成中等限制 4 由於腸道疾病而造成一些限制 4 由於腸道疾病而造成一點限制 6 幾乎沒有由於腸道疾病而造成任何限制

問題	回答選項
	7 沒有由於腸道疾病而造成限制
29.在過去的2週裡，有多長時間你會受到噁心或胃部感覺不適的困擾？	1 一直 2 大部分時間 3 很多時候 4 有時候 5 少數時候 6 極少時候 7 從不
30.在過去的2週裡，有多長時間你有急躁的感覺？	1 一直 2 大部分時間 3 很多時候 4 有時候 5 少數時候 6 極少時候 7 從不
31.在過去的2週裡，你感到其他人對你缺乏理解有多頻繁？	1 一直 2 大部分時間 3 很多時候 4 有時候 5 少數時候 6 極少時候 7 從不
32.在過去的2週裡，你對你個人生活的滿意程度、幸福程度或高興程度如何？	1 大部分時間很不滿意、不幸福 2 總體不滿意、不幸福 3 有點不滿意、不幸福 4 總體滿意、高興 5 大部分時間滿意、幸福 6 大部分時間很滿意、幸福 7 非常滿意，不可能更幸福或高興了

【0369】 潰瘍性結腸炎的工作效率和活動損害調查表（WPAI:UC）評估病狀對工作效率損失和日常活動損害的影響。WPAI:UC有六項涵蓋四個領域：曠工（耽誤的工作時間），以過去7天因病狀相關問題而缺勤的小時數衡量。得分表示為減損百分比，針對根據WPAI:UC評分演算法實際工作的小時數進行調整；出勤（工作減損/工作效率降低），以病狀對工作時的效率的影響衡量（即，工作量或工作種類的減少，或不如平常專注）。以0 – 10李克特量表記錄反應（其中，0 = UC對工作無影響，且10 = UC在工作時有嚴重影響）；效率損失（總體工作減損），以由於病狀而缺勤的小時總數（即，曠工）和工作減損的小時數（即，工作小時數與出勤的乘積）衡量；活動減損（即，不同於有償工作以外的活動，像是與住房、清潔、購物、旅行、學習相關的活動），記錄和評分方式與出勤相同。數字越大指示減損越大，效率越低。表7列出了WPAI:UC問題和回答選項。

[表7]：WPAI:UC*

問題	回答選項
1.你目前是否在職（有償工作）？ 如果否，跳至問題6。	否或是
2.在過去的七天裡，你因為與潰瘍性結腸炎相關的問題而曠工多少小時？ 包括因為潰瘍性結腸炎，你在病假期間缺勤的時間，遲到、早退的時間等。不包括你參加這項研究缺勤的時間。	小時數
3.在過去的七天裡，你因任何其他原因（如休假、假期、請假參加這項研究）而缺勤多少小時？	小時數
4.在過去的七天裡，你實際工作了多少小時？	小時數（如果是0，跳至問

	題6)
5.在過去的七天裡，潰瘍性結腸炎在你工作期間對你效率的影響有多大？ 考慮一下限制你可以做的工作量或工作種類的天數、你比你想要完成的目標少的天數、或者你不能像平常一樣仔細地完成你的工作的天數。如果潰瘍性結腸炎對你的工作只有一點點影響，選擇小的數。如果潰瘍性結腸炎對你的工作影響很大，選擇大的數。	選擇0（UC對工作沒影響）到10（UC完全阻礙我工作）範圍內的數，它們代表了潰瘍性結腸炎對工作時的效率的影響的大小
6.在過去的7天裡，除了工作以外，潰瘍性結腸炎對你進行普通日常活動能力的影響有多大？ 普通活動意指常規活動，如家裡的工作、購物、照看小孩、鍛煉、學習等。考慮一下限制你可以做的活動量或活動種類的時間、和你比你想要完成的目標少的時間。如果潰瘍性結腸炎對你的活動只有一點點影響，選擇小的數。如果潰瘍性結腸炎對你的活動影響很大，選擇大的數。	選擇0（UC對日常活動沒影響）到10（UC完全阻礙我的日常活動）範圍內的數，它們代表了除了工作以外，潰瘍性結腸炎對進行普通日常活動能力的影響的大小

*問題2-7係關於前面的七天，不包括調查問卷完成的那一天。

【0370】 歐洲5維度5水平生活品質（EQ-5D-5L）係描述和評價健康相關生活品質的標準無疾病專門工具。EQ-5D-5L由5個維度組成：移動性、自我照顧、常規活動、疼痛/不適和焦慮/抑鬱。每個維度有5個水平：沒問題、輕微問題、中等問題、嚴重問題或無法活動。它還包含一個直觀模擬量表（Visual Analogue Scale，VAS）。要求受試者指出描述每個維度下他們目前的功能或經驗水平的水平。作為健康狀況的量度，它提供了描述性概況，且可用於為健康狀態生成單索引值，其中完全健康等於1，且死亡等於0。VAS在20釐米垂直線上記錄受試者對自己健康狀況的評估，健康狀態得分在0與100之間。表8列出了EQ-5D-5L問題和回答選項。

[表8]：EQ-5D-5L調查表

維度	回答選項	得分
移動性	我走路沒問題	MB1
	我走路有點問題	MB2
	我走路有中等問題	MB3
	我走路有嚴重問題	MB4
	我無法走路	MB5
自我照顧	我洗滌或穿衣服沒問題	SC1
	我洗滌或穿衣服有點問題	SC2
	我洗滌或穿衣服有中等問題	SC3
	我洗滌或穿衣服有嚴重問題	SC4
	我無法洗滌或穿衣服	SC5
常規活動*	我從事常規活動沒問題	UA1
	我從事常規活動有點問題	UA2
	我從事常規活動有中等問題	UA3
	我從事常規活動有嚴重問題	UA4
	我無法從事常規活動	UA5
疼痛/不適	我沒有痛苦或不適	PD1
	我有輕微的疼痛或不適	PD2
	我有中度的疼痛或不適	PD3
	我有嚴重的疼痛或不適	PD4
	我有極度的疼痛或不適	PD5
焦慮/抑鬱	我不焦慮或抑鬱	AD1
	我有些焦慮或抑鬱	AD2
	我中度焦慮或抑鬱	AD3
	我嚴重焦慮或抑鬱	AD4
	我極其焦慮或抑鬱	AD5
你今天的健康狀況如何？	我們想知道你今天的健康狀況如何。 此標度尺從0到100編號。 100意味著你能想像的最佳健康狀況。 0意味著你能想像的最差健康狀況。	

	在標度尺上標記X以指示你今天的健康狀況。 現在，請在下面的框中填寫你在標度尺上標記的數字。
--	--

*例如，工作、學習、家務、家庭或休閒活動

【0371】 SF-36調查表係自己完成的多領域量表，有36項。八個分量表涵蓋一系列功能：身體功能（PF）、角色-身體（RP）、身體疼痛（BP）、一般健康（GH）、活力（VT）、社交功能（SF）、角色-情緒（RE）和心理健康（MH）。評分產生身體分量得分、心理分量綜合得分和子量表得分。得分越高表示結果越好。由SF-36衡量的概念並不特定於任何年齡、疾病或治療組，允許比較不同疾病的相對負擔和不同治療的益處。下表9列出了SF-36問題和回答選項。

[表9]：SF-36健康調查

功能 - 問題編號	問題	回答選項
GH - 1	一般來說，你會說你的健康狀況係：	優秀 很好 良好 一般 差
	與一年前相比，你如何評價你現在的一般健康狀況？	現在比一年前好多了 現在比一年前好一點 與一年前差不多相同 現在比一年前還要差一點 現在比一年前還要差得多
PF - 1 ¹	你現在的健康狀況限制了你劇烈活動嗎，比如跑步、舉重物、參加劇烈運動？如果是這樣，程度如何？	是的，限制很多 是的，有一點限制 不，完全沒有限制

功能 - 問題編號	問題	回答選項
PF - 2 ¹	你現在的健康狀況限制了你中等強度活動嗎，比如移動桌子、推動真空吸塵器、打保齡球或打高爾夫球？如果是這樣，程度如何？	是的，限制很多 是的，有一點限制 不，完全沒有限制
PF - 3 ¹	你現在的健康狀況限制了你舉起或攜帶雜物嗎？如果是這樣，程度如何？	是的，限制很多 是的，有一點限制 不，完全沒有限制
PF - 4 ¹	你現在的健康狀況限制了你爬幾層樓梯嗎？如果是這樣，程度如何？	是的，限制很多 是的，有一點限制 不，完全沒有限制
PF - 5 ¹	你現在的健康狀況限制了你爬一層樓梯嗎？如果是這樣，程度如何？	是的，限制很多 是的，有一點限制 不，完全沒有限制
PF - 6 ¹	你現在的健康狀況限制了你彎曲、屈膝或彎腰嗎？如果是這樣，程度如何？	是的，限制很多 是的，有一點限制 不，完全沒有限制
PF - 7 ¹	你現在的健康狀況限制了你行走超過一英里嗎？如果是這樣，程度如何？	是的，限制很多 是的，有一點限制 不，完全沒有限制
PF - 8 ¹	你現在的健康狀況限制了你行走幾百碼嗎？如果是這樣，程度如何？	是的，限制很多 是的，有一點限制 不，完全沒有限制
PF - 9 ¹	你現在的健康狀況限制了你行走一百碼嗎？如果是這樣，程度如何？	是的，限制很多 是的，有一點限制 不，完全沒有限制
PF - 10 ¹	你現在的健康狀況限制了你洗澡或穿衣服嗎？如果是這樣，程度如何？	是的，限制很多 是的，有一點限制 不，完全沒有限制

功能 - 問題編號	問題	回答選項
RP - 1 ²	因為你的身體健康狀況減少你花在工作或其他活動上的時間量	一直 大部分時間 有時候 少數時候 從不
RP - 2 ²	因為你的身體健康狀況你比你期望完成的要少	一直 大部分時間 有時候 少數時候 從不
RP - 3 ²	因為你的身體健康狀況限制了工作或其他活動的種類	一直 大部分時間 有時候 少數時候 從不
RP - 4 ²	因為你的身體健康狀況完成工作或其他活動有難度（例如，花了額外的功夫）	一直 大部分時間 有時候 少數時候 從不
RE - 1 ²	因為任何情緒問題（如感到抑鬱或焦慮）減少你花在工作或其他活動上的時間量	一直 大部分時間 有時候 少數時候 從不
RE - 2 ²	因為任何情緒問題（如感到抑鬱或焦慮）比你期望完成的要少	一直 大部分時間

功能 - 問題編號	問題	回答選項
		有時候 少數時候 從不
RE - 3 ²	因為任何情緒問題（如感到抑鬱或焦慮），從事工作或其他活動比平常更不細心	一直 大部分時間 有時候 少數時候 從不
SF - 1	在過去的4週裡，你的身體健康狀況或情緒問題在多大程度上干擾了你與家人、朋友、鄰居或團體的正常社交活動？	完全沒有 輕微 中度 相當程度 極度
BP - 1	在過去的4週裡，你的身體疼痛情況如何？	沒有 很輕微 輕微 中等 嚴重 很嚴重
BP - 2	在過去的4週裡，疼痛多大程度上會干擾你正常工作（包括外面工作和家務）？	完全沒有 一點點 中度 相當程度 極度
VT - 1 ³	在過去的4週裡，有多長時間你感到充滿活力？	一直 大部分時間 有時候

功能 - 問題編號	問題	回答選項
		少數時候 從不
MH - 1 ³	在過去的4週裡，有多長時間你感到很緊張？	一直 大部分時間 有時候 少數時候 從不
MH - 2 ³	在過去的4週裡，有多長時間你感到垂頭喪氣，沒有什麼能夠讓你振作？	一直 大部分時間 有時候 少數時候 從不
MH - 3 ³	在過去的4週裡，有多長時間你感到平靜和平和？	一直 大部分時間 有時候 少數時候 從不
VT - 2 ³	在過去的4週裡，有多長時間你精力充沛？	一直 大部分時間 有時候 少數時候 從不
MH - 4 ³	在過去的4週裡，有多長時間你感到消沈和抑鬱？	一直 大部分時間 有時候 少數時候 從不

功能 - 問題編號	問題	回答選項
VT - 3 ³	在過去的4週裡，有多長時間你感到精疲力盡？	一直 大部分時間 有時候 少數時候 從不
MH - 5 ³	在過去的4週裡，有多長時間你感到幸福？	一直 大部分時間 有時候 少數時候 從不
VT - 4 ³	在過去的4週裡，有多長時間你感到疲倦？	一直 大部分時間 有時候 少數時候 從不
SF - 2	在過去的4週裡，有多長時間你的身體健康狀況或情緒問題干擾社交活動（如拜訪朋友、親戚等）？	一直 大部分時間 有時候 少數時候 從不
GH - 2 ⁴	我似乎比其他人更容易生病。	絕對如此 大體如此 不知道 大體不符 絕對不是
GH - 3 ⁴	我和任何我認識的人一樣健康。	絕對如此 大體如此

功能 - 問題編號	問題	回答選項
		不知道 大體不符 絕對不是
GH - 4 ⁴	我預期我的健康狀況變得更糟。	絕對如此 大體如此 不知道 大體不符 絕對不是
GH - 5 ⁴	我的健康狀況非常好。	絕對如此 大體如此 不知道 大體不符 絕對不是

¹說明：下面的問題係關於你在典型的一天裡可能做的活動

²說明：在過去的4週裡，有多長時間你的工作或其他普通日常活動有以下任何問題？

³說明：這個問題係關於你在過去的4週裡的感受和事情進展。請給出最接近你感覺方式的一個答案。

⁴說明：以下陳述對你來說是真或假？

【0372】 慢性疾病治療功能評估（FACIT）系統係旨在管理癌症和其他慢性疾病的生活品質（QOL）調查表的集合。開發FACIT疲勞（FACIT-F）調查表的目的是評估與貧血相關的疲勞。它由13個與疲勞有關的問題組成。採用4分李克特量表分別測量對FACIT疲勞調查表的13項的反應。對回答的反應如下：(i) 完全沒有：0分；(ii) 一點點：1分；(iii) 有點：2分；(iv) 相當多：3分；和 (v) 很多：

4分。因此，總得分在從0到52範圍內。高分代表較不疲勞。下表10列出了FACIT-F問題和回答選項。

[表10]：FACIT-F調查表

問題	回答選項
我感到疲倦…	0 完全沒有
我全身感到虛弱…	1 一點點
我感到無精打采（“精疲力盡”）…	2 有點
我感到累…	3 相當多
我因為感到累而很難著手做事…	4 很多
我因為感到累而很難完成事情…	
我有精力…	
我能夠從事常規活動…	
我需要白天睡覺…	
我太累了吃不下…	
我從事常規活動需要幫助…	
我因為太累而沒法做我想做的事情而感到沮喪…	
我因為累而不得不限制我的社交活動…	

【0373】 潰瘍性結腸炎症狀調查表（UC-SQ）係由17個李克特型專案組成的UC專門工具。開發UC-SQ係為了評估UC相關胃腸道和非胃腸道症狀，如頻繁排便、腹部不適、噁心、食欲不振、疼痛和貧血以及對患者睡眠的影響。每個問題都可以用李克特型選項回答，如 (i) 完全沒有：0分；(ii) 一點點；1分；(iii) 有點；2分；(iv) 相當多；3分；和 (v) 很多：4分，依據係患者在過去一周（即，7天）裡的感受如何。總得分範圍可以從0變化到68，較低得分表示改善。下表11列出了UC-SQ問題和回答選項。

[表11]：UC-SQ調查表

問題	回答選項
在過去的一周裡，你排便比平時更頻繁嗎？	完全沒有 一點點 有點 相當程度 很多
在過去的一周裡，你放屁比平時更多嗎？	
在過去的一周裡，你會腹痛嗎？	
在過去的一周裡，你會直腸痛嗎？	
在過去的一周裡，你會抽筋嗎？	
在過去的一周裡，你會感到累或是缺乏精力嗎？	
在過去的一周裡，你會感到噁心嗎？	
在過去的一周裡，你會食欲不振嗎？	
在過去的一周裡，你會關節痛嗎？	
在過去的一周裡，你會有睡眠問題嗎？	
在過去的一周裡，你是否經歷胃氣脹？	
在過去的一周裡，你會腹瀉嗎？	
在過去的一周裡，你便血或大便有血嗎？	
在過去的一周裡，你大便有黏液嗎？	
在過去的一周裡，你便秘嗎？	
在過去的一周裡，你是否覺得需要進行排便-即使你的腸道係空的？	
在過去的一周裡，你會突然或非常想要進行排便嗎？	

【0374】 患者總體印象變化（PGIC）係評估總體症狀因為潰瘍性結腸炎而變化的自己完成的工具。PGIC係一個治療開始後要求受試者評估總體改善的專案。患者被問到問題“與治療開始前相比，你如何評估由於潰瘍性結腸炎引起的總體症狀的變化？”，並將他們的變化評估為“改善非常大”、“改善很大”、“改善很小”、“沒有變化”、“稍微變差”、“糟糕得多”和“非常糟糕”。

【0375】 在一方面，待治療的患者患有中度至重度活動性潰瘍性結腸炎。中度至重度活動性潰瘍性結腸炎的特徵係Adapted Mayo得分為5至9分，且內視鏡分項得分為2至3。

【0376】 在一個實施方式中，患者係對常規療法（例如，胺基水楊酸鹽、皮質類固醇、免疫抑制劑）或對生物製劑反應不足、失去反應或不耐受的患者。在一個實施方式中，患者係對生物療法反應不足、失去反應或不耐受的患者。此類生物療法的實例包括英利昔單抗、阿達木單抗和賽妥珠單抗。用於確定患

者是否對先前用皮質類固醇、免疫抑制劑和/或生物療法治療具有不充分反應、失去反應或經歷不耐受的標準定義如下：

【0377】 皮質類固醇：

- 1) 儘管有至少一個誘導方案的歷史，還是有持續活動性疾病的病徵和症狀，該誘導方案包括相當於強體松 ≥ 40 mg/天的劑量，口服3至4週或靜脈注射1週，或
- 2) 在不使活動性疾病復發的情況下無法將皮質類固醇漸減至低於相當於強體松口服每天10 mg的劑量，或
- 3) 皮質類固醇不耐受史（包括但不限於庫興氏症候群、骨質減少/骨質疏鬆症、高血糖症、失眠、感染）。

【0378】 免疫抑制劑：

- 1) 儘管有至少一個如下90天方案的歷史，還是有持續活動性疾病的病徵和症狀：口服硫唑嘌呤（ ≥ 1.5 mg/kg/天；僅針對日本和中國受試者： ≥ 1.0 mg/kg/天）、6-巰基嘌呤（ ≥ 1 mg/kg/天 [僅針對日本和中國受試者： ≥ 0.6 mg/kg/天，四捨五入至最接近可用片劑的半片配製物]；或當前給藥方案中記錄的230 – 450 pmol/ 8×10^8 RBC或更高的6-TGN水平）、可注射胺甲喋呤（MTX ≥ 15 mg/周皮下 [SC] 或肌肉內）或他克莫司（tacrolimus）（僅針對日本受試者：記錄的低谷水平為5 – 10 ng/mL），或
- 2) 至少一種免疫抑制劑的不耐受史（包括但不限於噁心/嘔吐、腹痛、胰腺炎、肝酶異常、淋巴細胞減少症、感染）

【0379】 UC的生物製劑：

- 1) 儘管有以下任何歷史，還是有持續活動性疾病的病徵和症狀：

- a. 至少一個6週的英利昔單抗誘導方案（ ≥ 5 mg/kg靜脈內 [IV]，在第0、2和6週），
- b. 至少一個4週的阿達木單抗誘導方案（一個160 mg SC劑量之後一個80 mg SC劑量 [或一個80 mg SC劑量，在允許這個給藥方案的國家] 之後一個40 mg SC劑量，間隔至少2週），
- c. 至少一個2週的戈利木單抗誘導方案（一個200 mg SC劑量之後一個100 mg SC劑量，間隔至少2週），
- d. 至少一個6週的維多珠單抗誘導方案（300 mg IV，在第0、2和6週），
或

2) 在先前臨床益處（儘管臨床益處不合格，仍停藥）之後在預定維持給藥期間症狀復發，或

3) 至少一種生物製劑的不耐受歷史（包括但不限於輸液相關反應、髓鞘脫失、充血性心臟衰竭（CHF）、感染）

在一方面，患者係先前已用或當前正用胺基水楊酸鹽、免疫抑制劑、皮質類固醇和/或生物製劑治療的患者。

【0380】 在一方面，使用評估潰瘍性結腸炎活動的Mayo評分系統或者上文或下文實例中描述的任何評估來評估烏帕替尼治療潰瘍性結腸炎（例如中度至重度活動性潰瘍性結腸炎）的功效。在一個實施方式中，用於評估烏帕替尼治療潰瘍性結腸炎的評估選自由以下各項組成之群組：Full Mayo得分、Partial Mayo得分、Adapted Mayo得分、IBDQ、WPAI:UC、EQ-5D-5L、SF-36、FACIT-F、UC-SQ、PGIC及其組合。

【0381】 在一個實施方式中，在本揭露的上下文中，治療患有潰瘍性結腸炎的患者、和/或誘導患者的潰瘍性結腸炎的臨床緩解和/或誘導臨床反應和/或內視鏡改善和/或內視鏡緩解包括誘導期和維持期。在誘導期，將一個或多個JAK1抑制劑劑量（例如在本文中稱為誘導劑量）給予患者，例如，口服。在維持期，將第一JAK1抑制劑劑量（例如在本文中稱為維持劑量）給予患者，隨後給予至少一個另外的JAK1抑制劑劑量（例如，在本文中也稱為維持劑量）。維持劑量係例如口服給予。JAK1抑制劑可以是例如烏帕替尼、或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。本文描述了誘導期和維持期的實例。

【0382】 在一方面，在誘導期期間或結束時患者實現一定治療結果，例如臨床緩解。在其他實施方式中，在誘導期期間或結束時，患者實現的治療結果選自由以下各項組成之群組：在第8週內視鏡分項得分為0或1，在第8週內視鏡分項得分為0，在第8週糞便鈣衛蛋白低於150 mg/kg，在第8週IBDQ反應（IBDQ與基線相比增加 ≥ 16 ），在第8週RBS ≥ 1 或絕對RBS ≤ 1 ，或在第8週RBS為0。在一方面，患者在誘導期期間或結束前實現臨床緩解。在一方面，患者在誘導期期間或結束前實現內視鏡緩解。

【0383】 在一方面，患者在誘導期期間或結束前實現潰瘍性結腸炎的內視鏡改善。在一方面，患者在誘導期期間或結束時實現潰瘍性結腸炎的臨床緩解和內視鏡改善。

【0384】 在一個實施方式中，誘導期持續長達16週（例如，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後持續長達16週）。因此，在一個實施方式中，誘導期係16週。在另一個實施方式中，誘導期視情況持續長達16週，例如，2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10周、11週、12週、

13週、14週或15週。在一方面，患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內或12週內或16週內實現內視鏡緩解。在一方面，患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內或12週內或16週內實現臨床緩解。在一方面，患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內或12週內或16週內實現內視鏡改善。在一方面，患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內或12週內或16週內實現臨床反應。在一方面，患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內或12週內或16週內實現臨床緩解。

【0385】 在一個實施方式中，患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式2週內實現臨床緩解。在一個實施方式中，患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內實現臨床緩解。

【0386】 在一個實施方式中，患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式2週內實現臨床反應。在一個實施方式中，患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內實現臨床反應。

【0387】 在一個實施方式中，患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式2週內實現內視鏡改善或內視鏡緩解。在一個實施方式中，患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內實現內視鏡改善或內視鏡緩解。

【0388】 在一個實施方式中，患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內實現無皮質類固醇緩解。在一個實施方式中，患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內實現無皮質類固

醇緩解。在一個實施方式中，無皮質類固醇緩解係臨床緩解。在一個實施方式中，無皮質類固醇緩解係內視鏡緩解。

【0389】 在一些實施方式中，在誘導期（例如，持續長達16週，包括2週、4週、6週、8週、10週、12週或16週）期間或結束前，患者實現至少一種選自下組的治療結果，該組由以下各項組成：

- 1) 內視鏡改善（定義為開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內內視鏡分項得分 ≤ 1 ，
- 2) 開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內Full Mayo得分 ≤ 2 ，沒有分項得分 > 1 ，
- 3) 開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內臨床反應（定義為Adapted Mayo得分與基線相比減少 ≥ 2 分，且與基線相比降低 $\geq 30\%$ ，並且直腸出血分項得分（RBS）減少 ≥ 1 或絕對RBS為0或1），
- 4) 開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式2週內臨床反應，
- 5) 開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後Full Mayo得分從基線到第8週發生變化，
- 6) 開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內內視鏡緩解（定義為內視鏡分項得分為0），
- 7) 開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內組織學改善（定義為Geboes得分與基線相比減少），
- 8) 開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS ≤ 1 ，

9) 開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內RBS為0，

10) 開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內內視鏡改善（內視鏡分項得分為0或1），

11) 開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內大便頻率分項得分 ≤ 1 ，

12) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內實現臨床緩解的患者中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後第52週維持臨床緩解，

13) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內內視鏡改善，

14) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內Full Mayo得分 ≤ 2 ，沒有分項得分 > 1 ，

15) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式前停止使用皮質類固醇的患者中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內臨床緩解，

16) 受試者在基線時服用皮質類固醇且在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內不服用類固醇，

17) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內實現臨床緩解的患者中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後第52週內視鏡改善，

18) 開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式44週內臨床反應，

19) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內內視鏡緩解，

20) 在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內組織學改善，

及其組合。

【0390】 在一些實施方式中，患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內或12週內實現臨床緩解，且還實現選自下組的另外治療結果的任何組合，該組由以下治療結果組成：1)、2)、3)、4)、5)、6)、7)、8)、9)、10)、11)、12)、13)、14)、15)、16)、17)、18)、19)、20)及其組合。在一個這樣的實施方式中，誘導期係16週。在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內實現另外的治療結果，且該另外的治療結果選自下組，該組由以下治療結果組成：1)、2)、3)、4)、5)、6)、7)、8)、9)、10)、11)及其組合。

【0391】 在一個實施方式中，誘導期係8週，且患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內實現臨床緩解，且還實現選自下組的另外治療結果的任何組合，該組由以下治療結果組成：1)、2)、3)、4)、5)、6)、7)、8)、9)、10)、11)、12)、13)、14)、15)、16)、17)、18)、19)、20)及其組合。在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內實現另外的治療結果。在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內實現另外的治療結果，且該另外的治療結果選自下組，該組由以下治療結果組成：1)、2)、3)、4)、5)、6)、7)、8)、9)、10)、11)及其組合。

【0392】 在一個實施方式中，誘導期係4週，且患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內實現臨床緩解，且還實現選自下組的另外治療結果的任何組合，該組由以下治療結果組成：1)、2)、3)、4)、5)、6)、7)、8)、9)、10)、11)、12)、13)、14)、15)、16)、17)、18)、19)、20)及其組合。在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內實現另外的治療結果。在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內實現另外的治療結果，且該另外的治療結果選自下組，該組由以下治療結果組成：內視鏡改善、臨床緩解、臨床反應、內視鏡緩解、組織學改善及其組合。

【0393】 在一個實施方式中，患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內、8週內、12週內、或16週內實現臨床緩解，和/或在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內、8週內、12週內或16週內實現內視鏡改善，且還實現選自下組的另外的治療結果，該組由以下各項組成：在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內隨時間的推移，Partial Mayo得分與基線相比減少 ≥ 2 分且與基線相比降低 $\geq 30\%$ 並且RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS ≤ 1 ；按照Partial Mayo得分在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內臨床反應；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內隨時間的推移，Partial Mayo得分與基線相比減少 ≥ 2 分且與基線相比降低 $\geq 30\%$ 並且RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS ≤ 1 ；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內隨時間的推移，Partial Mayo得分與基線相比減少 ≥ 2 分且與基線相比降低 $\geq 30\%$ 並且RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS ≤ 1 ；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式2週內

隨時間的推移，**Partial Mayo**得分與基線相比減少 ≥ 2 分且與基線相比降低 $\geq 30\%$ 並且**RBS**減少 ≥ 1 或絕對**RBS** ≤ 1 ；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內內視鏡緩解；在開始給予烏帕替尼或其可接受的鹽或固態形式12週內內視鏡緩解；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內內視鏡緩解；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內內視鏡緩解；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內臨床反應；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內臨床反應；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內臨床反應；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內臨床反應；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內**Full Mayo**得分 ≤ 2 ，沒有分項得分 > 1 ；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內**Full Mayo**得分 ≤ 2 ，沒有分項得分 > 1 ；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內**Full Mayo**得分 ≤ 2 ，沒有分項得分 > 1 ；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內**Full Mayo**得分 ≤ 2 ，沒有分項得分 > 1 ；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內內視鏡改善；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內內視鏡改善；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內內視鏡改善；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內內視鏡改善；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內**Full Mayo**得分與基線相比減少 ≥ 3 分且降低 $\geq 30\%$ ，伴隨著**RBS**減少 ≥ 1 或絕對**RBS**為0或1；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內**Full Mayo**得分與基線相比減少 ≥ 3 分且降低 $\geq 30\%$ ，伴隨著**RBS**減少 ≥ 1

1或絕對RBS為0或1；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內Full Mayo得分與基線相比減少 ≥ 3 分且降低 $\geq 30\%$ ，伴隨著RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS為0或1；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內Full Mayo得分與基線相比減少 ≥ 3 分且降低 $\geq 30\%$ ，伴隨著RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS為0或1；及其組合。在一個這樣的實施方式中，誘導期係16週，並且另外的治療結果選自由以下各項組成之群組：在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內、12週內、8週內、4週內或2週內隨時間的推移，Partial Mayo得分與基線相比減少 ≥ 2 分且與基線相比降低 $\geq 30\%$ 並且RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS ≤ 1 ；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內、12週內、8週內、或4週內內視鏡緩解；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內、12週內、8週內、或4週內臨床反應；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內、12週內、8週內、或4週內內視鏡改善；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內、12週內、8週內、或4週內Full Mayo得分 ≤ 2 ，沒有分項得分 > 1 ；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內、12週內、8週內、或4週內Full Mayo得分與基線相比減少 ≥ 3 分且降低 $\geq 30\%$ ，伴隨著RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS為0或1；及其組合。在一個這樣的實施方式中，誘導期係12週，並且另外的治療結果選自由以下各項組成之群組：在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內、8週內、4週內或2週內隨時間的推移，Partial Mayo得分與基線相比減少 ≥ 2 分且與基線相比降低 $\geq 30\%$ 並且RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS ≤ 1 ；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內、8週內、或4週內內視鏡緩解；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的

鹽或固態形式12週內、8週內、或4週內臨床反應；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內、8週內、或4週內內視鏡改善；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內、8週內、或4週內Full Mayo得分 ≤ 2 ，沒有分項得分 > 1 ；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內、8週內、或4週內Full Mayo得分與基線相比減少 ≥ 3 分且降低 $\geq 30\%$ ，伴隨著RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS為0或1；及其組合。在一個這樣的實施方式中，誘導期係8週並且另外的治療結果選自由以下各項組成之群組：在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內、4週內、或2週內隨時間的推移，Partial Mayo得分與基線相比減少 ≥ 2 分且與基線相比降低 $\geq 30\%$ 並且RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS ≤ 1 ；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內或4週內內視鏡緩解；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內或4週內臨床反應；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內或4週內內視鏡改善；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內或4週內Full Mayo得分 ≤ 2 ，沒有分項得分 > 1 ；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內或4週內Full Mayo得分與基線相比減少 ≥ 3 分且降低 $\geq 30\%$ ，伴隨著RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS為0或1；及其組合。

【0394】 在一個實施方式中，患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內、或12週內、或8週內、或4週內實現臨床緩解。在一個這樣的實施方式中，患者係在基線時服用皮質類固醇但在用JAK1抑制劑治療期間停止使用皮質類固醇的患者。

【0395】 在一個實施方式中，另外的治療結果可以是在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內、或12週內、或8週內、或4週內Full Mayo得分 ≤ 2 ，沒有分項得分 > 1 。在一個這樣的實施方式中，患者係在基線時服用皮質類固醇但在用JAK1抑制劑治療期間停止使用皮質類固醇的患者。在另一個實施方式中，另外的治療結果可以選自由以下各項組成之群組：在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內、12週內、8週內或4週內內視鏡緩解；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內、或12週內、或8週內或4週內臨床反應；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內、或12週內、或8週內或4週內或2週內Partial Mayo得分與基線相比減少 ≥ 2 分且與基線相比降低 $\geq 30\%$ 並且RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS ≤ 1 ；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內、或12週內、或8週內或4週內Full Mayo得分與基線相比減少 ≥ 3 分且降低 $\geq 30\%$ ，伴隨著RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS為0或1；和在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式16週內、或12週內、或8週內或4週內內視鏡改善；及其組合。在一個這樣的實施方式中，患者係在基線時服用皮質類固醇但在用JAK1抑制劑治療期間停止使用皮質類固醇的患者。

【0396】 在一個特定實施方式中，誘導期係8週，並且患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內實現臨床緩解（SF分項得分 ≤ 1 ，RBS為0，且內視鏡分項得分 ≤ 1 ），且在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式6週內或8週內實現內視鏡改善（即，內視鏡分項得分 ≤ 1 ）。在另一個實施方式中，誘導期係4週，並且患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學

上可接受的鹽或固態形式4週內實現臨床緩解，且在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內實現內視鏡改善。

【0397】 在一個特定實施方式中，誘導期係8週，並且患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內實現臨床緩解，且還在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內達到full Mayo得分 ≤ 2 ，沒有分項得分 > 1 ；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式6週內或8週內實現內視鏡改善（即，內視鏡分項得分 ≤ 1 ）；或其組合。在另一個實施方式中，誘導期係4週，並且患者在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內實現臨床緩解，且還在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內達到full Mayo得分 ≤ 2 ，沒有分項得分 > 1 ；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式或4週內實現內視鏡改善；或其組合。

【0398】 在一個實施方式中，給予患者烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式至少52週。給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式可以包括誘導期（例如，長達16週的誘導期）以及另外數周（例如，36週或更長時間）的維持期（下文討論）。在其他實施方式中，給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式可以包括較短的誘導期（例如，長達4週、6週、8週、10周、12週等）以及較長的維持期（例如，12週誘導期和40周或更長的維持期）。

【0399】 在一個實施方式中，誘導期係8週，且維持期係44週。在一些這樣的實施方式中，患者可以實現至少一種選自下組的治療結果，該組由以下各項組成：在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內臨床緩解；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內內視鏡

緩解；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內full Mayo得分 ≤ 2 ，沒有分項得分 > 1 ；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內臨床反應；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內內視鏡改善；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內隨時間的推移，Partial Mayo得分與基線相比減少 ≥ 2 分且與基線相比降低 $\geq 30\%$ 並且RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS ≤ 1 ；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內Full Mayo得分與基線相比減少 ≥ 3 分且降低 $\geq 30\%$ 伴隨著RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS為0或1；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內組織學改善；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內大便頻率分項得分 ≤ 1 ；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內RBS為0；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內內視鏡分項得分 ≤ 1 ；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內IBDQ與基線相比發生變化；及其組合。

【0400】 在一些實施方式中，當給予患者烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式持續至少52週時，患者係在基線時服用皮質類固醇但在用JAK1抑制劑治療期間停止使用皮質類固醇的患者，且治療結果可以選自由以下各項組成之群組：在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內臨床緩解；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內內視鏡緩解；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內Full Mayo得分 ≤ 2 ，沒有分項得分 > 1 ；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內臨床反應；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽

或固態形式52週內隨時間的推移，Partial Mayo得分與基線相比減少 ≥ 2 分且與基線相比降低 $\geq 30\%$ 並且RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS ≤ 1 ；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內Full Mayo得分與基線相比減少 ≥ 3 分且降低 $\geq 30\%$ ，伴隨著RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS為0或1；在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式52週內內視鏡改善；及其組合。

【0401】 在一個實施方式中，在本揭露的方法中，在誘導期期間或結束時評估患者的治療結果，該治療結果選自由以下各項組成之群組：臨床緩解、Full Mayo得分 ≤ 2 且沒有分項得分 > 1 、內視鏡改善、內視鏡緩解、臨床反應、Full Mayo得分與基線相比減少 ≥ 3 分且降低 $\geq 30\%$ 伴隨著RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS為0或1、隨時間推移Partial Mayo得分與基線相比減少 ≥ 2 分且與基線相比降低 $\geq 30\%$ 而且RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS ≤ 1 、SF分項得分、直腸出血分項得分、內視鏡分項得分、組織學改善、糞便鈣衛蛋白水平、hs-CRP、IBDQ得分及其組合。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，在誘導期期間或結束時評估患者的臨床緩解。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，在誘導期期間或結束時評估患者的內視鏡改善。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，在誘導期期間或結束時評估患者達到Full Mayo得分 ≤ 2 ，沒有分項得分 > 1 。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，在誘導期期間或結束時評估患者的內視鏡緩解。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，在誘導期期間或結束時評估患者的臨床反應。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，在誘導期期間或結束時評估患者隨時間推移Partial Mayo得分與基線相比減少 ≥ 2 分且與基線相比降低 $\geq 30\%$ 並且RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS ≤ 1 。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，在誘導期期間或結束時評估患者Full Mayo得分與基線相比的變化。在一個實施方式

中，在本揭露的方法中，在誘導期期間或結束時評估患者的組織學改善。在一個實施方式中，誘導期係2週。在一個實施方式中，誘導期係8週。在一個實施方式中，誘導期係12週。

【0402】 在一個實施方式中，在本揭露的方法中，評估患者在維持期期間或結束時的治療結果，該治療結果選自由以下各項組成之群組：內視鏡改善、達到Full Mayo得分 ≤ 2 且沒有分項得分 > 1 、按照Adapted Mayo得分停止使用皮質類固醇和臨床緩解、維持在誘導期期間實現臨床緩解的受試者的臨床緩解、在誘導期期間實現臨床緩解的受試者的內視鏡改善、臨床反應、內視鏡緩解、組織學改善及其組合。

【0403】 在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在停用皮質類固醇後無皮質類固醇持續44週來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後4週實現臨床緩解來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後8週實現臨床緩解來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後12週實現臨床緩解來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後52週內達到Full Mayo得分 ≤ 2 且沒有分項得分 > 1 來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後52週內實現定義為大便頻率分項得分 ≤ 1 、直腸出血分項得分為0且內視鏡分項得分 ≤ 1 且不存在脆性的臨床緩解來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在

本揭露的方法中，藉由達到SF分項得分為0、RBS為0且內視鏡分項得分為0來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後2週內隨時間推移達到Partial Mayo得分與基線相比減少 ≥ 2 分且與基線相比降低 $\geq 30\%$ 而且RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS ≤ 1 來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後4週內隨時間推移達到Partial Mayo得分與基線相比減少 ≥ 2 分且與基線相比降低 $\geq 30\%$ 而且RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS ≤ 1 來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後12週內隨時間推移達到Partial Mayo得分與基線相比減少 ≥ 2 分且與基線相比降低 $\geq 30\%$ 而且RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS ≤ 1 來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由實現臨床反應或Full Mayo得分與基線相比減少 ≥ 3 分且降低 $\geq 30\%$ 伴隨著RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS為0或1來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後2週內隨時間推移達到Partial Mayo得分與基線相比減少 ≥ 2 分且與基線相比降低 $\geq 30\%$ 而且RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS ≤ 1 來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由實現臨床反應或Full Mayo得分與基線相比減少 ≥ 3 分且降低 $\geq 30\%$ 伴隨著RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS為0或1來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後4週內隨時間推移達到Partial Mayo得分與基線相比減少 ≥ 2 分且與基線相比降低 $\geq 30\%$ 而且RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS ≤ 1 來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，

在本揭露的方法中，藉由實現臨床反應或Full Mayo得分與基線相比減少 ≥ 3 分且降低 $\geq 30\%$ 伴隨著RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS為0或1來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後12週內隨時間推移達到Partial Mayo得分與基線相比減少 ≥ 2 分且與基線相比降低 $\geq 30\%$ 而且RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS ≤ 1 來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後2週內達到大便頻率分項得分 ≤ 1 來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後4週內達到大便頻率分項得分 ≤ 1 來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後12週內達到大便頻率分項得分 ≤ 1 來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由隨著時間推移達到直腸出血分項得分為0來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後12週內達到內視鏡分項得分 ≤ 1 來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後12週內實現內視鏡改善來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後4週內達到糞便鈣衛蛋白低於150 mg/kg來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後8週內達到糞便鈣衛蛋白低於150 mg/kg來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏

帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後12週內達到糞便鈣衛蛋白低於150 mg/kg來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後2週內實現IBDQ反應(IBDQ與基線相比增加 ≥ 16)來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後8週內實現IBDQ反應(IBDQ與基線相比增加 ≥ 16)來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後12週內實現IBDQ反應(IBDQ與基線相比增加 ≥ 16)來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後2週內實現hs-CRP與基線相比發生變化來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後8週內實現hs-CRP與基線相比發生變化來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後12週內實現hs-CRP與基線相比發生變化來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後8週內實現糞便鈣衛蛋白與基線相比發生變化來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後12週內實現糞便鈣衛蛋白與基線相比發生變化來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後12週內實現皮質類固醇劑量發生變化來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方

法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後12週內 Adapted Mayo得分、Full Mayo得分、Partial Mayo得分和/或Mayo分項得分與基線相比發生變化來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後12週內 UCEIS得分與基線相比發生變化來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後8週內實現組織學緩解（定義為Geboes得分 < 2）來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後12週內實現組織學緩解（定義為Geboes得分 < 2）來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後8週內組織學得分與基線相比發生變化來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後8週內組織學得分與基線相比發生變化來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後8週內實驗室和營養參數（例如，血紅蛋白、血球比容、白蛋白、總蛋白濃度和重量）與基線相比發生變化來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後12週內實驗室和營養參數（例如，血紅蛋白、血球比容、白蛋白、總蛋白濃度和重量）與基線相比發生變化來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後8週內受試者自報大便頻率（絕對值）與基線相比發生變化來評估受試者

的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後12週內受試者自報大便頻率（絕對值）與基線相比發生變化來評估受試者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後8週內IBDQ得分與基線相比發生變化來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後12週內IBDQ得分與基線相比發生變化來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後8週內EQ-5D-5L得分與基線相比發生變化來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後12週內EQ-5D-5L得分與基線相比發生變化來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後8週內WPAI:UC得分與基線相比發生變化來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後12週內WPAI:UC得分與基線相比發生變化來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後8週內SF-36、PCT、MCS分量和領域得分發生變化來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後12週內SF-36、PCT、MCS分量和領域得分發生變化來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後8週內PGIC得分發

生變化來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後12週內PGIC得分發生變化來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後8週內FACIT-F得分與基線相比發生變化來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後12週內FACIT-F得分與基線相比發生變化來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後8週內UC-SQ得分與基線相比發生變化來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，藉由在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後8週內UC-SQ得分與基線相比發生變化來評估患者的治療結果。在一個實施方式中，患者在誘導期期間給予至少14劑、28劑、或至少42劑、或至少56劑烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。

【0404】 在一方面，患者在維持期期間維持某一治療結果。維持期可以持續不確定的時間段。在一個實施方式中，維持期係在患者實現臨床緩解或臨床反應後至少36週，包括至少37週、至少38週、至少39週、至少40周、至少41週、至少42週、至少43週、至少44週、至少45週、至少46週、至少47週、或至少48週。在一個實施方式中，維持期係至少另外40周。在一個實施方式中，維持期係在患者實現臨床緩解或臨床反應後至少另外44週。在一個實施方式中，患者在維持期期間維持的治療結果選自由以下各項組成之群組：臨床緩解、Full Mayo得分 ≤ 2 且沒有分項得分 > 1 、內視鏡緩解、臨床反應、Partial Mayo得分與基線相比減少 ≥ 2 分且與基線相比降低 $\geq 30\%$ 並且RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS ≤ 1 、Full

Mayo得分與基線相比減少 ≥ 3 分且降低 $\geq 30\%$ 伴隨著RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS為0或1、內視鏡改善及其組合。在一個實施方式中，患者在維持期期間維持的治療結果係內視鏡緩解。在一個實施方式中，患者在維持期期間維持的治療結果係內視鏡反應。在一個實施方式中，患者在維持期期間維持的治療結果係臨床緩解。在一個實施方式中，患者在維持期期間維持的治療結果係無皮質類固醇緩解。

【0405】 在一個實施方式中，在本揭露的方法中，在維持期期間評估患者的臨床緩解。在一個實施方式中，在維持期期間評估患者的內視鏡改善。在一個實施方式中，在維持期期間評估患者的臨床緩解、Full Mayo得分 ≤ 2 且沒有分項得分 > 1 。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，在維持期期間評估患者的內視鏡緩解。在一個實施方式中，在本揭露的方法中，在維持期期間評估患者的臨床反應、或Partial Mayo得分與基線相比減少 ≥ 2 分且與基線相比降低 $\geq 30\%$ 並且RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS ≤ 1 、或Full Mayo得分與基線相比減少 ≥ 3 分且降低 $\geq 30\%$ 伴隨著RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS為0或1。

【0406】 在一個實施方式中，本揭露提供了用於治療炎症性疾病，在一方面用於治療潰瘍性結腸炎之方法，該方法包括 (a) 在第0周及此後每天一次 (QD) 向患者給予一劑JAK1抑制劑 (例如，烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式) 持續8週，其中劑量係45 mg QD。在一個實施方式中，該方法還包括 (b) 此後每天一次向患者給予另外的劑量持續至少另外44週，其中劑量係15 mg或30 mg QD。在一個實施方式中，劑量係口服給予。

【0407】 在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後8週，評估患者的臨床緩解和/或Full Mayo得分 ≤ 2 且沒有分項得

分 > 1 。在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後8週，評估患者的臨床反應和/或Partial Mayo得分與基線相比減少 ≥ 2 分且與基線相比降低 $\geq 30\%$ 並且RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS ≤ 1 、和/或Full Mayo得分與基線相比減少 ≥ 3 分且降低 $\geq 30\%$ 伴隨著RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS為0或1、和/或內視鏡改善和/或內視鏡緩解。在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後6週，評估患者的臨床緩解、和/或Full Mayo得分 ≤ 2 且沒有分項得分 > 1 、和/或內視鏡緩解。在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後6週，評估患者的Full Mayo得分與基線相比減少 ≥ 3 分且降低 $\geq 30\%$ 伴隨著RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS為0或1、和/或臨床反應、和/或Partial Mayo得分與基線相比減少 ≥ 2 分且與基線相比降低 $\geq 30\%$ 並且RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS ≤ 1 、和/或內視鏡改善。在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後4週，評估患者的臨床緩解、和/或Full Mayo得分 ≤ 2 且沒有分項得分 > 1 、和/或內視鏡緩解。在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後4週，評估患者的Full Mayo得分與基線相比減少 ≥ 3 分且降低 $\geq 30\%$ 伴隨著RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS為0或1、和/或臨床反應、和/或Partial Mayo得分與基線相比減少 ≥ 2 分且與基線相比降低 $\geq 30\%$ 並且RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS ≤ 1 、和/或內視鏡改善。在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後2週，評估患者的臨床緩解、和/或Full Mayo得分 ≤ 2 且沒有分項得分 > 1 、和/或內視鏡緩解。在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式後2週，評估患者的Full Mayo得分與基線相比減少 ≥ 3 分且降低 $\geq 30\%$ 伴隨著RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS為0或1、和/或臨床反應、

和/或Partial Mayo得分與基線相比減少 ≥ 2 分且與基線相比降低 $\geq 30\%$ 並且RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS ≤ 1 、和/或內視鏡改善。

【0408】 在一個實施方式中，本揭露提供了用於治療潰瘍性結腸炎之方法，該方法包括(a)在第0周及此後每天一次經由口服途徑向患者給予一劑JAK1抑制劑（例如，烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式），其中JAK1抑制劑的劑量包括15 mg、30 mg或45 mg QD、或其任何組合。

【0409】 在一個實施方式中，本揭露提供了用於治療潰瘍性結腸炎之方法，該方法包括向患者給予15 mg至45 mg的JAK1抑制劑。在一個實施方式中，本揭露提供了用於治療潰瘍性結腸炎之方法，該方法包括向患者口服給予15 mg的JAK1抑制劑QD。在一個實施方式中，本揭露提供了用於治療潰瘍性結腸炎之方法，該方法包括向患者口服給予30 mg的JAK1抑制劑QD。在一個實施方式中，本發明提供了用於治療潰瘍性結腸炎之方法，該方法包括向患者口服給予45 mg的JAK1抑制劑QD。在任何這樣的實施方式中，JAK1抑制劑可以是烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在任何這樣的實施方式中，JAK1抑制劑可以在每天一次的改良釋放配製物中。在任何這樣的實施方式中，患者在治療前可以患有中度至重度活動性潰瘍性結腸炎。

【0410】 在一個實施方式中，給予根據本發明的JAK1抑制劑還描述在下文實例或圖13中。

【0411】 在一個實施方式中，本揭露提供了用於治療潰瘍性結腸炎之方法，所述方法包括a)向患者給予至少一個誘導劑量的JAK1抑制劑（例如，烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式），其中所述誘導劑量包括15 mg至45 mg的JAK1抑制劑。在一方面，誘導劑量包括15 mg或30 mg或45 mg。在一方面，

誘導劑量包括45 mg。在一方面，誘導劑量係口服給予。在一方面，誘導劑量係QD給予。在一方面，誘導劑量給予8週。在一方面，誘導劑量給予6週。在一方面，誘導劑量給予4週。在一個實施方式中，誘導劑量給予長達12週，包括2週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、或12週。

【0412】 在一個實施方式中，誘導劑量包括QD給予的45 mg的JAK1抑制劑。

【0413】 在一個實施方式中，誘導劑量包括QD給予的30 mg的JAK1抑制劑。

【0414】 在一個實施方式中，誘導劑量包括QD給予的15 mg的JAK1抑制劑。

【0415】 在一個實施方式中，JAK1抑制劑係烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。

【0416】 在一個實施方式中，誘導劑量在每天一次的改良釋放配製物中。

【0417】 在一個實施方式中，該方法還包括b) 在給予最後的誘導劑量後，向患者給予第一維持劑量的JAK1抑制劑（例如，烏帕替尼或其藥學上可接受的鹽或固態形式）；和c) 此後每天一次向患者給予至少一個另外的維持劑量。

【0418】 在一個實施方式中，第一維持劑量包括15 mg至30 mg的JAK1抑制劑。在一方面，第一維持劑量包括15 mg或30 mg的JAK1抑制劑。在一方面，第一維持劑量小於誘導劑量。在一方面，第一維持劑量係QD給予。在一方面，第一維持劑量係15 mg。在一方面，第一維持劑量係30 mg。在一方面，第一維持劑量係口服給予。在一方面，第一維持劑量在每天一次的改良釋放配製物中。

【0419】 在一方面，至少一個另外的維持劑量包括15 mg至30 mg的JAK1抑制劑。在一方面，至少一個另外的維持劑量包括15 mg或30 mg。在一方面，至少一個另外的維持劑量係口服給予。在一方面，至少一個另外的維持劑量係QD給予。在一個實施方式中，至少一個另外的維持劑量包括15 mg QD給予的JAK1抑制劑。在一個實施方式中，至少一個另外的維持劑量包括30 mg QD給予的JAK1抑制劑。在一方面，至少一個另外的維持劑量在每天一次的改良釋放配製物中。

【0420】 在任何前述實施方式中，JAK1抑制劑可以是烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。

【0421】 在一方面，在任何前述實施方式中，患者係對常規治療（例如，胺基水楊酸鹽、皮質類固醇、免疫抑制劑）或先前用生物製劑治療具有不充分反應或經歷喪失反應或不耐受的患者。在一方面，在任何前述實施方式中，患者係對先前用抗TNF劑治療具有不充分反應、喪失反應或經歷不耐受的患者。

【0422】 在一方面，在任何前述實施方式中，患者係先前未用胺基水楊酸鹽、皮質類固醇、免疫抑制劑、生物製劑或抗TNF劑治療的患者。

【0423】 在一方面，在任何前述實施方式中，患者係在治療前或給予誘導劑量前患有中度至重度活動性潰瘍性結腸炎的患者。

【0424】 在一個實施方式中，本揭露還提供了用於誘導患者的潰瘍性結腸炎臨床緩解或Full Mayo得分 ≤ 2 且沒有分項得分 > 1 之方法，所述方法包括a) 向患者給予至少一個誘導劑量的如上文或本文所述的JAK1抑制劑（例如，烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式）。在一個實施方式中，誘導劑量包括30 mg至45 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在一個實施方式

中，在第0周以及此後每天一次（QD）給予誘導劑量長達12週（例如，4週、5週、6週、7週、或8週、或9週、或10周、或11週、或12週），其中劑量係30 mg QD或45 mg QD。在一個實施方式中，該方法還包括維持潰瘍性結腸炎臨床緩解或Full Mayo得分 ≤ 2 且沒有分項得分 > 1 ，所述方法還包括b) 在給予最後的誘導劑量後，向患者給予第一維持劑量的所述JAK1抑制劑；和c) 此後向患者給予至少一個如上文或本文所述的另外的維持劑量。在一個實施方式中，至少一個另外的維持劑量係每天一次給予。在一個實施方式中，每天一次給予另外的維持劑量持續至少另外36週，包括至少36週、至少37週、至少38週、至少39週、至少40周、至少41週、至少42週、至少43週、至少44週、至少56週、至少112週、至少308週、或至少420周。在一個實施方式中，每天一次給予另外的維持劑量持續至少另外44週。在一個實施方式中，維持劑量係15 mg或30 mg QD。在一個實施方式中，誘導劑量和維持劑量係口服給予。在一個實施方式中，患者在給予第一誘導劑量之前患有活動性潰瘍性結腸炎，Adapted Mayo得分為5至9分，且內視鏡分項得分為2或3。在一個實施方式中，患者在給予第一誘導劑量之前患有中度至重度活動性潰瘍性結腸炎。在一個實施方式中，患者對常規治療（例如，胺基水楊酸鹽、皮質類固醇、免疫抑制劑）或先前用生物製劑和/或抗TNF劑治療具有不充分反應或經歷不耐受。在一個實施方式中，患者先前未用胺基水楊酸鹽、皮質類固醇、免疫抑制劑、生物製劑和/或抗TNF劑治療。在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內或8週內實現臨床緩解或Full Mayo得分 ≤ 2 且沒有分項得分 > 1 。在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內實現臨床緩解或Full Mayo得分 ≤ 2 且沒有分項得分 > 1 。在一個實施方式中，在開始給予

烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式10周內實現臨床緩解或Full Mayo得分 ≤ 2 且沒有分項得分 > 1 。在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內實現臨床緩解或Full Mayo得分 ≤ 2 且沒有分項得分 > 1 。在一個實施方式中，患者在給予第一維持劑量之前達到大便頻率分項得分 ≤ 1 ，RBS為0且內視鏡分項得分 ≤ 1 。在一個實施方式中，患者在給予第一維持劑量之前達到full Mayo得分 ≤ 2 ，沒有分項得分 > 1 。在一個實施方式中，誘導劑量和維持劑量在每天一次的改良釋放配製物中。

【0425】 在一個實施方式中，本揭露提供了用於誘導潰瘍性結腸炎內視鏡緩解之方法，該方法包括 (a) 向患者給予至少一個誘導劑量的JAK1抑制劑（例如，烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式），其中誘導劑量包括30至45 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在一個實施方式中，在第0周以及此後每天一次（QD）給予誘導劑量長達12週（例如，4週、5週、6週、7週、或8週、或9週、或10周、或11週、或12週），其中劑量係30 mg QD或45 mg QD。在一個實施方式中，該方法還包括維持潰瘍性結腸炎內視鏡緩解，所述方法還包括 (b) 在給予最後的誘導劑量後，向患者給予第一維持劑量的烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式；和 (c) 此後每天一次給予至少一個如上文或本文所述的另外的維持劑量。在一個實施方式中，至少一個另外的維持劑量係每天一次給予。在一個實施方式中，每天一次給予另外的維持劑量持續至少另外36週，包括至少36週、至少37週、至少38週、至少39週、至少40周、至少41週、至少42週、至少43週、至少44週、至少56週、至少112週、至少308週、或至少420周。在一個實施方式中，每天一次給予另外的維持劑量持續至少另外44週。在一個實施方式中，維持劑量係15 mg或30 mg QD。在一個實施方式中，誘

導劑量和維持劑量係口服給予。在一個實施方式中，患者在給予第一誘導劑量之前患有活動性潰瘍性結腸炎，Adapted Mayo得分為5至9分，且內視鏡分項得分為2或3。在一個實施方式中，患者在給予第一誘導劑量之前患有中度至重度活動性潰瘍性結腸炎。在一個實施方式中，患者對常規治療（例如，胺基水楊酸鹽、皮質類固醇、免疫抑制劑）或先前用生物製劑和/或抗TNF劑治療具有不充分反應或經歷不耐受。在一個實施方式中，患者先前未用胺基水楊酸鹽、皮質類固醇、免疫抑制劑、抗TNF劑和/或生物製劑治療。在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內或8週內實現內視鏡緩解。在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內實現內視鏡緩解。在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式10週內實現內視鏡緩解。在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內實現內視鏡緩解。在一個實施方式中，患者在給予第一維持劑量之前達到內視鏡分項得分為0。在一個實施方式中，誘導劑量和維持劑量在每天一次的改良釋放配製物中。

【0426】 在一個實施方式中，本揭露還提供了用於誘導患者的潰瘍性結腸炎的臨床反應、或誘導Full Mayo得分與基線相比減少 ≥ 3 分且降低 $\geq 30\%$ 伴隨著RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS為0或1、或誘導Partial Mayo得分與基線相比減少 ≥ 2 分且降低 $\geq 30\%$ 伴隨著RBS減少 ≥ 1 或絕對直腸出血分項得分 ≤ 1 之方法，所述方法包括a) 向患者給予至少一個誘導劑量的如上文或本文所述的JAK1抑制劑（例如，烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式）。在一個實施方式中，誘導劑量包括30 mg至45 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在一個實施方式中，在第0周以及此後每天一次（QD）給予誘導劑量長達8週（例

如，4週、5週、6週、7週、或8週），其中劑量係30 mg QD或45 mg QD。在一個實施方式中，該方法還包括維持潰瘍性結腸炎的臨床反應、或維持Full Mayo得分與基線相比減少 ≥ 3 分且降低 $\geq 30\%$ 伴隨著RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS為0或1、或維持Partial Mayo得分與基線相比減少 ≥ 2 分且降低 $\geq 30\%$ 伴隨著RBS減少 ≥ 1 或絕對直腸出血分項得分 ≤ 1 ，所述方法還包括b) 給予最後的誘導劑量後，向患者給予第一維持劑量的所述JAK1抑制劑；和c) 此後向患者給予至少一個如上文或本文所述的另外的維持劑量。在一個實施方式中，至少一個另外的維持劑量係每天一次給予。在一個實施方式中，每天一次給予另外的維持劑量持續至少另外36週，包括至少36週、至少37週、至少38週、至少39週、至少40周、至少41週、至少42週、至少43週、至少44週、至少56週、至少112週、至少308週、或至少420周。在一個實施方式中，每天一次給予另外的維持劑量持續至少另外44週。在一個實施方式中，維持劑量係15 mg或30 mg QD。在一個實施方式中，誘導劑量和維持劑量係口服給予。在一個實施方式中，患者在給予第一誘導劑量之前患有活動性潰瘍性結腸炎，Adapted Mayo得分為5至9分，且內視鏡分項得分為2或3。在一個實施方式中，患者在給予第一誘導劑量之前患有中度至重度活動性潰瘍性結腸炎。在一個實施方式中，患者對常規治療（例如，胺基水楊酸鹽、皮質類固醇、免疫抑制劑）或先前用生物製劑和/或抗TNF劑治療具有不充分反應或經歷不耐受。在一個實施方式中，患者先前未用胺基水楊酸鹽、皮質類固醇、免疫抑制劑、生物製劑和/或抗TNF劑治療。在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式4週內或8週內實現臨床反應、或Full Mayo得分與基線相比減少 ≥ 3 分且降低 $\geq 30\%$ 伴隨著RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS為0或1、或Partial Mayo得分與基線相比減少 ≥ 2 分且降低 $\geq$

30%伴隨著RBS減少 ≥ 1 或絕對直腸出血分項得分 ≤ 1 。在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內實現臨床反應、或Full Mayo得分與基線相比減少 ≥ 3 分且降低 $\geq 30\%$ 伴隨著RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS為0或1。在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式10週內實現臨床反應、或Full Mayo得分與基線相比減少 ≥ 3 分且降低 $\geq 30\%$ 伴隨著RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS為0或1、或Partial Mayo得分與基線相比減少 ≥ 2 分且降低 $\geq 30\%$ 伴隨著RBS減少 ≥ 1 或絕對直腸出血分項得分 ≤ 1 。在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內實現臨床反應、或Full Mayo得分與基線相比減少 ≥ 3 分且降低 $\geq 30\%$ 伴隨著RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS為0或1、或Partial Mayo得分與基線相比減少 ≥ 2 分且降低 $\geq 30\%$ 伴隨著RBS減少 ≥ 1 或絕對直腸出血分項得分 ≤ 1 。在一個實施方式中，在給予第一維持劑量之前，患者達到Adapted Mayo得分與基線相比減少 ≥ 2 分且降低 $\geq 30\%$ ，伴隨著RBS減少 ≥ 1 或絕對直腸出血分項得分為0或1。在一個實施方式中，在給予第一維持劑量之前，患者達到Partial Mayo得分與基線相比減少 ≥ 2 分且降低 $\geq 30\%$ ，伴隨著RBS減少 ≥ 1 或絕對直腸出血分項得分 ≤ 1 。在一個實施方式中，在給予第一維持劑量之前，患者達到Full Mayo得分與基線相比減少 ≥ 3 分且降低 $\geq 30\%$ ，伴隨著RBS與基線相比減少 ≥ 1 或絕對直腸出血分項得分為0或1。在一個實施方式中，誘導劑量和維持劑量在每天一次的改良釋放配製物中。

【0427】 在一個實施方式中，本揭露還提供用於誘導患者的潰瘍性結腸炎內視鏡改善之方法，所述方法包括a) 向患者給予至少一個誘導劑量的如上文或本文所述的JAK1抑制劑（例如，烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形

式)。在一個實施方式中，誘導劑量包括30至45 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在一個實施方式中，在第0周以及此後每天一次（QD）給予誘導劑量長達12週（例如，4週、5週、6週、7週、8週、9週、10周、11週或12週），其中劑量係30 mg QD或45 mg QD。在一個實施方式中，該方法還包括維持潰瘍性結腸炎的內視鏡改善，所述方法還包括b) 在給予最後的誘導劑量後，向患者給予第一維持劑量的所述JAK1抑制劑；和c) 此後向患者給予至少一個如上文或本文所述的另外的維持劑量。在一個實施方式中，至少一個另外的維持劑量係每天一次給予。在一個實施方式中，每天一次給予另外的維持劑量持續至少另外36週，包括至少36週、至少37週、至少38週、至少39週、至少40周、至少41週、至少42週、至少43週、至少44週、至少56週、至少112週、至少308週、或至少420周。在一個實施方式中，每天一次給予另外的維持劑量持續至少另外44週。在一個實施方式中，維持劑量係15 mg或30 mg QD。在一個實施方式中，誘導劑量和維持劑量係口服給予。在一個實施方式中，患者在給予第一誘導劑量之前患有活動性潰瘍性結腸炎，Adapted Mayo得分為5至9分，且內視鏡分項得分為2或3。在一個實施方式中，患者在給予第一誘導劑量之前患有中度至重度活動性潰瘍性結腸炎。在一個實施方式中，患者對常規治療（例如，胺基水楊酸鹽、皮質類固醇、免疫抑制劑）或先前用生物製劑和/或抗TNF劑治療具有不充分反應或經歷不耐受。在一個實施方式中，患者先前未用胺基水楊酸鹽、皮質類固醇、免疫抑制劑、生物製劑和/或抗TNF劑治療。在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內或16週內實現內視鏡改善。在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式12週內實現內視鏡改善。在一個實施方式中，在開始給予烏

帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式10周內實現內視鏡改善。在一個實施方式中，在開始給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式8週內實現內視鏡改善。在一個實施方式中，患者在給予第一維持劑量之前達到內視鏡分項得分 ≤ 1 。在一個實施方式中，誘導劑量和維持劑量在每天一次的改良釋放配製物中。

【0428】 在一個實施方式中，本揭露還提供了維持患者的潰瘍性結腸炎的臨床緩解的方法或維持患者的潰瘍性結腸炎的Full Mayo得分 ≤ 2 且沒有分項得分 > 1 之方法，所述方法包括向患者給予15 mg或30 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在一個實施方式中，每天一次給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式持續至少36週，包括至少37週、至少38週、至少39週、至少40週、至少41週、至少42週、至少43週、或至少44週。在一個實施方式中，口服給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在一個實施方式中，患者對常規治療（例如，胺基水楊酸鹽、皮質類固醇、免疫抑制劑）或先前用生物製劑和/或抗TNF劑治療具有不充分反應或經歷不耐受。在一個實施方式中，患者先前未用胺基水楊酸鹽、皮質類固醇、免疫抑制劑、生物製劑和/或抗TNF劑治療。在一個實施方式中，患者係難治性患者。在一個實施方式中，烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式在每天一次的改良釋放配製物中。

【0429】 在一個實施方式中，本揭露還提供了維持患者的臨床反應的方法、或維持患者的Full Mayo得分與基線相比減少 ≥ 3 分且降低 $\geq 30\%$ 伴隨著RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS為0或1的方法、或維持患者的Partial Mayo得分與基線相比減少 ≥ 2 分且降低 $\geq 30\%$ 伴隨著RBS減少 ≥ 1 或絕對直腸出血分項得分 ≤ 1 之方法，所述方法包括向患者給予15 mg或30 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽

或固態形式。在一個實施方式中，每天一次給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式持續至少36週，包括至少37週、至少38週、至少39週、至少40周、至少41週、至少42週、至少43週、至少44週、至少45週、至少46週、至少47週、或至少48週。在一個實施方式中，口服給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在一個實施方式中，患者對常規治療（例如，胺基水楊酸鹽、皮質類固醇、免疫抑制劑）或先前用生物製劑和/或抗TNF劑治療具有不充分反應或經歷不耐受。在一個實施方式中，患者先前未用胺基水楊酸鹽、皮質類固醇、免疫抑制劑、生物製劑和/或抗TNF劑治療。在一個實施方式中，患者係難治性患者。在一個實施方式中，烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式在每天一次的改良釋放配製物中。

【0430】 在一個實施方式中，本揭露還提供了維持患者的潰瘍性結腸炎的內視鏡改善或內視鏡緩解之方法，所述方法包括向患者給予15 mg或30 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在一個實施方式中，每天一次給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式持續至少36週，包括至少37週、至少38週、至少39週、至少40周、至少41週、至少42週、至少43週、至少44週、至少45週、至少46週、至少47週、或至少48週。在一個實施方式中，口服給予烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在一個實施方式中，患者對常規治療（例如，胺基水楊酸鹽、皮質類固醇、免疫抑制劑）或先前用生物製劑和/或抗TNF劑治療具有不充分反應或經歷不耐受。在一個實施方式中，患者先前未用胺基水楊酸鹽、皮質類固醇、免疫抑制劑、生物製劑和/或抗TNF劑治療。在一個實施方式中，患者係難治性患者。在一個實施方式中，烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式在每天一次的改良釋放配製物中。

【0431】 在一方面，本文揭露的方法的誘導劑量以表12中所述劑量方案給予8週。在一方面，誘導劑量以表12中所述劑量方案給予8週。在一方面，維持劑量以表12中所述劑量方案給予44週。在一方面，本文揭露的方法的誘導劑量以表12中所述劑量方案給予8週，且維持劑量以表12中所述劑量方案給予44週。

[表12]：劑量和給藥方案（QD）

誘導劑量（mg）	誘導劑量的頻率	維持劑量（mg）	維持劑量的頻率
7.5	QD	7.5	QD
15	QD	15	QD
30	QD	15	QD
30	QD	30	QD
45	QD	15	QD
45	QD	30	QD

【0432】 在一個特定實施方式中，誘導劑量係QD給予的45 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式，且此後給予的維持劑量和任何另外的維持劑量係QD給予的30 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在另一個實施方式中，誘導劑量係QD給予的45 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式，且此後給予的維持劑量和任何另外的維持劑量係QD給予的15 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在一個實施方式中，誘導劑量係QD給予的30 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式，且此後給予的維持劑量和任何另外的維持劑量係QD給予的30 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在一個實施方式中，誘導劑量係QD給予的30 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式，且此後給予的維持劑量和任何另外的維持劑量係QD給予的15 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在一個實施方式中，誘導劑量係QD給予的30 mg或45 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式，且此後給予的維持劑量和任何另外的維持劑量係QD給予

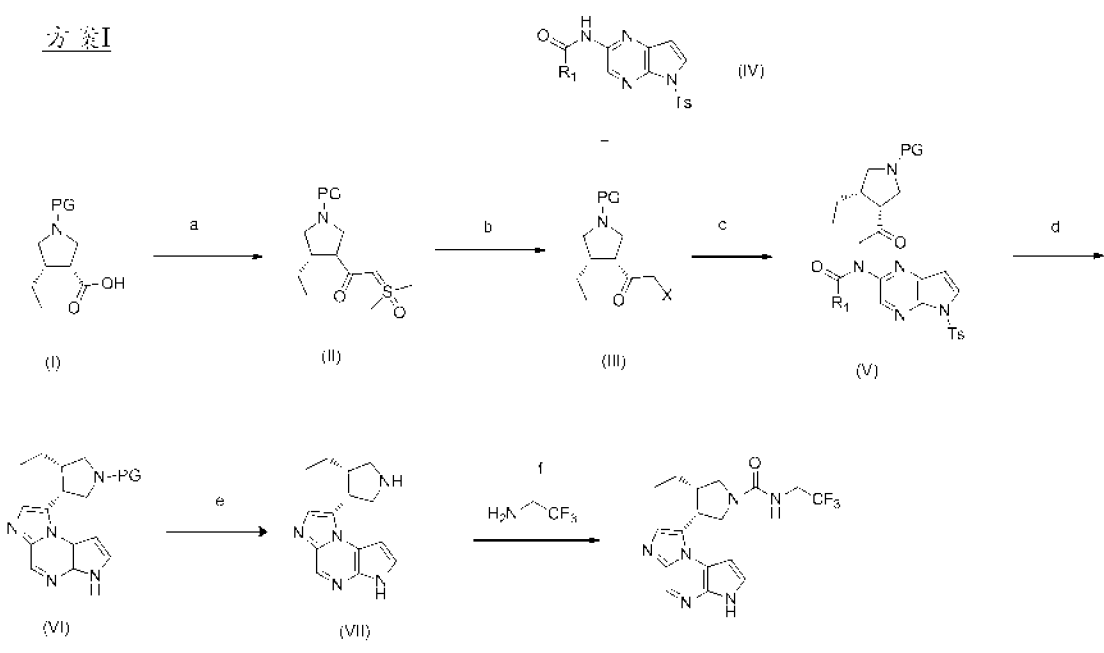
的15 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在一個實施方式中，誘導劑量係QD給予的30 mg或45 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式，且此後給予的維持劑量和任何另外的維持劑量係QD給予的7.5 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。

V. 製備烏帕替尼

【0433】 美國專利號8,426,411中提供了本揭露的化合物（包括(3S,4R)-3-乙基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡啶-8-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啉-1-甲醯胺（烏帕替尼）及其藥學上可接受的）的合成，將該專利的全部內容藉由引用併入本文。在一個實施方式中，烏帕替尼及其藥學上可接受的鹽可以根據美國專利申請案序號15/295,561中所述方法合成，將該專利申請藉由引用併入本文。例如，烏帕替尼可以用合成轉化（如方案I-IIIa中所示的那些）合成。起始材料係可商購的，可以藉由美國專利申請序號15/295,561中所述的方法、藉由文獻程序、或藉由有機化學領域技術人員熟知的方法來製備（參見例如，Larock, R.C. “Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations [綜合有機轉化：官能團製備指南], 第2版”，1999, Wiley-VCH出版社，或Greene, T.W.和Wuts, P.G.M. “Protective Groups in Organic Synthesis [有機合成中的保護基團], 第3版”，1999, Wiley-Interscience出版社）。

【0434】 方案I中示出了用於製備烏帕替尼之方法。受保護的(3R,4S)-4-乙基吡咯啉-3-甲酸 (I) 或其藥學上可接受的鹽與氯化三甲基氧化硫反應得到硫葉立德（ulfur ylide）(II)。使硫葉立德 (II) 與LiX和磺酸接觸產生相應的鹵代甲基酮 (III)。(III) 與 (IV) 在鹼存在下反應產生 (V)。(V) 在全氟酸酐和有機鹼存在下

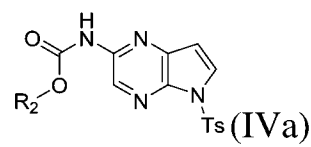
環化產生 (VI)。去除保護基並使去保護的化合物與酸接觸產生 (VII) 的藥學上可接受的鹽。(VII) 之藥學上可接受的鹽與 2,2,2-三氟乙胺反應產生烏帕替尼。



PG係保護基；
X係Br或Cl；
R₁選自由以下各項組成之群組：烷基、芳基和 - OR₂；
R₂係烷基；且
Ts係甲苯磺醯基。

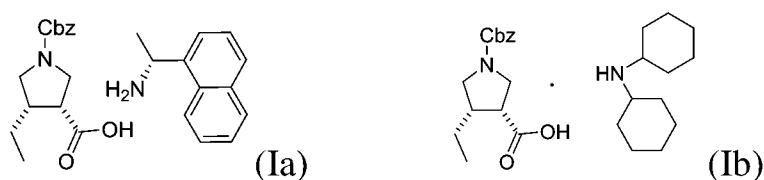
【0435】 保護基可以是本領域已知的任何合適的保護基。在一些實施方式中，保護基選自由以下各項組成之群組：羧基苄基、對甲氧基苄基羰基、苄基、對甲氧基苄基和3,4-二甲氧基苄基。在另一個實施方式中，保護基係羧基苄基。

【0436】 在另一個實施方式中，R₁係 - OR₂，且R₂係甲基或乙基。在這樣的實施方式中，具有化學式 (IV) 之化合物係具有化學式 (IVa) 之化合物：



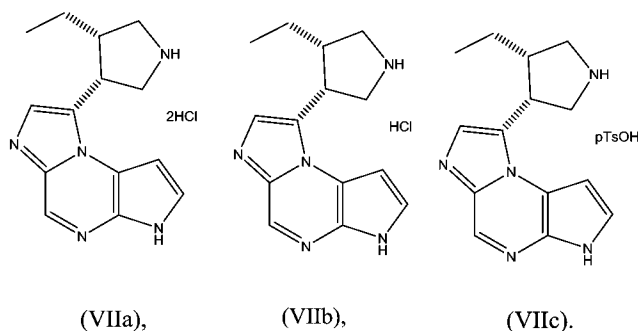
其中 R_2 係甲基或乙基。

【0437】 在某些實施方式中，將具有化學式 (I) 之化合物的藥學上可接受的鹽用於步驟 (a) 之反應。在一個實施方式中，具有化學式 (I) 之化合物的藥學上可接受的鹽選自由以下各項組成之群組：蔡乙烷胺鹽 (Ia) 和二環己胺鹽 (Ib)

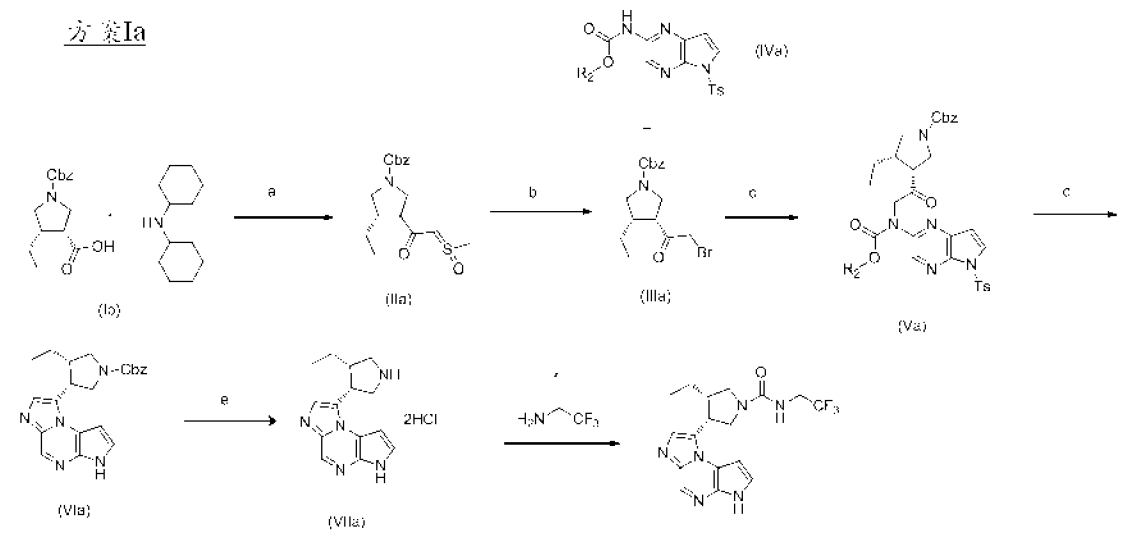


其中Cbz係羧基苄基。

【0438】 在一個實施方式中，化合物 (VII) 之藥學上可接受的鹽選自由以下各項組成之群組：(VIIa)、(VIIb) 和 (VIIc)



【0439】 方案Ia中示出了另一種用於製備烏帕替尼的方法。(3R,4S)-1-((苄氧基)羰基)-4-乙基吡咯啉-3-甲酸二環己胺鹽 (Ib) 與氯化三甲基氧化硫在羰基二咪唑和強鹼存在下反應產生硫葉立德 (IIa)。硫葉立德 (IIa) 與溴化鋰和磺酸接觸產生相應的溴甲基酮 (IIIa)。(IIIa) 與5-甲磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基胺基甲酸烷基酯 (IVa) 在三級丁醇鋰存在下反應產生 (Va)。(Va) 在全氟酸酐和有機鹼存在下環化產生 (VIa)。去除羧基苄基保護基並使去保護的化合物與鹽酸接觸產生藥學上可接受的鹽 (VIIa)。藥學上可接受的鹽 (VIIa) 與2,2,2-三氟乙胺反應產生烏帕替尼。



其中：

- Cbz係羧基苄基；
- Ts係甲苯磺醯基；且
- R₂係甲基或乙基。

【0440】 方案I和Ia的步驟 (a) 中的反應通常在偶聯劑如羰基二咪唑 (CDI) 和強鹼存在下完成。強鹼可以是例如三級丁醇鉀、三級丁醇鈉或其組合。步驟 (a) 反應可以在任何合適的溶劑中進行，包括但不限於四氫呋喃、水和甲基三級丁基醚。在一個實施方式中，反應在羰基二咪唑和三級丁醇鉀存在下進行。

【0441】 更特別地，在某些實施方式中，將具有化學式 (I)、(Ia) 或(Ib) 之化合物在溶劑中的溶液緩慢添加 (例如，在30分鐘內) 至CDI在溶劑中的漿液中，並在室溫下攪拌所得混合物30分鐘至12小時，通常約1小時。將所得溶液緩慢添加 (例如，在15分鐘內) 至氯化三甲基氧化硫、強鹼和溶劑的懸浮液中，同時保持內部溫度低於-1°C。在另一個實施方式中，將反應淬滅，並在步驟 (b) 之前分離所得具有化學式 (II) 或 (IIa) 之化合物。

【0442】 在一些實施方式中，步驟 (a) 之反應還可以包括使 (Ia) 或 (Ib) 與酸接觸，然後與氯化三甲基氧化硫反應，以萃取胺，獲得具有化學式 (I) 之化合物。合適的酸包括任何無機酸或有機酸，如磷酸、鹽酸 (HCl)、乙酸 (HOAc)、檸檬酸等。隨後可以將具有化學式 (I) 之化合物溶解在合適的溶劑中，並與氯化三甲基氧化硫反應，如本文所述。在一個實施方式中，將具有化學式 (I) 之化合物的藥學上可接受的鹽用在步驟 (a) 中，其中藥學上可接受的鹽係 (Ia) 或 (Ib)。

【0443】 在方案I和Ia的步驟 (b) 中，使具有化學式 (II) 或 (IIa) 之化合物與 LiX 和磺酸接觸以分別形成具有化學式 (III) 或 (IIIa) 之化合物。在一個實施方式中，磺酸選自由以下各項組成之群組：甲磺酸和對甲苯磺酸。在一個實施方式中，磺酸係對甲苯磺酸。LiX 可以選自溴化鋰和氯化鋰。在一個實施方式中，LiX 係溴化鋰。在一個實施方式中，在溴化鋰和對甲苯磺酸中進行反應。步驟 (b) 之反應可以在任何合適的溶劑中進行，包括但不限於四氫呋喃、乙酸乙酯、庚烷、乙醇、水及其組合。

【0444】 更特別地，在某些實施方式中，將磺酸添加至具有化學式 (II) 或 (IIa) 之化合物和 LiX 在溶劑中的溶液中。將所得混合物升溫至約 35°C 至約 65°C 並攪拌過夜。在一個實施方式中，將混合物升溫至約 40°C 並攪拌過夜。將混合物冷卻至室溫並洗滌。具有化學式 (III) 或 (IIIa) 之化合物可以被分離，或者可以視情況用於下一步而無需純化。

【0445】 在方案I和Ia的步驟 (c) 中，具有化學式 (III) 或 (IIIa) 之化合物與具有化學式 (IV) 或 (IVa) 之化合物（如本文所述製備）反應。步驟 (c) 反應在鹼（如三級丁醇鋰、三級丁醇鈉或其組合）的存在下進行。在一個實施方式中，

鹼係三級丁醇鋰。步驟 (c) 之反應可以在任何合適的溶劑中進行，包括但不限於二甲基乙醯胺、四氫呋喃、二氯甲烷、乙酸乙酯、庚烷及其組合。

【0446】 更特別地，在某些實施方式中，將鹼添加至具有化學式 (III) 或 (IIIa) 之化合物在溶劑中的冷卻懸浮液中。將所得溶液攪拌約30分鐘至約12小時、或約30分鐘，並冷卻至約-20°C至約0°C、或約-10°C。在一個實施方式中，將溶液攪拌約30分鐘並冷卻至約-20°C至約0°C。緩慢添加具有化學式 (IV) 或 (IVa) 之化合物在溶劑中的溶液（例如，在30分鐘內），並在約-20°C至約0°C、或約-10°C的溫度下將所得混合物攪拌約30分鐘至約6小時、或約30分鐘。在一個實施方式中，添加具有化學式 (IV) 或 (IVa) 之化合物在溶劑中的溶液後，將所得混合物在約-10°C的溫度下攪拌約30分鐘。在一個實施方式中，將反應淬滅，且在一些實施方式中，在步驟 (d) 之前分離所得產物 (V) 或 (Va)。

【0447】 在方案I和Ia的步驟 (d) 中，使具有化學式 (V) 或 (Va) 之化合物與全氟酸酐和有機鹼接觸以分別形成具有化學式 (VI) 或 (VIa) 之化合物。合適的有機鹼的非限制性實例包括吡啶、三乙胺及其組合。合適的全氟酸酐的實例包括三氟乙酸酐、五氟丙酸酐、七氟丁酸酐及其組合。在某些實施方式中，有機鹼係吡啶，並且全氟酸酐係三氟乙酸酐。在其他實施方式中，有機鹼係三乙胺，並且全氟酸酐係五氟丙酸酐。用於在步驟 (d) 中使用的合適溶劑包括但不限於乙腈、甲苯及其組合。

【0448】 更特別地，在某些實施方式中，將有機鹼和全氟酸酐添加至具有化學式 (V) 或 (Va) 之化合物在溶劑中的溶液中。將所得混合物升溫至約55°C至約75°C、或約55°C，並攪拌約4小時至約18小時、或約6小時。在一個實施方式中，將全氟酸酐與具有化學式 (V) 或 (Va) 之化合物的混合物加熱至約55°C並攪

拌約4小時至約18小時。在一個實施方式中，將混合物攪拌約6小時。在反應完成後，在一些實施方式中，可以冷卻反應混合物，並且在與氫氧化物溶液接觸之前濃縮以使過量的試劑淬滅，並且除去甲苯磺醯基保護基。合適的氫氧化物溶液包括氫氧化鈉（NaOH）溶液、氫氧化鉀（KOH）溶液等。可以將所得混合物在室溫至約85°C下（包括在約55°C下）攪拌約30分鐘至約8小時。在一個實施方式中，將混合物攪拌約1小時。完成後，可以視情況除去溶劑，並在步驟 (e) 之前轉換成甲醇、乙醇、異丙醇或其他合適的溶劑。

【0449】 在方案I和Ia的步驟 (e) 中，使具有化學式 (VI) 或 (VIa) 之化合物去保護，形成化合物 (VII)（如 (VIIa)、(VIIb) 或 (VIIc)）的藥學上可接受的鹽。具有化學式 (VI) 或 (VIa) 之化合物上的保護基可以使用本領域已知的任何合適方式除去。在一個實施方式中，藉由在氫氣壓下使具有化學式 (VI) 或 (VIa) 之化合物與碳載鈀（例如，Pd/C或Pd(OH₂)/C）接觸進行去保護。在其他實施方式中，藉由使具有化學式 (VI) 或 (VIa) 之化合物與酸接觸進行去保護。合適的酸的非限制性實例包括鹽酸（HCl）、氫溴酸（HBr）、在乙酸中的氫溴酸（例如，HBr/HOAc）等。在其他實施方式中，藉由使具有化學式 (VI) 或 (VIa) 之化合物例如在從室溫至約85°C（包括約50°C）的溫度下加熱進行去保護。去保護後，使具有化學式 (VII) 之化合物與適當的酸（例如，鹽酸或對甲苯磺酸）接觸形成藥學上可接受的鹽。

【0450】 步驟 (e) 可以在任何合適的溶劑中進行，包括但不限於乙醇、乙酸異丙酯、乙酸乙酯及其組合。

【0451】 更特別地，在一些實施方式中，碳載鈀和具有化學式 (VI) 或 (VIa) 之化合物在氫氣壓下在約1 psig至約100 psig下在溶劑中混合。在另一個實施方式中，氫氣壓係約20 psig。將混合物在約20°C至約85°C（包括約50°C）下攪動約2

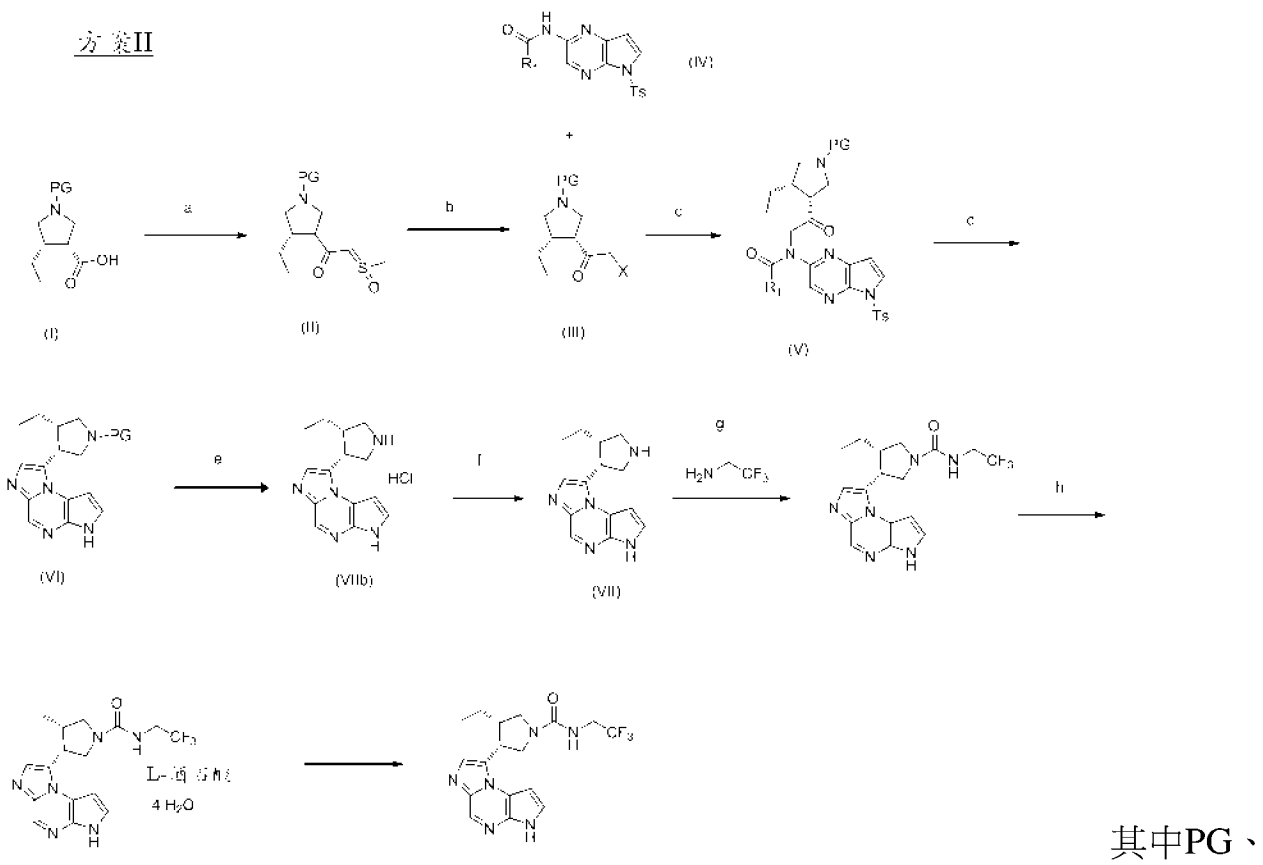
小時至約24小時（包括約16小時）。在一個實施方式中，將混合物在約20°C至約80°C下攪動約16小時。在一個實施方式中，將混合物在約50°C下攪動約16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻並過濾，然後添加適當的酸。在步驟 (f) 之前，視情況分離所得鹽。

【0452】 在步驟 (f) 中，步驟 (e) 中產生的鹽與2,2,2-三氟乙胺反應產生烏帕替尼。步驟 (f) 反應在偶聯劑（如羰基二咪唑（CDI））和緩沖劑（如磷酸氫二鉀、氫氧化鉀及其組合）存在下進行。在一個實施方式中，步驟 (f) 反應在CDI、磷酸氫二鉀和氫氧化鉀的存在下進行。步驟 (f) 反應可以在任何合適的溶劑中進行，包括但不限於四氫呋喃、乙酸乙酯、庚烷、乙醇、水及其組合。

【0453】 更特別地，在某些實施方式中，將2,2,2-三氟乙胺緩慢添加（例如，在20分鐘內）至CDI在溶劑中的漿液中，同時保持內部溫度低於30°C。將所得溶液攪拌約10分鐘至約12小時，並且在一個實施方式中攪拌約1小時以形成咪唑交酯（imidazolid）溶液。藉由添加鹼將來自步驟 (e) 之藥學上可接受的鹽在緩衝液和溶劑中的兩相混合物的pH調節至約7至約11，且在一個實施方式中調節至約9。添加咪唑交酯溶液，並且將所得混合物在約25°C下混合，同時藉由分批加鹼約30分鐘至約18小時將pH維持為約9。在一個實施方式中，將添加咪唑交酯溶液後形成的混合物在約25°C下混合，同時藉由分批加鹼約1小時將pH維持為約9。在一個實施方式中，完成後，將反應淬滅並且分離所得產物。

【0454】 方案II中示出了另一種用於製備烏帕替尼的替代方法。受保護的(3R,4S)-4-乙基吡咯啉-3-甲酸 (I) 或其藥學上可接受的鹽與氯化三甲基氧化硫反應得到硫葉立德 (II)。使硫葉立德 (II) 與LiX和磺酸接觸產生相應的鹵代甲基酮 (III)。(III) 與 (IV) 在鹼存在下反應產生 (V)。(V) 在全氟酸酐和有機鹼存在下環

化產生 (VI)。去除保護基並使去保護的化合物 (VII) (未示出) 與鹽酸接觸產生藥學上可接受的鹽 (VIIb)。將藥學上可接受的鹽 (VIIb) 轉化為游離鹼 (VII)，其與2,2,2-三氟乙胺反應產生烏帕替尼。使烏帕替尼與L-酒石酸接觸形成相應的酒石酸鹽，然後形成烏帕替尼游離鹼。



Ts、X和R₁係如上文所定義。

【0455】 保護基可以是本領域已知的任何合適的保護基。在一些實施方式中，保護基選自由以下各項組成之群組：羧基苄基、對甲氧基苄基羰基、苄基、對甲氧基苄基和3,4-二甲氧基苄基。在一個實施方式中，保護基係羧基苄基。

【0456】 在一個實施方式中，R₁係 -OR₂，且R₂係乙基或甲基。

【0457】 在某些實施方式中，將具有化學式 (I) 之化合物的藥學上可接受的鹽用於步驟 (a) 之反應。在一個實施方式中，具有化學式 (I) 之化合物的藥學上可接受的鹽選自由以下各項組成之群組：羧乙烷胺鹽 (Ia) 和二環己胺鹽 (Ib)。

【0458】 方案II的步驟 (a)-(e) 係如上文針對方案I所述進行，其中在具有化學式 (VI) 之化合物去保護後，使去保護的化合物 (VII) 與鹽酸接觸形成藥學上可接受的鹽 (VIIb)。

【0459】 在方案II的步驟 (f) 中，使鹽 (VIIb) 與鹼接觸以形成相應的游離鹼 (VII)。合適的鹼包括但不限於氫氧化物，如氫氧化鈉、氫氧化鉀等及其組合。在一個實施方式中，鹼係氫氧化鈉。步驟 (f) 之反應可以在任何合適的含水溶劑中進行，包括但不限於只有水或與THF、2-甲基四氫呋喃、乙醇、甲醇等組合。

【0460】 在步驟 (g) 中，化合物 (VII) 與2,2,2-三氟乙胺反應產生烏帕替尼。步驟 (g) 反應在偶聯劑（如CDI）存在下進行。方案II中的步驟 (g) 使用類似的試劑並在與上文針對方案I的步驟 (f) 所述那些相似的條件下進行。

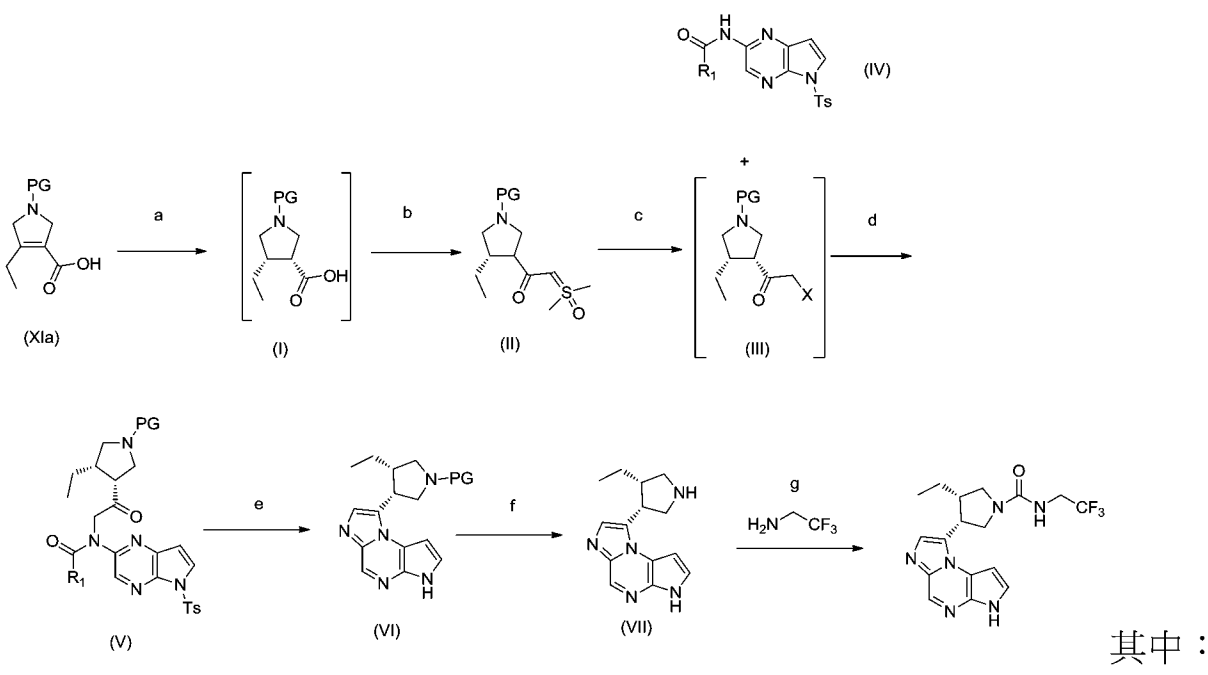
【0461】 在方案II的步驟 (h) 中，使烏帕替尼與L-酒石酸接觸以形成相應的酒石酸鹽（步驟 (h)）。酒石酸鹽的形成有利於在分離游離鹼之前去除雜質。隨後將酒石酸鹽轉化回游離鹼形式（步驟 (i)）以產生烏帕替尼。特別地，在步驟 (i) 中，酒石酸鹽可以與鹼如無機鹼接觸以產生相應的游離鹼。合適的鹼包括但不限於碳酸氫鈉、碳酸鈉、氫氧化鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀、氫氧化鉀等或其組合。在一個實施方式中，使酒石酸鹽與碳酸氫鈉和碳酸鈉接觸以產生相應的游離鹼。

【0462】 用於在步驟 (h) 中使用的合適溶劑包括但不限於乙酸異丙酯、甲基三級丁基醚、水、異丙醇及其組合。用於在步驟 (i) 中使用的合適溶劑包括但不限於乙酸乙酯、乙醇、水及其組合。

【0463】 在一些實施方式中，方案II的步驟 (d)、(e)、(g) 和 (h) 之產物在後續步驟之前不分離。

【0464】 方案III中示出了另一種用於製備烏帕替尼的替代方法。將化合物 (XIa) 氫化以產生 (I)。受保護的(3R,4S)-4-乙基吡咯啉-3-甲酸 (I) 與氯化三甲基氧化硫反應得到硫葉立德 (II)。使硫葉立德 (II) 與無水HBr或HCl源接觸產生相應的 鹵代甲基酮 (III)。(III) 與 (IV) 在鹼存在下反應產生 (V)。(V) 在全氟酸酐和有機 鹼存在下環化產生 (VI)。去除保護基並使去保護的化合物與酸接觸產生 (VII)的 藥學上可接受的鹽。(VII) 之藥學上可接受的鹽與2,2,2-三氟乙胺反應產生烏帕替 尼。

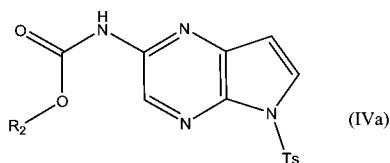
方案III



PG係保護基；X係Br或Cl；
R₁選自由以下各項組成之群組：烷基、芳基和 - OR₂；
R₂係烷基；且Ts係甲苯磺醯基。

【0465】 保護基可以是本領域已知的任何合適的保護基。在一些實施方式 中，保護基選自由以下各項組成之群組：羧基苄基、對甲氧基苄基羰基、苄基、 對甲氧基苄基和3,4-二甲氧基苄基。在另一個實施方式中，保護基係羧基苄基。

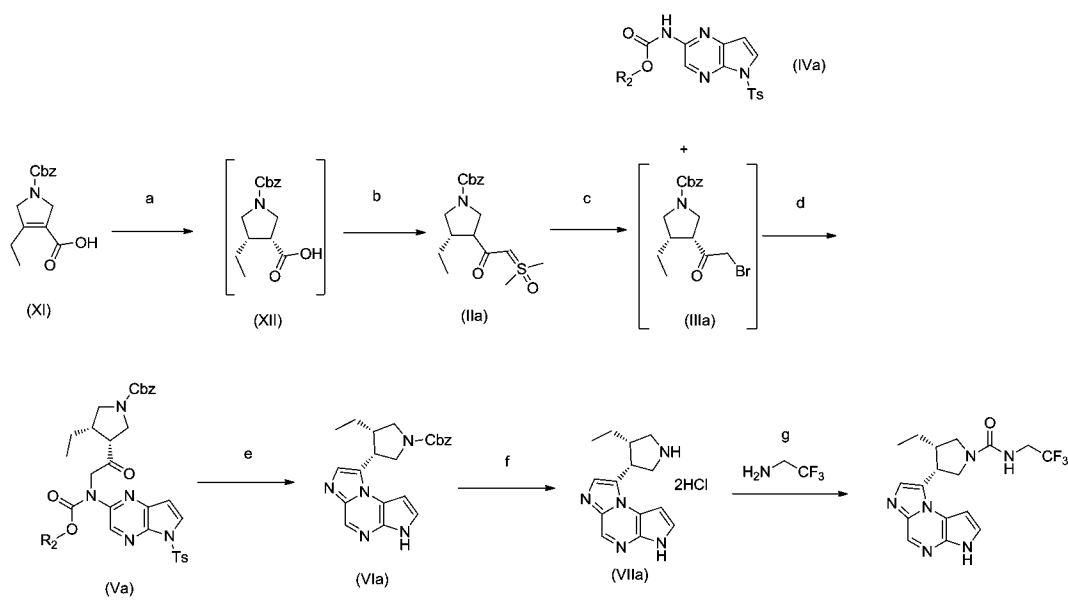
【0466】 在另一個實施方式中， R_1 係 -OR₂，且 R_2 係甲基或乙基。在這樣的實施方式中，具有化學式 (IV) 之化合物係具有化學式 (IVa) 之化合物：



其中 R_2 係甲基或乙基。令人驚訝地發現，當 R_2 係乙基或甲基時，具有化學式 (V) 之化合物和隨後的下游化合物可以作為結晶固體分離，這有助於該等中間體的純化。相反，使用 R_2 為三級丁基的化合物的先前已知的方法導致形成具有化學式 (V) 之化合物，其作為無定形固體分離。

【0467】 方案IIIa中示出了另一種用於製備烏帕替尼的方法。將1-((苄氧基)羰基)-4-乙基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-甲酸 (XI) 氫化以產生 (XII)。(3R,4S)-1-((苄氧基)羰基)-4-乙基吡咯啉-3-甲酸酯 (XII) 與氯化三甲基氧化硫反應產生硫葉立德 (IIa)。使硫葉立德 (IIa) 與無水HBr源接觸產生相應的溴甲基酮 (IIIa)。(IIIa) 與5-甲苯磺醯基-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基胺基甲酸烷基酯 (IVa) 在三級丁醇鋰存在下反應產生 (Va)。(Va) 在全氟酸酐和有機鹼存在下環化產生 (VIa)。去除羧基苄基保護基並使去保護的化合物與鹽酸接觸產生藥學上可接受的鹽 (VIIa)。藥學上可接受的鹽 (VIIa) 與2,2,2-三氟乙胺反應產生烏帕替尼。

方案IIIa



Cbz係羧基苄基；Ts係甲苯磺醯基；且R₂係甲基或乙基。

【0468】 在方案III和IIIa的步驟(a)中，將(XIa)或(XI)（可以如方案V中所述製備）分別轉化為(I)或(XII)。特別地，在步驟(a)中，化合物(XI)或(XIa)可以與催化劑如釕催化劑接觸。可以使用任何包括手性膦的催化劑。合適的催化劑的一個具體實例係二乙酸合[(S)-(-)-5,5'-雙(二苯基膦基)-4,4'-二-1,3-苯并間二氧雜環戊烯]釕(II)（即，(S)-Segphos Ru(OAc)₂）。用於在步驟(a)中使用的合適溶劑包括但不限於甲醇、三乙胺及其組合。

【0469】 特別地，在某些實施方式中，將 (XI) 或 (XIa) 和催化劑在溶劑中的溶液在約30°C至約100°C下氫化從約1小時至約18小時。在一個實施方式中，將 (XI) 或 (XIa) 和催化劑在溶劑中的溶液在約580 psi下氫化。在一個實施方式中，將 (XI) 或 (XIa) 和催化劑在溶劑中的溶液在約200 psi表壓（psig）下氫化。在一個實施方式中，將 (XI) 或 (XIa) 和催化劑在溶劑中的溶液在約80°C下氫化從約1小時至約8小時、或約2小時、或約4小時。完成後，將反應混合物冷卻至室溫，過濾並濃縮。

【0470】 方案III和IIIa的步驟 (b) 中的反應通常在偶聯劑如羰基二咪唑 (CDI) 和強鹼存在下完成。強鹼可以是例如三級丁醇鉀、三級丁醇鈉或其組合。步驟 (b) 反應可以在任何合適的溶劑中進行，包括但不限於四氫呋喃、水和甲基三級丁基醚。在一個實施方式中，反應在羰基二咪唑和三級丁醇鉀存在下進行。

【0471】 更特別地，在某些實施方式中，將氯化三甲基氧化硫、強鹼和溶劑的懸浮液加熱（例如，至約35°C至約65°C、或至約45°C）約30分鐘至約8小時、或約1小時，隨後冷卻。在一個實施方式中，將懸浮液冷卻至約-1°C或更低、或至約-5°C或更低的溫度。在一些實施方式中，用合適的溶劑（例如，四氫呋喃）稀釋來自步驟 (a) 之濃縮濾液，並且向此溶液中緩慢添加（例如，在30分鐘至1小時內、或在30分鐘內）CDI。將所得混合物在室溫下攪拌30分鐘至12小時，並且通常攪拌約1小時。將所得溶液緩慢添加（例如，在15分鐘至1小時內、或在1小時內）至氯化三甲基氧化硫、強鹼和溶劑的懸浮液中，同時保持內部溫度低於-1°C。在實施方式中，反應可以在低於約-1°C的溫度下或在約-5°C下攪拌約30分鐘至約8小時、或約1小時。在另一個實施方式中，將反應淬滅，並且在步驟 (c) 之前分離所得具有化學式 (II) 或 (IIa) 之化合物。

【0472】 方案III和IIIa的步驟 (a) 和 (b) 有利地允許製備受保護的 (3R,4S)-4-乙基吡咯啉-3-甲酸而不形成並分離羰基乙烷胺鹽 (Ia) 或二環己胺鹽 (Ib)，或分離 (I) 或 (XI)。

【0473】 在方案III和IIIa的步驟 (c) 中，使具有化學式 (II) 或 (IIa) 之化合物與無水HBr或HCl源接觸以分別形成具有化學式 (III) 或 (IIIa) 之化合物。特別地，無水HBr或HCl源包括不超過0.2%的水（按體積計）或不超過約0.15%的水（按體積計）。步驟 (c) 之反應可以在任何合適的溶劑（包括四氫呋喃）中進行。

【0474】 更特別地，在某些實施方式中，將 (II) 或 (IIa) 與HBr或HCl在合適的溶劑中合併。在一個實施方式中，溶劑係四氫呋喃和乙酸。在一個實施方式中，溶劑包括不超過0.2%的水（按體積計）。在一個實施方式中，將 (II) 或 (IIa) 與溶劑（例如，THF）和HBr在HOAc中的溶液合併。將所得混合物升溫至約35°C至約65°C、或約40°C並攪動。在一個實施方式中，將混合物攪動約4至約12小時、或約5小時。在一個實施方式中，將混合物加熱至約40°C並攪動（例如，攪拌）約5小時。在一個實施方式中，將混合物冷卻至室溫（例如，約20°C）並蒸餾，接著洗滌。在一個特定實施方式中，將產物（化合物 (III) 或 (IIIa)）濃縮至乾燥，並重新懸於溶劑（例如，N,N-二甲基乙醯胺）中以形成用於在步驟 (d) 中使用的 (III) 或 (IIIa) 之溶液。

【0475】 步驟 (c) 有利地產生比方案I或Ia純度更高的鹵代甲基酮 (III) 或 (IIIa)。

【0476】 在方案III和IIIa的步驟 (d) 中，具有化學式 (III) 或 (IIIa) 之化合物與具有化學式 (IV) 或 (IVa) 之化合物（如本文所述製備）反應。步驟 (d) 反應在鹼（如三級丁醇鋰、三級丁醇鈉或其組合）的存在下進行。在一個實施方式中，鹼係三級丁醇鋰。步驟 (d) 之反應可以在任何合適的溶劑中進行，包括但不限於二甲基乙醯胺、四氫呋喃、二氯甲烷、乙酸乙酯、庚烷及其組合。

【0477】 更特別地，在某些實施方式中，將鹼緩慢添加（例如，在約30分鐘內）至具有化學式 (IV) 或 (IVa) 之化合物在溶劑中的冷卻懸浮液中。在一個實施方式中，將具有化學式 (IV) 或 (IVa) 之化合物的懸浮液冷卻至約0°C。將所得溶液攪拌約30分鐘至約12小時、或約30分鐘，並冷卻至約-20°C至約0°C、或約-10°C。在一個實施方式中，將溶液攪拌約30分鐘，並冷卻至約-20°C至約0°C、

或約-10°C。然後緩慢添加（例如，在約1小時內）步驟 (c) 中製備的鹵代甲基酮溶液，並且將所得混合物在約-20°C至約0°C、或約-10°C的溫度下攪動（例如，攪拌）約30分鐘至約6小時、或約30分鐘。在一個實施方式中，添加步驟 (c) 溶液後，將所得混合物在約-10°C的溫度下攪拌約30分鐘。在一個實施方式中，將反應淬滅，並且在一些實施方式中，在步驟 (e) 之前分離所得產物 (V) 或 (Va)。

【0478】 方案III和IIIa的步驟 (e)-(g) 可以分別按照上文針對方案I的步驟 (d)-(f) 所述進行。

VI. 固態形式

【0479】 本揭露還涉及烏帕替尼的固態形式治療克羅恩氏病和潰瘍性結腸炎的用途。固態形式包括烏帕替尼的無定形游離鹼形式、游離鹼溶劑化物形式A、游離鹼水合物形式B、游離鹼水合物形式C、酒石酸鹽水合物和游離鹼無水物形式D。烏帕替尼的該等和其他固態形式描述在美國專利申請序號15/295,561中，將該專利申請藉由引用併入本文。以下各章節還討論了已經鑒定的固態形式和該等固態形式的選定特性。

A. 無定形游離鹼

【0480】 在一個實施方式中，固態形式係無定形烏帕替尼（“無定形游離鹼”）。在一方面，無定形游離鹼包括小於約13重量%的水。在另一方面，無定形游離鹼包括小於約12重量%的水。在另一方面，無定形游離鹼包括小於約10重量%的水。在另一方面，無定形游離鹼包括小於約9重量%的水。在另一方面，無定形游離鹼包括小於約8重量%的水。在另一方面，無定形游離鹼包括小於約7重量%的水。在另一方面，無定形游離鹼包括小於約6重量%的水。在另一方面，

無定形游離鹼包括小於約5重量%的水。在另一方面，無定形游離鹼包括小於約4重量%的水。在另一方面，無定形游離鹼包括小於約3重量%的水。在另一方面，無定形游離鹼包括小於約2重量%的水。在另一方面，無定形游離鹼包括小於約1重量%的水。在另一方面，無定形游離鹼具有在約119°C開始的玻璃化轉變溫度。在另一方面，無定形游離鹼具有中點在約122°C的玻璃化轉變溫度。在另一方面，無定形游離鹼具有在約119°C開始的玻璃化轉變溫度和中點在約122°C的玻璃化轉變溫度。

【0481】 相對於化合物的對應的結晶形式，無定形游離鹼通常具有更大的溶解度和增加的生物利用度。無定形游離鹼還具有可接受的化學穩定性。此外，無定形游離鹼對光和過氧化物表現出可接受的穩定性。然而，無定形游離鹼具有吸濕性，並且在25°C/90%相對濕度下可以包括高達12重量%的水。可能需要進行環境控制以確保在儲存、分配和處理無定形游離鹼期間適當控制效力和水含量。

【0482】 可以如下製備無定形游離鹼，例如使用抗溶劑結晶製備游離鹼溶劑化物形式A或游離鹼水合物形式B（下文描述），然後脫水或去溶劑化得到無定形游離鹼。此結晶/脫水/去溶劑化方法允許大規模製造無定形游離鹼，而不需要勞動密集和昂貴的技術，例如噴霧乾燥。它還提供了無定形游離鹼的整體性質（即，粒度、流動性等）的適當控制。當藉由使游離鹼溶劑化物形式A去溶劑化或使游離鹼水合物形式B脫水製備無定形游離鹼時，無定形游離鹼通常保留游離鹼溶劑化物形式A或游離鹼水合物形式B的形態（即，當藉由使游離鹼水合物形式B脫水製備時具有六方晶面的刀片狀物，或當從游離鹼溶劑化物形式A去溶劑化時是不規則的）。

【0483】 大規模製造游離鹼溶劑化物形式A或游離鹼水合物形式B期間結晶所需的處理體積通常在常規處理體積之內，但雜質排斥可能比期望的要低。游離鹼水合物形式B/游離鹼溶劑化物形式A乾燥和脫水/去溶劑化為無定形游離鹼通常可以在常規條件下用標準設備進行，且分離的無定形游離鹼通常可以共同研磨，而不會不利地影響無定形狀態。

B. 結晶游離鹼溶劑化物和水合物

【0484】 在另一個實施方式中，固態形式係烏帕替尼的結晶游離鹼。在一方面，結晶游離鹼係溶劑化物。在另一方面，結晶游離鹼係乙酸異丙酯/水溶劑化物（“游離鹼溶劑化物形式A”）。在另一方面，結晶游離鹼係水合物（“游離鹼水合物形式B”）。本申請的實例中進一步描述了游離鹼溶劑化物形式A和游離鹼水合物形式B。

【0485】 在一個實施方式中，結晶游離鹼溶劑化物或水合物具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色 $K\alpha$ 1輻射測量時，其特徵在於峰在 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 和 12.0 ± 0.2 度（ 2θ ）處。

【0486】 在一個實施方式中，結晶游離鹼溶劑化物或水合物具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色 $K\alpha$ 1輻射測量時，其特徵在於峰在 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 和 12.0 ± 0.2 度（ 2θ ）處，且其特徵還在於峰在以下一者或多者處： 13.7 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 和 25.0 ± 0.2 度（ 2θ ）。

【0487】 在一個實施方式中，結晶游離鹼溶劑化物或水合物具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色 $K\alpha$ 1輻射測量時，其特徵在於峰在 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 和 20.8 ± 0.2 度（ 2θ ）處。

【0488】 在一個實施方式中，結晶游離鹼溶劑化物或水合物具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，其特徵在於峰在 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 和 25.0 ± 0.2 度（ 2θ ）處。

【0489】 在一個實施方式中，結晶游離鹼溶劑化物或水合物具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，其特徵在於峰在 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 和 25.0 ± 0.2 度（ 2θ ）處。

【0490】 在一個實施方式中，結晶游離鹼溶劑化物或水合物具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，其特徵在於峰在 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、 13.7 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 和 25.0 ± 0.2 度（ 2θ ）處。

【0491】 在一個實施方式中，結晶游離鹼溶劑化物或水合物具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，顯著峰不在以下一者或多者處： 15.1 ± 0.2 和 21.7 ± 0.2 度（ 2θ ）。

【0492】 在一個實施方式中，結晶游離鹼溶劑化物或水合物具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，顯著峰不在以下一者或多者處： 3.9 ± 0.2 、 6.8 ± 0.2 和 14.1 ± 0.2 度（ 2θ ）。

【0493】 在一個實施方式中，結晶游離鹼溶劑化物或水合物具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，顯著峰不在以下一者或多者處： 15.1 ± 0.2 和 21.7 ± 0.2 度（ 2θ ），且顯著峰不在以下一者或多者處： 3.9 ± 0.2 、 6.8 ± 0.2 和 14.1 ± 0.2 度（ 2θ ）。

【0494】 在一個實施方式中，結晶游離鹼溶劑化物或水合物具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，其特徵在於峰在 $3.1 \pm$

0.2、 9.3 ± 0.2 和 12.0 ± 0.2 度 (2θ) 處，且顯著峰不在以下一者或多者處： 15.1 ± 0.2 和 21.7 ± 0.2 度 (2θ)。

【0495】 在一個實施方式中，結晶游離鹼溶劑化物或水合物具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色 $K\alpha$ 1輻射測量時，其特徵在於峰在 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 和 12.0 ± 0.2 度 (2θ) 處，且顯著峰不在以下一者或多者處： 3.9 ± 0.2 、 6.8 ± 0.2 和 14.1 ± 0.2 度 (2θ)。

【0496】 在一個實施方式中，結晶游離鹼溶劑化物或水合物具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色 $K\alpha$ 1輻射測量時，其特徵在於峰在 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 和 12.0 ± 0.2 度 (2θ) 處，且顯著峰不在以下一者或多者處： 15.1 ± 0.2 和 21.7 ± 0.2 度 (2θ)，且顯著峰不在以下一者或多者處： 3.9 ± 0.2 、 6.8 ± 0.2 和 14.1 ± 0.2 度 (2θ)。

【0497】 在一個實施方式中，結晶游離鹼溶劑化物或水合物具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色 $K\alpha$ 1輻射測量時，其特徵在於峰在 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 和 12.0 ± 0.2 、 13.7 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 和 25.0 ± 0.2 度 (2θ) 處，且顯著峰不在以下一者或多者處： 15.1 ± 0.2 和 21.7 ± 0.2 度 (2θ)。

【0498】 在一個實施方式中，結晶游離鹼溶劑化物或水合物具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色 $K\alpha$ 1輻射測量時，其特徵在於峰在 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 和 12.0 ± 0.2 、 13.7 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 和 25.0 ± 0.2 度 (2θ) 處，且顯著峰不在以下一者或多者處： 3.9 ± 0.2 、 6.8 ± 0.2 和 14.1 ± 0.2 度 (2θ)。

【0499】 在一個實施方式中，結晶游離鹼溶劑化物或水合物具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色 $K\alpha$ 1輻射測量時，其特徵在於峰在 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 和 12.0 ± 0.2 、 13.7 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 和 25.0 ± 0.2 度 (2θ) 處，且顯

著峰不在以下一者或多者處： 15.1 ± 0.2 和 21.7 ± 0.2 度（ 2θ ），且顯著峰不在以下一者或多者處： 3.9 ± 0.2 、 6.8 ± 0.2 和 14.1 ± 0.2 度（ 2θ ）。

【0500】 在一個實施方式中，結晶游離鹼溶劑化物或水合物具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約 25°C 下以單色 $\text{K}\alpha$ 1輻射測量時，其特徵在於峰大體上在表14-A中所列位置 ± 0.2 度（ 2θ ）處。

【0501】 在一個實施方式中，結晶游離鹼溶劑化物或水合物具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約 25°C 下以單色 $\text{K}\alpha$ 1輻射測量時，其特徵在於峰大體上在表14-B中所列位置 ± 0.2 度（ 2θ ）處。

【0502】 在一個實施方式中，結晶游離鹼溶劑化物或水合物具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約 25°C 下以單色 $\text{K}\alpha$ 1輻射測量時，其特徵在於峰大體上在表16-B中所列位置 ± 0.2 度（ 2θ ）處，具有至少10.0%的相對強度。

【0503】 在每個上述實施方式的進一步方面中，顯著峰值具有 ± 0.1 度（ 2θ ）而非 ± 0.2 度（ 2θ ）的變化。在每個上述實施方式的更進一步方面中，顯著峰值具有 ± 0.05 度（ 2θ ）而非 ± 0.2 度（ 2θ ）的變化。

【0504】 在一個實施方式中，結晶游離鹼具有大體上如圖19中所示的X射線粉末繞射圖。

【0505】 游離鹼溶劑化物形式A和游離鹼水合物形式B在物理上不穩定。如上所述，乾燥後，它們去溶劑化（或脫水）並轉化為無定形游離鹼。儘管游離鹼溶劑化物形式A和游離鹼水合物形式B通常不表現出藥學上可接受的物理穩定性以用於在藥物劑型中用作活性成分，但它們係製備其他固態形式（如無定形游離鹼）的有用中間體。

C. 結晶游離鹼水合物形式C（半水合物）

【0506】 在另一個實施方式中，固態形式係結晶水合物，其中結晶水合物係半水合物。在另一個實施方式中，固態形式係烏帕替尼的結晶半水合物，具有對應於游離鹼水合物形式C的粉末X射線繞射圖。游離鹼水合物形式C還描述在本申請的實例中。

【0507】 在一個實施方式中，游離鹼水合物形式C具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，其特徵在於峰在 13.4 ± 0.2 、 15.1 ± 0.2 和 21.7 ± 0.2 度（ 2θ ）處。

【0508】 在一個實施方式中，游離鹼水合物形式C具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，其特徵在於峰在 13.4 ± 0.2 、 15.1 ± 0.2 和 21.7 ± 0.2 度（ 2θ ）處，且其特徵還在於峰在以下一者或多者處： 7.7 ± 0.2 、 7.9 ± 0.2 、 9.6 ± 0.2 、 10.3 ± 0.2 、 13.9 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、 15.9 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 17.2 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 18.1 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 19.3 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 21.9 ± 0.2 、 22.2 ± 0.2 、 23.5 ± 0.2 、 24.4 ± 0.2 、 24.9 ± 0.2 、 28.2 ± 0.2 和 29.5 ± 0.2 度（ 2θ ）。

【0509】 在一個實施方式中，游離鹼水合物形式C具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，其特徵在於峰在 13.4 ± 0.2 、 15.1 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 和 21.7 ± 0.2 度（ 2θ ）處。

【0510】 在一個實施方式中，游離鹼水合物形式C具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，其特徵在於峰在 13.4 ± 0.2 、 15.1 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 和 21.7 ± 0.2 度（ 2θ ）處。

【0511】 在一個實施方式中，游離鹼水合物形式C具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，其特徵在於峰在 13.4 ± 0.2 、 15.1 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 和 21.7 ± 0.2 度（ 2θ ）處。

【0512】 在一個實施方式中，游離鹼水合物形式C具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，其特徵在於峰在 13.4 ± 0.2 、 15.1 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 和 21.7 ± 0.2 度（ 2θ ）處。

【0513】 在一個實施方式中，游離鹼水合物形式C具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，其特徵在於峰在 15.5 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 15.1 ± 0.2 、 19.3 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 和 21.7 ± 0.2 度（ 2θ ）處。

【0514】 在一個實施方式中，游離鹼水合物形式C具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，顯著峰不在以下一者或多者處： 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 和 12.0 ± 0.2 度（ 2θ ）。

【0515】 在一個實施方式中，游離鹼水合物形式C具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，顯著峰不在以下一者或多者處： 3.9 ± 0.2 、 6.8 ± 0.2 和 14.1 ± 0.2 度（ 2θ ）。

【0516】 在一個實施方式中，游離鹼水合物形式C具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，顯著峰不在以下一者或多者處： 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 和 12.0 ± 0.2 度（ 2θ ），且顯著峰不在以下一者或多者處： 3.9 ± 0.2 、 6.8 ± 0.2 和 14.1 ± 0.2 度（ 2θ ）。

【0517】 在一個實施方式中，游離鹼水合物形式C具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，其特徵在於峰在 13.4 ± 0.2 、 $15.1 \pm$

0.2和 21.7 ± 0.2 度 (2θ) 處，且顯著峰不在以下一者或多者處： 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 和 12.0 ± 0.2 度 (2θ)。

【0518】 在一個實施方式中，游離鹼水合物形式C具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約 25°C 下以單色 $K\alpha$ 1輻射測量時，其特徵在於峰在 13.4 ± 0.2 、 15.1 ± 0.2 和 21.7 ± 0.2 度 (2θ) 處，且顯著峰不在以下一者或多者處： 3.9 ± 0.2 、 6.8 ± 0.2 和 14.1 ± 0.2 度 (2θ)。

【0519】 在一個實施方式中，游離鹼水合物形式C具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約 25°C 下以單色 $K\alpha$ 1輻射測量時，其特徵在於峰在 13.4 ± 0.2 、 15.1 ± 0.2 和 21.7 ± 0.2 度 (2θ) 處，且顯著峰不在以下一者或多者處： 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 和 12.0 ± 0.2 度 (2θ)，且顯著峰不在以下一者或多者處： 3.9 ± 0.2 、 6.8 ± 0.2 和 14.1 ± 0.2 度 (2θ)。

【0520】 在一個實施方式中，游離鹼水合物形式C具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約 25°C 下以單色 $K\alpha$ 1輻射測量時，其特徵在於峰在 15.5 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 15.1 ± 0.2 、 19.3 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 和 21.7 ± 0.2 度 (2θ) 處，且顯著峰不在以下一者或多者處： 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 和 12.0 ± 0.2 度 (2θ)。

【0521】 在一個實施方式中，游離鹼水合物形式C具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約 25°C 下以單色 $K\alpha$ 1輻射測量時，其特徵在於峰在 15.5 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 15.1 ± 0.2 、 19.3 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 和 21.7 ± 0.2 度 (2θ) 處，且顯著峰不在以下一者或多者處： 3.9 ± 0.2 、 6.8 ± 0.2 和 14.1 ± 0.2 度 (2θ)。

【0522】 在一個實施方式中，游離鹼水合物形式C具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約 25°C 下以單色 $K\alpha$ 1輻射測量時，其特徵在於峰在 15.5 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 15.1 ± 0.2 、 19.3 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 和 21.7 ± 0.2 度 (2θ) 處，且顯著峰不在以

下一者或多者處： 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 和 12.0 ± 0.2 度（ 2θ ），且顯著峰不在以下一者或多者處： 3.9 ± 0.2 、 6.8 ± 0.2 和 14.1 ± 0.2 度（ 2θ ）。

【0523】 在一個實施方式中，游離鹼水合物形式C具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，其特徵在於峰大體上在表14-C中所列位置 ± 0.2 度（ 2θ ）處。

【0524】 在一個實施方式中，游離鹼水合物形式C具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，其特徵在於峰大體上在表16-C中所列位置 ± 0.2 度（ 2θ ）處，具有至少10.0%的相對強度。

【0525】 在每個上述實施方式的進一步方面中，顯著峰值具有 ± 0.1 度（ 2θ ）而非 ± 0.2 度（ 2θ ）的變化。在每個上述實施方式的更進一步方面中，顯著峰值具有 ± 0.05 度（ 2θ ）而非 ± 0.2 度（ 2θ ）的變化。

【0526】 在一個實施方式中，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，游離鹼水合物形式C具有大體上如圖20中所示的X射線粉末繞射圖。

【0527】 游離鹼水合物形式C通常表現出良好的化學穩定性、物理穩定性和固態特性（包括低吸濕性）。游離鹼水合物形式C的大規模製造相對簡單，結垢最少、收率良好、雜質排斥良好、過濾快速、常規乾燥和研磨問題最少（甚至在使分離的材料進行高能針磨（pinmilling）之後）。另外，藉由適當控制結晶過程可以獲得不同的粒度。

D. 結晶游離鹼無水物形式D

【0528】 在另一個實施方式中，固態形式係烏帕替尼的結晶無水游離鹼，具有對應於游離鹼無水物形式D的粉末X射線繞射圖。游離鹼無水物形式D還描述在本申請的實例中。

【0529】 在一個實施方式中，游離鹼無水物形式D具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，其特徵在於峰在 8.0 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 和 20.3 ± 0.2 度（ 2θ ）處。

【0530】 在一個實施方式中，游離鹼無水物形式D具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，其特徵在於峰在 8.0 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 和 20.3 ± 0.2 度（ 2θ ）處，且其特徵還在於峰在以下一者或多者處： 4.0 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、 23.0 ± 0.2 和 24.7 ± 0.2 度（ 2θ ）。

【0531】 在一個實施方式中，游離鹼無水物形式D具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，其特徵在於峰在 4.0 ± 0.2 、 8.0 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 和 20.3 ± 0.2 度（ 2θ ）處。

【0532】 在一個實施方式中，游離鹼無水物形式D具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，其特徵在於峰在 8.0 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 和 20.3 ± 0.2 度（ 2θ ）處。

【0533】 在一個實施方式中，游離鹼無水物形式D具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，其特徵在於峰在 8.0 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 和 20.3 ± 0.2 度（ 2θ ）處。

【0534】 在一個實施方式中，游離鹼無水物形式D具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，其特徵在於峰在 4.0 ± 0.2 、 8.0 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 和 20.3 ± 0.2 度（ 2θ ）處。

【0535】 在一個實施方式中，游離鹼無水物形式D具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，其特徵在於峰在 8.0 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 和 23.0 ± 0.2 度（ 2θ ）處。

【0536】 在一個實施方式中，游離鹼無水物形式D具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，其特徵在於峰在 8.0 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 和 24.7 ± 0.2 度（ 2θ ）處。

【0537】 在一個實施方式中，游離鹼無水物形式D具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，其特徵在於峰在 4.0 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 和 19.0 ± 0.2 度（ 2θ ）處。

【0538】 在一個實施方式中，游離鹼無水物形式D具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，其特徵在於峰在 4.0 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 和 19.0 ± 0.2 度（ 2θ ）處，且其特徵還在於峰在以下一者或多者處： 8.0 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 18.4 ± 0.2 、 20.3 ± 0.2 、 23.0 ± 0.2 和 24.7 ± 0.2 度（ 2θ ）。

【0539】 在一個實施方式中，游離鹼無水物形式D具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，顯著峰不在以下一者或多者處： 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 和 20.8 ± 0.2 度（ 2θ ）。

【0540】 在一個實施方式中，游離鹼無水物形式D具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，顯著峰不在以下一者或多者處： 6.8 ± 0.2 、 15.7 ± 0.2 和 21.9 ± 0.2 度（ 2θ ）。

【0541】 在一個實施方式中，游離鹼無水物形式D具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，顯著峰不在以下一者或多者處： 13.4 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 和 21.7 ± 0.2 度（ 2θ ）。

【0542】 在一個實施方式中，游離鹼無水物形式D具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，顯著峰不在以下一者或多者處： 13.4 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 和 21.7 ± 0.2 度（ 2θ ），且顯著峰不在以下一者或多者處：

6.8 ± 0.2 、 15.7 ± 0.2 和 21.9 ± 0.2 度 (2θ)，且顯著峰不在以下一者或多者處：
 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 和 20.8 ± 0.2 度 (2θ)。

【0543】 在一個實施方式中，游離鹼無水物形式D具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，其特徵在於峰在 8.0 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 和 20.3 ± 0.2 度 (2θ) 處，且顯著峰不在以下一者或多者處： 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 和 20.8 ± 0.2 度 (2θ)。

【0544】 在一個實施方式中，游離鹼無水物形式D具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，其特徵在於峰在 8.0 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 和 20.3 ± 0.2 度 (2θ) 處，且顯著峰不在以下一者或多者處： 6.8 ± 0.2 、 15.7 ± 0.2 和 21.9 ± 0.2 度 (2θ)。

【0545】 在一個實施方式中，游離鹼無水物形式D具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，其特徵在於峰在 8.0 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 和 20.3 ± 0.2 度 (2θ) 處，且顯著峰不在以下一者或多者處： 13.4 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 和 21.7 ± 0.2 度 (2θ)。

【0546】 在一個實施方式中，游離鹼無水物形式D具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，其特徵在於峰在 8.0 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 和 20.3 ± 0.2 度 (2θ) 處，且顯著峰不在以下一者或多者處： 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 和 20.8 ± 0.2 度 (2θ)，且顯著峰不在以下一者或多者處： 6.8 ± 0.2 、 15.7 ± 0.2 和 21.9 ± 0.2 度 (2θ)，且顯著峰不在以下一者或多者處： 13.4 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 和 21.7 ± 0.2 度 (2θ)。

【0547】 在一個實施方式中，游離鹼無水物形式D具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，其特徵在於峰在 4.0 ± 0.2 、 $8.0 \pm$

0.2、 9.7 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 和 20.3 ± 0.2 度 (2θ) 處，且顯著峰不在以下一者或多者處： 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 和 20.8 ± 0.2 度 (2θ)。

【0548】 在一個實施方式中，游離鹼無水物形式D具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，其特徵在於峰在 4.0 ± 0.2 、 8.0 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 和 20.3 ± 0.2 度 (2θ) 處，且顯著峰不在以下一者或多者處： 6.8 ± 0.2 、 15.7 ± 0.2 和 21.9 ± 0.2 度 (2θ)。

【0549】 在一個實施方式中，游離鹼無水物形式D具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，其特徵在於峰在 4.0 ± 0.2 、 8.0 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 和 20.3 ± 0.2 度 (2θ) 處，且顯著峰不在以下一者或多者處： 13.4 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 和 21.7 ± 0.2 度 (2θ)。

【0550】 在一個實施方式中，游離鹼無水物形式D具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，其特徵在於峰在 4.0 ± 0.2 、 8.0 ± 0.2 、 9.7 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 和 20.3 ± 0.2 度 (2θ) 處，且顯著峰不在以下一者或多者處： 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 和 20.8 ± 0.2 度 (2θ)，且顯著峰不在以下一者或多者處： 6.8 ± 0.2 、 15.7 ± 0.2 和 21.9 ± 0.2 度 (2θ)，且顯著峰不在以下一者或多者處： 13.4 ± 0.2 、 15.5 ± 0.2 和 21.7 ± 0.2 度 (2θ)。

【0551】 在一個實施方式中，游離鹼無水物形式D具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，其特徵在於峰大體上在表14-E中所列位置 ± 0.2 度 (2θ) 處。

【0552】 在一個實施方式中，游離鹼無水物形式D具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，其特徵在於峰大體上在表14-E中所列位置 ± 0.2 度 (2θ) 處，具有至少10.0%的相對強度。

【0553】 在每個上述實施方式的進一步方面中，顯著峰值具有 ± 0.1 度（ 2θ ）而非 ± 0.2 度（ 2θ ）的變化。在每個上述實施方式的更進一步方面中，顯著峰值具有 ± 0.05 度（ 2θ ）而非 ± 0.2 度（ 2θ ）的變化。

【0554】 在一個實施方式中，在約 25°C 下以單色 $\text{K}\alpha 1$ 輻射測量時，游離鹼無水物形式D具有大體上如圖22中所示的X射線粉末繞射圖。

【0555】 游離鹼無水物形式D具有可逆的吸濕性（在 25°C 下在90% RH下高達1.8%水），且相對於游離鹼水合物形式C在供下游處理的儲存期間使用的典型環境條件下（例如，在 23°C 下高於2.4% RH）係亞穩定的。製造游離鹼無水物形式D需要嚴格控制水，因為游離鹼無水物形式D只可以在結晶溶劑的水含量低（例如，在 23°C 下小於0.15%，對應於2.4%的水活度）時製造，且在高水含量的溶液中將轉化為游離鹼水合物形式C。游離鹼無水物形式D的結晶緩慢，且難以以較高收率製造。

E. 結晶酒石酸鹽

【0556】 在另一個實施方式中，固態形式係烏帕替尼的酒石酸鹽。在一方面，酒石酸鹽係無定形的。在另一方面，酒石酸鹽係結晶的。在另一方面，結晶酒石酸鹽係溶劑化物。在另一方面，結晶酒石酸鹽係水合物。在另一方面，酒石酸鹽係結晶L-酒石酸鹽。在另一方面，結晶L-酒石酸鹽係水合物。在另一方面，結晶酒石酸鹽係四水合物（“酒石酸鹽水合物”）。酒石酸鹽水合物（四水合物）還描述在本申請的實例中。

【0557】 在一個實施方式中，酒石酸鹽水合物具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約 25°C 下以單色 $\text{K}\alpha 1$ 輻射測量時，其特徵在於峰在 3.9 ± 0.2 、 6.8 ± 0.2 和 14.1 ± 0.2 度（ 2θ ）處。

【0558】 在一個實施方式中，酒石酸鹽水合物具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，其特徵在於峰在 3.9 ± 0.2 、 6.8 ± 0.2 、 14.1 ± 0.2 、 15.7 ± 0.2 、 21.9 ± 0.2 和 25.9 ± 0.2 度（ 2θ ）處。

【0559】 在一個實施方式中，酒石酸鹽水合物具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，顯著峰不在以下一者或多者處： 13.4 ± 0.2 和 15.1 ± 0.2 度（ 2θ ）。

【0560】 在一個實施方式中，酒石酸鹽水合物具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，顯著峰不在以下一者或多者處： 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 和 12.0 ± 0.2 度（ 2θ ）。

【0561】 在一個實施方式中，酒石酸鹽水合物具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，顯著峰不在以下一者或多者處： 13.4 ± 0.2 和 15.1 ± 0.2 度（ 2θ ），且顯著峰不在以下一者或多者處： 3.1 ± 0.2 和 9.3 ± 0.2 度（ 2θ ）。

【0562】 在一個實施方式中，酒石酸鹽水合物具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，其特徵在於峰在 3.9 ± 0.2 、 6.8 ± 0.2 和 14.1 ± 0.2 度（ 2θ ）處，且顯著峰不在以下一者或多者處： 13.4 ± 0.2 和 15.1 ± 0.2 度（ 2θ ）處。

【0563】 在一個實施方式中，酒石酸鹽水合物具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色K α 1輻射測量時，其特徵在於峰在 3.9 ± 0.2 、 6.8 ± 0.2 和 14.1 ± 0.2 度（ 2θ ）處，且顯著峰不在以下一者或多者處： 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 和 12.0 ± 0.2 度（ 2θ ）。

【0564】 在一個實施方式中，酒石酸鹽水合物具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色 $K\alpha$ 1輻射測量時，其特徵在於峰在 3.9 ± 0.2 、 6.8 ± 0.2 和 14.1 ± 0.2 度（ 2θ ）處，且顯著峰不在以下一者或多者處： 13.4 ± 0.2 和 15.1 ± 0.2 度（ 2θ ），且顯著峰不在以下一者或多者處： 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 和 12.0 ± 0.2 度（ 2θ ）。

【0565】 在一個實施方式中，酒石酸鹽水合物具有這樣的X射線粉末繞射圖，在約25°C下以單色 $K\alpha$ 1輻射測量時，其特徵在於峰在 3.9 ± 0.2 、 6.8 ± 0.2 、 14.1 ± 0.2 、 15.7 ± 0.2 、 21.9 ± 0.2 度（ 2θ ）處，且顯著峰不在以下一者或多者處： 13.4 ± 0.2 和 15.1 ± 0.2 度（ 2θ ）。

【0566】 在一個實施方式中，酒石酸鹽水合物具有這樣的X射線粉末繞射圖，其特徵在於峰在 3.9 ± 0.2 、 6.8 ± 0.2 、 14.1 ± 0.2 、 15.7 ± 0.2 、 21.9 ± 0.2 度（ 2θ ）處，且顯著峰不在以下一者或多者處： 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 和 12.0 ± 0.2 度（ 2θ ）。

【0567】 在一個實施方式中，酒石酸鹽水合物具有這樣的X射線粉末繞射圖，其特徵在於峰在 3.9 ± 0.2 、 6.8 ± 0.2 、 14.1 ± 0.2 、 15.7 ± 0.2 、 21.9 ± 0.2 度（ 2θ ）處，且顯著峰不在以下一者或多者處： 13.4 ± 0.2 和 15.1 ± 0.2 度（ 2θ ），且顯著峰不在以下一者或多者處： 3.1 ± 0.2 、 9.3 ± 0.2 和 12.0 ± 0.2 度（ 2θ ）。

【0568】 在每個上述實施方式的進一步方面中，顯著峰值具有 ± 0.1 度（ 2θ ）而非 ± 0.2 度（ 2θ ）的變化。在每個上述實施方式的更進一步方面中，顯著峰值具有 ± 0.05 度（ 2θ ）而非 ± 0.2 度（ 2θ ）的變化。

【0569】 在一個實施方式中，在約25°C下以單色 $K\alpha$ 1輻射測量時，酒石酸鹽水合物具有大體上如圖21中所示的X射線粉末繞射圖。

【0570】 酒石酸鹽水合物具有可接受的化學穩定性，並且對光和過氧化物表現出可接受的穩定性。酒石酸鹽水合物具有良好的溶解性（I類BCS），且不具有吸濕性。然而，當加熱時，或者當壓縮時或在剪切下時，酒石酸鹽水合物可能將轉化為相對濕度低於10%的無定形酒石酸鹽。

【0571】 酒石酸鹽水合物可以例如使用抗溶劑結晶來製造。大規模製造酒石酸鹽水合物期間的雜質排斥通常是好的，但結垢可能大於所期望的，且可能需要特定抗溶劑添加控制和處理體積限制。另外，可能需要對過濾、洗滌和乾燥步驟進行適當的控制，以最小化濕濾餅的固結和在分離的材料中形成硬塊。例如，可能需要在乾燥期間控制相對濕度（例如，大於10%且小於100%相對濕度）、溫度（例如，在約10°C下結晶效果良好）和混合速度以最小化在分離的材料中形成硬塊。對乾燥條件的控制不夠可能會產生固結、較硬的材料，在隨後的加工過程中很難破碎。如前所述，剪切和壓縮可能會導致轉化為無定形酒石酸鹽。通常用機械衝擊研磨機（例如，Fitzmills和針磨機）研磨乾燥的材料，因為基於剪切的研磨機（例如，共研磨機）會導致結晶度的損失。另外，配製期間壓力或壓縮力（如壓片所需的）可能導致結晶度的損失。

F.結晶純度

【0572】 在上面討論的固態形式的另外實施方式中，固態形式具有藥學上可接受的結晶純度（或如果是無定形游離鹼，則是藥學上可接受的無定形純度）。例如，在一方面，烏帕替尼包括至少約75重量%的期望固態形式。在另一方面，至少80重量%係期望固態形式。在另一方面，至少85重量%係期望固態形式。在另一方面，至少90重量%係期望固態形式。在另一方面，至少95重量%係期望固態形式。在另一方面，至少96重量%係期望固態形式。在另一方面，至少

97重量%係期望固態形式。在另一方面，至少98重量%係期望固態形式。在另一方面，至少99重量%係期望固態形式。在另一方面，烏帕替尼係以大體上結晶純的（或如果是無定形游離鹼，則是無定形純的）固態形式存在。在一個較佳的方面，固態形式係無定形游離鹼。在另一方面，固態形式係游離鹼無水物形式D。在一個更較佳的方面，固態形式係游離鹼水合物形式B。在一個特別較佳的方面，固態形式係游離鹼水合物形式C。在一個較佳的方面，固態形式係酒石酸鹽水合物。

VII. 固態製備

【0573】 本揭露還涉及用於製備烏帕替尼的固態形式的方法。在一方面，製備的固態形式係無定形游離鹼。在另一方面，製備的固態形式係游離鹼水合物形式B。在另一方面，製備的固態形式係游離鹼水合物形式C。在另一方面，製備的固態形式係酒石酸鹽水合物。在另一方面，製備的固態形式係游離鹼無水物形式D。

A 製備無定形游離鹼

【0574】 本揭露涉及用於製備無定形游離鹼的方法。在一個實施方式中，該方法包括使游離鹼水合物形式B脫水以提供無定形游離鹼。在另一個實施方式中，該方法包括使游離鹼溶劑化物形式A去溶劑化以提供無定形游離鹼。可以將廣泛過程條件用於脫水/去溶劑化。例如，可以在環境條件下或在真空烘箱中進行脫水。圖14示意性地說明了一種藉由使游離鹼水合物形式B脫水製備無定形游離鹼的方法。

【0575】 在另一個實施方式中，該方法包括將烏帕替尼溶解在溶劑或溶劑混合物中；並將溶劑或溶劑混合物的pH調節至大於約8的pH以引發無定形游離鹼的沈澱。在一方面，溶劑或溶劑混合物包括水。在另一方面，將pH調節至大於約9的pH。在另一方面，將pH調節至大於約10的pH。在另一方面，將pH調節至大於約11的pH。在另一方面，將pH調節到至少約9的pH。

【0576】 在仍其他實施方式中，該方法包括使用選自下組的方法製備無定形游離鹼，該組由以下各項組成：衝擊射流、噴霧乾燥和熱熔擠出。

B. 製備結晶游離鹼溶劑化物形式A和結晶游離鹼水合物形式B

【0577】 本揭露還涉及用於製備游離鹼溶劑化物形式A和游離鹼水合物形式B的方法。在一個實施方式中，該方法包括將烏帕替尼溶解在溶劑或含抗溶劑的溶劑混合物中；並將該溶劑或溶劑混合物維持在低於約15°C的溫度下持續足以引發游離鹼溶劑化物形式A或游離鹼水合物形式B結晶的時間量。抗溶劑可以包括例如水。溶劑或溶劑混合物可以包括極性溶劑，如選自下組的溶劑，該組由以下各項組成：甲醇、乙醇、正丁胺、丙酮、乙腈、甲酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、甲基乙基酮、甲基異丁基酮、甲基異丁基酮、甲基三級丁基醚和乙酸異丙酯。游離鹼溶劑化物形式A和游離鹼水合物形式B表現出類似的PXRD圖，且因此係同構的。該方法通常在亞環境溫度下進行，例如低於約10°C、低於約5°C、或低於約0°C。在某些方面，該方法還包括給溶劑或溶劑混合物引游離鹼溶劑化物形式A或游離鹼水合物形式B的晶體。

C. 製備結晶游離鹼水合物形式C

【0578】 本揭露還涉及用於製備游離鹼水合物形式C的方法。在一個實施方式中，該方法包括將烏帕替尼溶解在溶劑或溶劑混合物中；並引發結晶以提

供游離鹼水合物形式C。溶劑或溶劑混合物通常將包括抗溶劑（如水），該抗溶劑可以之前存在於溶劑或溶劑混合物中，或後來添加至溶劑或溶劑混合物中，將烏帕替尼溶解在溶劑或溶劑混合物中。溶劑或溶劑混合物可以包括例如一種或多種極性溶劑（如選自下組的極性溶劑，該組由以下各項組成：乙醇和乙酸乙酯）；一種或多種非極性溶劑（如選自下組的非極性溶劑，該組由以下各項組成：己烷和庚烷）；或至少一種極性溶劑和至少一種非極性溶劑。在一方面，溶劑或溶劑混合物係包括乙酸乙酯、庚烷和水的三元溶劑混合物。該方法通常在低於約30°C、低於約20°C或低於約10°C的溫度下進行。在某些方面，引發結晶步驟包括混合溶劑或溶劑混合物以提供充分攪動以引發結晶。在某些方面，引發結晶步驟包括給溶劑或溶劑混合物引游離鹼水合物形式C的晶體。在某些方面，引發結晶步驟包括混合溶劑或溶劑混合物和給溶劑或溶劑混合物引游離鹼水合物形式C的晶體。

【0579】 在一個實施方式中，首先根據本文所述的任何方法製備烏帕替尼，過濾包括烏帕替尼的反應混合物，並將所得溶液懸浮在溶劑或溶劑混合物中。溶劑或溶劑混合物可以包括例如一種或多種極性溶劑（如選自下組的極性溶劑，該組由以下各項組成：乙醇和乙酸乙酯）；一種或多種非極性溶劑（如選自下組的非極性溶劑，該組由以下各項組成：己烷和庚烷）；或至少一種極性溶劑和至少一種非極性溶劑。在一個特定實施方式中，溶劑係乙酸乙酯、或乙酸乙酯和水的混合物。在某些方面，引發結晶步驟包括給溶劑或溶劑混合物引游離鹼水合物形式C的晶體。在一個特定方面，結晶發生在濕磨機中。

【0580】 圖15示意性地說明了一種製備游離鹼水合物形式C的方法。

D. 製備結晶游離鹼無水物形式D

【0581】 本揭露還涉及用於製備游離鹼無水物形式D的方法。在一個實施方式中，該方法包括將烏帕替尼溶解在溶劑或溶劑混合物中；並引發結晶以提供游離鹼無水物形式D。溶劑或溶劑混合物將係無水的或接近無水。在實施方式中，溶劑或溶劑混合物在23°C下將具有小於約0.15 wt%、或小於約0.10 wt%、或小於約0.05 wt%、或約0 wt%的水含量。在一個實施方式中，溶劑或溶劑混合物將具有約2.4%或更低、或約2.2%或更低、或約2.0%或更低、或約1.5%或更低的水活度。溶劑或溶劑混合物可以包括例如乙酸乙酯（EtOAc）、庚烷及其組合。在一個實施方式中，溶劑體系包括庚烷在乙酸乙酯中的混合物。在一些實施方式中，溶劑體系包括在乙酸乙酯中的約10 wt.%、或約20 wt.%、或約30 wt.%、或約40 wt.%庚烷。該方法通常在至少約7°C、至少約23°C、至少約25°C或更低，或至少約30°C的溫度下進行。在一個實施方式中，該方法在約23°C下進行。在某些方面，引發結晶步驟包括混合溶劑或溶劑混合物以提供充分攪動以引發結晶。在某些方面，引發結晶步驟包括給溶劑或溶劑混合物引游離鹼無水物形式D的晶體。在某些方面，引發結晶步驟包括混合溶劑或溶劑混合物和給溶劑或溶劑混合物引游離鹼無水物形式D的晶體。

E. 製備結晶酒石酸鹽水合物

【0582】 本揭露還涉及用於製備酒石酸鹽水合物的方法。在一個實施方式中，該方法包括將烏帕替尼和L-酒石酸溶解在溶劑或溶劑混合物，以形成結晶溶液；並從結晶溶液結晶酒石酸鹽水合物。溶劑或溶劑混合物可以包括例如水和/或例如一種或多種極性溶劑（如乙酸異丙酯）。溶劑或溶劑混合物也可以包括抗溶劑（如乙酸異丙酯）。在某些方面，該方法還包括給溶劑或溶劑混合物引酒石酸鹽水合物的晶體。

【0583】 結晶通常在低於約40°C的溫度下進行。當使用抗溶劑時，抗溶劑採用中等添加速度，因為較快的添加速度通常導致無定形酒石酸鹽的沈澱，且較慢的添加速度使得所得漿液變稠。可能需要適當控制過濾、洗滌和乾燥，以避免與濾餅固化有關的潛在問題，包括溶劑滯留、固體性質（例如，硬、結實固體）和處理以及設備損壞。取決於乾燥酒石酸鹽水合物材料的性質，研磨可能需要機械衝擊型研磨機而不是基於剪切的研磨機（如共研磨機）。

【0584】 圖16示意性地說明了一種製備酒石酸鹽水合物之方法。

VIII. 藥物組成物和給藥途徑

【0585】 本揭露的一種或多種化合物可以獨立地給予人類患者或者在藥物組成物中被給予，在藥物組成物中，該等化合物以治療或改善如本文描述的疾病或病狀的劑量與生物學上合適的載體或一種或多種賦形劑混合。該等化合物的混合物也能以簡單混合物給予患者或在合適的配製的藥物組成物中被給予。

【0586】 本揭露的藥物組成物可以按照本身已知的方式（例如，藉由常規的混合、溶解、製粒、造糖衣片、研細、乳化、膠囊化、包埋、或凍乾過程）來製造。

【0587】 根據本揭露所使用的藥物組成物因此可以使用一種或多種生理學上可接受的載體（包括賦形劑和助劑，它們促進了將該等活性化合物加工成藥學上可使用的製劑）以常規方式來配製。適當的配製物取決於所選擇的給藥途徑。

【0588】 在一個實施方式中，劑量單位組成物中所含的活性成分係烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。在一個實施方式中，所提供的包含在

本揭露的組成物中的活性成分（例如，烏帕替尼）的目標量或標示量係指烏帕替尼游離鹼的量。例如，烏帕替尼能以幾種固態形式製備，包括無定形游離鹼、結晶溶劑化物和水合物（例如，游離鹼溶劑化物形式A、游離鹼水合物形式B）、結晶半水合物（例如，游離鹼水合物形式C）、結晶無水物（例如，游離鹼無水物形式D）和結晶酒石酸鹽（例如，酒石酸鹽水合物）。該等固態形式的製備在本文以及美國專利申請案序號15/295,561中有所描述，將該專利申請藉由引用併入本文。應當理解，在劑量單位組成物包括烏帕替尼的例如溶劑化物、水合物、半水合物或酒石酸鹽的實施方式中，劑量單位組成物中存在的烏帕替尼的溶劑化物、水合物、半水合物或酒石酸鹽的量可以略高於烏帕替尼（活性成分）的目標量，且較佳的是將以足以遞送目標量的烏帕替尼游離鹼等效物至患者的量存在於劑量單位組成物中。例如，如果劑量單位組成物中烏帕替尼（活性成分）的目標量係15 mg，包括烏帕替尼的例如水合物的劑量單位組成物可以包括量足以遞送15 mg烏帕替尼游離鹼當量的水合物。

【0589】 在一個實施方式中，藥物組成物係片劑劑型。在一方面，片劑包衣有藥學上可接受的聚合物。在一個實施方式中，藥物組成物係膠囊劑型。

【0590】 在一個實施方式中，片劑係受控釋放配製物，如延遲釋放片劑劑型（在本文中也稱為改良釋放或緩釋配製物）。此類配製物允許活性成分在與立即釋放固體劑型相比延長的時間段內緩釋，該等立即釋放固體劑型允許在短時間內（例如，通常大約60分鐘或更短時間）釋放大部分或所有活性成分。在一方面，片劑包括活性成分（例如，烏帕替尼）和至少一種選自下組的添加劑，該組由以下各項組成：釋放控制聚合物、填充劑、助流劑、潤滑劑（例如，用於在壓實顆粒中使用）、pH調節劑、表面活性劑及其組合。在一方面，片劑包括活性成分、釋放控制聚合物、填充劑、助流劑和潤滑劑。在一方面，片劑包括活性成分、釋放控制聚合物、填充劑、助流劑、潤滑劑和pH調節劑。

【0591】 在某些實施方式中，釋放控制聚合物將係親水性聚合物。合適的釋放控制聚合物的實例包括但不限於粘度在1000與150,000 mPA-s之間的纖維素衍生物、羥丙基甲基纖維素（例如，羥丙基纖維素2208或控制釋放級羥丙基甲基纖維素，包括E、F和K系列）、丙烯酸與聚烯基聚醚交聯的共聚物（例如，Carbopol®聚合物）、羥丙基纖維素、羥乙基纖維素、環氧乙烷的非離子均聚物（例如，Polyox™）、多糖的水溶性天然膠（例如，黃原膠、海藻酸鹽、槐豆膠等）、交聯澱粉、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙酸乙烯酯與聚乙烯吡咯啉酮的混合物及其組合。在一個實施方式中，釋放控制聚合物選自由以下各項組成之群組：羥丙基甲基纖維素、丙烯酸與聚烯基聚醚交聯的共聚物（例如，Carbopol®聚合物）及其組合。合適的填充劑（“增量劑”）的實例包括但不限於微晶纖維素（例如，Avicel® PH 101；Avicel® PH 102）、甘露糖醇（例如，Pearlitol® 100 SD或Pearlitol® 200 SD）、乳糖、蔗糖、山梨糖醇等。在一個實施方式中，填充劑選自由以下各項組成之群組：微晶纖維素、甘露糖醇及其組合。合適的助流劑的實例包括但不限於二氧化矽（例如，膠態二氧化矽）、矽酸鈣、矽酸鎂、滑石及其組合。在一個實施方式中，助流劑係膠態二氧化矽。合適的潤滑劑的實例包括但不限於聚乙二醇（例如，具有從1000至6000的分子量）、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸富馬酸鈉、滑石等。在一個實施方式中，潤滑劑係硬脂酸鎂。合適的pH調節劑的實例包括但不限於有機酸，如酒石酸、檸檬酸、琥珀酸、富馬酸；檸檬酸鈉；碳酸鎂或碳酸鈣或碳酸氫鎂或碳酸氫鈣；及其組合。在一個實施方式中，pH調節劑係酒石酸。合適的表面活性劑的實例包括月桂基硫酸鈉。

【0592】 在一個實施方式中，藥物組成物包括從約10 w/w%至約35 w/w%的pH調節劑，特別是酒石酸、富馬酸、檸檬酸、琥珀酸、蘋果酸、或其組合。在其他實施方式中，配製物包括從約20 w/w%至約35 w/w%、或從約20 w/w%至

約30 w/w%、或從約20 w/w%至約25 w/w%、或約10 w/w%、約15 w/w.%、約20 w/w%、約25 w/w%或約30 w/w%的pH調節劑。在一個實施方式中，pH調節劑係酒石酸。持續峰血漿濃度理論上可以借助緩釋基質系統達到。然而，當此類系統由親水性聚合物如HPMC製成時，它們很少提供pH依賴性可溶性藥物的不受pH約束的藥物釋放，且除了實際上不溶的藥物，它們通常無法達到零級釋放。已發現，當在親水性緩釋基質系統中使用pH調節劑（如酒石酸、富馬酸、檸檬酸、琥珀酸、蘋果酸、或其組合）時，允許烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式以穩定速率釋放，無論環境pH如何。已發現，當含親水性聚合物基質系統的片劑腐蝕時，烏帕替尼與HPMC反應，形成較厚的凝膠層，這減慢烏帕替尼從片劑釋放。所得凝膠層提供適合烏帕替尼溶解的環境。

【0593】 因此，在一個實施方式中，本揭露的藥物組成物不受pH約束地釋放活性成分（烏帕替尼）。有利地，已發現，在組成物中包含有機酸如酒石酸作為pH調節劑改善釋放曲線，並導致不受pH約束地釋放活性成分。不希望受任何特定理論的約束，據信，pH調節劑和親水性聚合物產生溶解活性成分，然後將其釋放的微環境。以大約相同的速率從微環境釋放，無論pH如何。這係特別有利的，因為胃腸道的pH可以顯著變化，從胃（例如，約1.5-3的pH）到十二指腸（例如，約4-5的pH），到小腸下部（例如，約6.5-7.5的pH）。

【0594】 因此，在一個實施方式中，藥物組成物係包括烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式、親水性聚合物和pH調節劑的改良釋放配製物，其中親水性聚合物與水接觸形成凝膠層，這提供適合烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式溶解的環境。在一些實施方式中，適合烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式溶解的環境在37°C下具有等於或小於約3.8的pH。在一些這樣的實施方式中，環境具有從約1.5至約3.7、或從約2.0至約3.7、或從約2.5至約3.6、或從約3.0至約3.6、或從約3.0至約3.5的pH。

【0595】 在一個這樣的實施方式中，適合烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式溶解的環境如上文所述，且改良釋放配製物包括從約10 w/w%至約35 w/w%的pH調節劑，特別是酒石酸、富馬酸、檸檬酸、琥珀酸、蘋果酸、或其組合。在其他實施方式中，配製物包括從約20 w/w%至約35 w/w%、或從約20 w/w%至約30 w/w%、或從約20 w/w%至約25 w/w%、或約10 w/w%、約15 w/w%、約20 w/w%、約25 w/w%或約30 w/w%的pH調節劑。在任何該等實施方式中，pH調節劑可以選自由以下各項組成之群組：酒石酸、富馬酸、檸檬酸、琥珀酸、蘋果酸、及其組合。在一個這樣的實施方式中，pH調節劑選自由以下各項組成之群組：酒石酸、富馬酸、檸檬酸、琥珀酸、及其組合。在一個這樣的實施方式中，pH調節劑選自由以下各項組成之群組：酒石酸和富馬酸。在一個實施方式中，pH調節劑係酒石酸。在一個實施方式中，pH調節劑係富馬酸或檸檬酸。本文所述酒石酸重量%係按未包衣的組成物（例如，未包衣片劑）的重量計。在任何上述實施方式中，親水性聚合物可以是粘度在1000與150,000 mPA-s之間的纖維素衍生物。在一個實施方式中，親水性聚合物選自由以下各項組成之群組：羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素及其混合物或組合。在一個實施方式中，親水性聚合物係羥丙基甲基纖維素。在一個實施方式中，親水性聚合物係E、F或K級羥丙基甲基纖維素。在一個實施方式中，親水性聚合物係羥丙基纖維素2208。

【0596】 在一個實施方式中，片劑係壓縮和/或研磨片劑。例如，在一些實施方式中，藉由共混組成物組分（例如，包括活性成分和至少一種藥學上可接受的載體）形成片劑。然後可以直接壓縮組成物，或者可以在壓縮之前將一種或多種組成物組分製粒。在一個實施方式中，使用配有任何合適尺寸篩網（例如，配有從約600至約1400 μ m或約610 μ m或約1397 μ m的篩網尺寸）的研磨機進行研磨。壓縮可以在壓片機中（如在兩個移動的沖頭之間的鋼模中）完成。

【0597】 在其他實施方式中，使用濕法製粒過程配製壓縮和/或研磨片劑。使用濕法製粒有助於減少和/或消除在使用壓縮而無濕法製粒（例如，直接壓片）來配製片劑時可能發生的粘連。在一個實施方式中，濕法製粒過程可以包括以下步驟：(a) 將活性成分（例如，烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式或烏帕替尼的固態形式）與至少一部分一種另外的組成物組分合併形成乾法製粒混合物；(b) 使乾法製粒混合物與製粒流體接觸形成濕法製粒混合物；(c) 乾燥濕法製粒混合物形成粒狀材料；(d) 研磨粒狀材料形成研磨的粒狀材料；(e) 將研磨的製粒材料與剩餘的組成物組分組合；和 (f) 將組成物壓成固體劑量單位（例如，片劑）。

【0598】 在此過程的步驟 (a) 中，活性成分可以與例如一部分釋放控制聚合物（例如，HPMC）、一部分填充劑（例如，微晶纖維素，如Avicel[®] PH101）、或者一部分釋放控制聚合物和一部分填充劑合併形成乾法製粒混合物。可以將任何合適部分的釋放控制聚合物用於步驟 (a) 中。在一個實施方式中，將組成物中釋放控制聚合物總量的從約5 wt.%至10 wt.%或從約6 wt.%至8 wt.%用於步驟 (a) 中。

【0599】 在某些實施方式中，用於步驟 (b) 中的製粒流體可以包括水、合適的溶劑（例如，乙醇、異丙醇等）或其組合。在一個實施方式中，製粒流體包括水。在一個實施方式中，活性成分可以與一部分填充劑合併，同時將一部分釋放控制聚合物（例如，HPMC）溶解在液體（如水）中，形成製粒流體。在一個實施方式中，將製粒流體噴灑於乾法製粒混合物上。

【0600】 乾燥的製粒材料可以用例如配有任何合適篩網尺寸的共研磨機研磨。在一個實施方式中，篩網尺寸係從約600至約900微米、或從約610至約813微米。在一個實施方式中，用配有610 μm 篩網的共研磨機研磨粒狀材料。在一個實施方式中，用配有813 μm 篩網的共研磨機研磨粒狀材料。

【0601】 在步驟 (e) 中，將研磨的製粒材料與任何剩餘的組成物組分合併，如任何剩餘的填充劑（例如，微晶纖維素，如Avicel® PH102）、任何剩餘的釋放控制聚合物、助流劑、潤滑劑、pH調節劑、表面活性劑等。在一個實施方式中，粒狀材料中所含的填充劑和/或釋放控制聚合物可以與步驟 (e) 中添加的填充劑和/或釋放控制聚合物相同或不同。例如，在一個實施方式中，粒狀材料中所含的填充劑（例如，Avicel®PH101）可以具有比步驟 (e) 中添加的填充劑（例如，Avicel®PH102）更小的粒度分佈。

【0602】 在一個實施方式中，可以將組成物篩分，並且例如在步驟 (e) 之後並且在壓縮組成物（步驟 (f)）之前將篩分的組成物共混。在一個實施方式中，在添加任何潤滑劑之前篩分配製物。在一個實施方式中，將pH調節劑（例如，酒石酸）視情況在與粒狀材料合併之前研磨。

【0603】 在一些實施方式中，片劑還包括薄膜衣。片劑上的薄膜衣可以進一步有助於吞咽片劑的容易度。薄膜衣也可以改善口感，並提供美觀的外觀。在某些實施方式中，薄膜衣包括聚合物成膜材料，如羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、和丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯共聚物。除了成膜聚合物之外，薄膜衣可以進一步包括增塑劑（例如，聚乙二醇）、表面活性劑（例如，聚山梨醇酯）和視情況顏料（例如，二氧化鈦或氧化鐵）。薄膜衣還可以包括滑石作為抗粘劑。在一個實施方式中，薄膜衣占本發明藥物組成物的不到5重量%。

【0604】 在另一個實施方式中，藥物組成物係膠囊劑型。

【0605】 為了預防或治療疾病，JAK1抑制劑的適當劑量將取決於多種因素，像如上所定義的待治療疾病的類型、疾病的嚴重性和病程、係出於預防還是治療目的給予JAK1抑制劑、先前治療、患者的臨床病史和對抗體的反應、以及主治醫師的判斷。JAK1抑制劑適合一次或藉由一系列治療適當地給予患者。

【0606】 JAK1抑制劑以與良好醫療實踐相一致的方式配製、給藥和施用。在此背景下的考慮因素包括所治療的特定障礙、所治療的特定哺乳動物、個體患者的臨床狀況、障礙的病因、給藥時間表和醫療從業人員已知的其他因素。JAK1抑制劑的“治療有效量”將受此類考慮因素支配。

【0607】 適合在本揭露中使用的藥物組成物包括如下組成物，其中活性成分以有效量被含以實現它的預期目標。更具體地，治療有效量意指有效預防所治療的患者的現有症狀的發展或減輕該等症狀的量。確定有效量完全在熟習該項技術者的能力範圍內。在一個特定實施方式中，組成物將係每天一次的改良釋放配製物，包括7.5 mg、15 mg、30 mg或45 mg烏帕替尼或者其藥學上可接受的鹽或固態形式。

IX. 實例

實例1：製備無定形游離鹼

A. 方法A：從水中沈澱

【0608】 將烏帕替尼（大約300 g）溶解在水（10 L）中，並在兩小時時間內逐滴添加50%氫氧化鈉（160 g），以將pH調節至大於12。立即形成固體。過濾固體，用兩份500 mL等分部分的水洗滌，然後在真空烘箱中乾燥。在表徵之前，使固體在環境溫度下平衡短時間段。藉由PXRD分析確認向烏帕替尼的無定形游離鹼的轉化。

B. 方法B：游離鹼水合物形式B脫水

【0609】 將烏帕替尼的游離鹼水合物形式B樣品（如下文實例2，方法C中所述在亞環境溫度下從乙醇/水中結晶）放在40°C真空烘箱中過夜。在表徵之前，

使從真空烘箱中移出的固體在23°C下平衡短時間。藉由PXRD分析確認向烏帕替尼的無定形游離鹼的轉化。

實例2：製備游離鹼溶劑化物形式A和游離鹼水合物形式B

A. 方法A：游離鹼溶劑化物形式A（乙酸異丙酯/水溶劑化物）

【0610】 將烏帕替尼的無定形游離鹼樣品（25 mg）添加至小瓶中，然後添加乙酸異丙酯（125 µL）和水（10 µL）。所有固體在環境溫度下溶解。然後將溶液放在-16°C冷凍機中4天。將液體傾析並分離出結晶的固體。在還是濕潤的時候藉由PXRD分析分離的晶體。藉由PXRD分析確認向烏帕替尼的游離鹼溶劑化物形式A（乙酸異丙酯/水溶劑化物）的轉化。

B. 方法B：來自甲醇/水的游離鹼水合物形式B

【0611】 將烏帕替尼的無定形游離鹼樣品（164 mg）和MeOH（621 mg）添加至小瓶。在環境溫度下將組分混合直至固體溶解。將水（大約680 µL）添加至小瓶中，並將小瓶置於大約-3°C的冰/氯化鈉浴中。將包括游離鹼水合物形式B的晶種添加至小瓶中，並將小瓶置於-16°C的冷凍機中。從結晶懸浮液中取出樣品，並立即用PXRD和TGA-MS分析固體。藉由PXRD和TGA-MS分析確認向烏帕替尼的游離鹼水合物形式B的轉化。

C. 方法C：來自乙醇/水的游離鹼水合物形式B

【0612】 將烏帕替尼的無定形游離鹼樣品（4.2 g）溶解在夾套反應器的EtOH（15.3 g）中。緩慢將水（23.3 g）添加至反應器中。將反應器溶液冷卻至大約2°C。將一小部分包括游離鹼水合物形式B的種子溶液加入到反應器中。在大約2°C下混合懸浮液3小時，並在幾小時內以小等分部分將水（36 g）加入到反應器中，同時將懸浮液保持在大約2°C的溫度。在大約2°C下混合結晶的懸浮液

並藉由過濾分離固體。藉由PXRD分析確認向烏帕替尼的游離鹼水合物形式B的轉化。

【0613】 游離鹼溶劑化物形式A和游離鹼水合物形式B不易於從溶液中結晶。一般來說，需要亞環境溫度和充足的水活度從溶液中結晶游離鹼溶劑化物形式A和游離鹼水合物形式B。

【0614】 結晶游離鹼水合物和溶劑化物已藉由一次成核（不引晶）或藉由引晶從幾種溶劑體系中分離出來。除了從乙酸異丙酯/水（如上文方法A中所述）中結晶，結晶游離鹼水合物或溶劑化物還藉由一次成核（不引晶）從例如正丁胺/水和乙醇/水溶劑體系中分離出來。除了從甲醇/水（如上文方法B中所述）和乙醇/水（如上文方法C中所述）中結晶，結晶游離鹼水合物或溶劑化物還藉由引晶從例如丙酮/水；乙腈/水；甲酸乙酯/水；乙酸甲酯/水；乙酸乙酯/水；甲基乙基酮/水；甲基異丁基酮/水、甲基異丁基酮/甲基三級丁基醚/水；和乙酸異丙酯/甲基三級丁基醚/水溶劑體系中分離出來。上文方法A中製備的游離鹼溶劑化物形式A（乙酸異丙酯/水溶劑化物）、上文方法B和C中製備的游離鹼水合物形式B以及已經製備的該等其他結晶游離鹼溶劑化物或水合物係同構的，且表現出類似的PXRD圖。值得注意的是，該等結晶游離鹼溶劑化物和水合物係可區分的形式，且表現出與如下所述的游離鹼水合物形式C（半水合物）不同的PXRD圖。

【0615】 製備的游離鹼溶劑化物形式A和游離鹼水合物形式B在環境條件下分離後不穩定，且易於脫水成無定形游離鹼。

實例3：製備游離鹼水合物形式C

A. 方法A：來自乙醇/水的游離鹼水合物形式C

【0616】 將烏帕替尼的無定形游離鹼樣品（2 g）轉移到配備有攪拌棒的500 mL燒杯中。將EtOH（50 g）添加至燒杯中，並攪拌直至所有固體溶解。將溶液轉移到配備有分配裝置的250 mL夾套燒瓶中。將溶液冷卻至6°C。將水（150 g）添加至溶液中，並使用分配裝置使溶液經受高剪切2小時。觀察到形成固體後，將另外量的水（50 g）添加至所得懸浮液中。將懸浮液保持在環境溫度下過夜。在第二天分離並檢查固體。藉由PXRD分析確認向烏帕替尼游離鹼水合物形式C的轉化。

B. 方法B：來自乙酸乙酯/庚烷/水的游離鹼水合物形式C

【0617】 將測定有11.1 g烏帕替尼的粗反應混合物溶解在EtOAc中的2%水（70 g）中，並用游離鹼水合物形式C（100 mg）引晶。攪拌懸浮液過夜並添加庚烷（70 g）。藉由過濾收集固體，用水飽和的EtOAc/庚烷（1/1，100 mL）洗滌，並在50°C下真空乾燥。藉由PXRD分析確認向烏帕替尼游離鹼水合物形式C的轉化。

【0618】 與用游離鹼溶劑化物形式A和游離鹼水合物形式B觀察到的一樣，游離鹼水合物形式C也不易從溶液中結晶。

實例4：製備酒石酸鹽水合物

【0619】 下文描述了三種用於製備烏帕替尼酒石酸鹽四水合物（“酒石酸鹽水合物”）的方法。方法A描述了用於製備酒石酸鹽四水合物的初始程序。方法B描述了用於以更大規模製備酒石酸鹽四水合物的改進程序。方法C描述了用於製備酒石酸鹽四水合物的進一步改進的程序。方法C的改進程序相對於方法B的程序進一步減少濾餅固化，一個潛在可以影響可製造性和下游處理的潛在問題。

A. 方法A

【0620】 將烏帕替尼的無定形游離鹼樣品（28.2 mg）轉移到琥珀色小瓶中。將水（200 μ L）和L-酒石酸（34.5 mg（大約3當量））添加至小瓶中。在環境條件下使懸浮液渦旋，直到所有固體溶解。將小瓶中的溶液在0°C下磁力攪拌。第二天，從溶液中分離出固體，並在表徵之前在環境溫度下短時間放置。藉由PXRD分析確認向烏帕替尼酒石酸鹽水合物（四水合物）的轉化。

B. 方法B

【0621】 將烏帕替尼（4.6 g）添加至夾套反應器中，接著添加異丙醇（6.5 mL）和IPAc（7.8 mL）。在環境條件下混合漿液直至固體溶解。在單獨的小瓶中，將L-酒石酸（1.96 g）溶於去離子水（3.92 mL）中。將L-酒石酸溶液添加至反應器中，接著添加酒石酸鹽四水合物晶種（28 mg）。在環境條件下將懸液液混合30分鐘。在2小時內以小等分部分添加IPAc（71 mL）。將結晶懸浮液冷卻至5°C，並在5°C下平衡過夜。將懸浮液排到過濾器上，並用20 mL水飽和的IPAc沖洗濾餅。將過濾固體風乾兩天。藉由PXRD分析確認向烏帕替尼酒石酸鹽水合物（四水合物）的轉化。

C. 方法C

【0622】 結晶：將烏帕替尼（104 g）和異丙醇（222.7 g）和IPAc（375.8 g）一起添加至燒瓶中。在環境條件下混合組分，直到固體溶解。在單獨的燒瓶中，將L-酒石酸（61.6 g）溶解在水（98.3 g）中。然後將兩個燒瓶的內容物添加至夾套反應器中。將酒石酸鹽四水合物晶種（1.55 g）添加至反應器溶液中。在環境條件下將所得懸浮液混合過夜。在8小時內將IPAc（2542 g）添加至反應器懸浮液中。

【0623】 過濾、洗滌和乾燥：將大約一半的結晶酒石酸鹽懸浮液加入到帶夾套的攪拌式過濾乾燥器中。在過濾乾燥器內將懸浮液冷卻至大約11°C。使用正壓過濾懸浮液直至獲得濕濾餅。將水飽和的IPAc（438 g）加入到過濾乾燥器

中，並將懸浮液在大約11°C下混合過夜。使用正壓過濾懸浮液直至獲得濕濾餅。將水飽和的MTBE（110 g）加入到過濾乾燥器中。10分鐘後，用正壓過濾懸浮液直至獲得濕濾餅。將水飽和的MTBE（261 g）加入到過濾乾燥器中，並在大約11°C下混合懸浮液3.5小時。使用正壓伴隨攪拌過濾懸浮液直至獲得濕濾餅。在濕潤的氮氣和正壓下，在大約11°C的溫度下伴隨恒定攪拌乾燥濕濾餅兩天。藉由PXRD分析確認向烏帕替尼酒石酸鹽水合物（四水合物）的轉化。

實例5：製備游離鹼無水物形式D

【0624】 將烏帕替尼的無定形游離鹼樣品溶解在無水EtOAc中，濃度為19.6%（w/w）。將包括大約1 mL的等分部分轉移到配備有磁力攪拌器的4 mL小瓶中。用石蠟膜密封小瓶，並在磁力攪拌板上在約23°C下以400 rpm混合近8週。過濾所得漿液並在表徵之前在環境條件下短時間放置。藉由PXRD分析確認向游離鹼無水物形式D的轉化。

實例6：顯微術/晶體形態學

【0625】 藉由顯微術評估烏帕替尼的固態形式。藉由顯微鏡目測檢查，使用偏光顯微鏡（型號Eclipse E-600 POL，尼康公司（Nikon Corp.），花園城（Garden City），紐約州）檢查樣品。使用彩色攝像機記錄數位圖像（型號DXC 390，弗賴爾有限公司（Fryer Co., Inc.），亨特利（Huntley），伊利諾州）。用MetaMorph成像系統（版本4.6R8，通用成像公司（Universal Imaging Corporation），唐寧敦（Downingtown），賓夕法尼亞州）捕獲圖像。下表13中報告了關於樣品的晶體形態學的觀察結果。熟習該項技術者將認識到，取決於所採用的具體結晶條件，可以觀察到晶體形狀和尺寸的變化。表13中報告的溶劑化狀態和PXRD曲線對應於本申請的附圖和後續實例中呈現的資訊。

[表13]

固體形式命名	種類	溶劑化/水合狀態	形態學
無定形游離鹼	游離鹼	無水	刀片狀物（當藉由使游離鹼水合物形式B沈澱或脫水製備時）
游離鹼溶劑化物形式A	游離鹼	乙酸異丙酯/水溶劑化物	不規則
游離鹼水合物形式B	游離鹼	不穩定水合物	刀片狀物
游離鹼水合物形式C	游離鹼	半水合物	棱柱
酒石酸鹽水合物	酒石酸鹽	四水合物	針狀物
游離鹼無水物形式D	游離鹼	無水	未確定

實例7：PXRD分析

【0626】 藉由X射線粉末繞射（“PXRD”）分析表13中列出的烏帕替尼的固態形式。使用配備有彎曲位置敏感檢測器和平行光束光學器件的G3000繞射儀（伊奈爾公司（Inel Corp.），阿爾特奈（Artenay），法國）收集PXRD數據。該繞射儀在40 kV和30 mA下用銅陽極管（1.5 kW細焦點）操作。入射光束鍺單色器提供單色 $K\alpha 1$ 輻射 $\lambda = 1.540562 \text{ \AA}$ ）。使用衰減的直接光束以一度間隔校準繞射儀。使用矽粉線位置參考標準（NIST 640c）檢查校準。藉由將樣品粉末散佈在鋁樣品架上的薄層中並用顯微鏡載玻片輕輕地整平來製備樣品。使用Symphonix軟體（伊奈爾公司，阿爾特奈，法國）對儀器進行電腦控制，並使用Jade軟體（版本6.5，材料數據公司（Materials Data，Inc.），利弗莫爾（Livermore），加利福尼亞州）分析數據。將鋁樣品架安裝在G3000繞射儀的旋轉樣品架上，並在環境條件下收集繞射數據。

【0627】 表14-A至表14-E就分析的結晶形式的2 θ 值和強度示出了主峰的重要參數。本領域已知，獲得的X射線粉末繞射圖根據測量條件（如設備、樣品製備或使用的機器）可能具有一個或多個測量誤差。特別地，普遍已知X射線粉末繞射圖中的強度可能根據測量條件和樣品製備而波動。例如，X射線粉末繞射領域的技術人員將認識到，峰的相對強度可以根據測試下的樣品的取向以及所用儀器的類型和設置而變化。技術人員還將認識到，反射的位置可能受到樣品在繞射儀中所處的精確高度以及繞射儀的零點校準的影響。樣品的表面平面度也可能對結果有影響。熟習該項技術者將認識到，下面呈現的繞射圖數據不應被解釋為絕對的，並且提供與下面揭露的那些大體上相同的粉末繞射圖的任何晶體形式都落入本揭露的範圍內（關於進一步的資訊，參見Jenkins, R & Snyder, R.L. ‘Introduction to X-Ray Powder Diffractometry [X射線粉末繞射導論]’ , John Wiley & Sons [約翰威立父子出版社], 1996）。

【0628】 分別在圖17A和圖17B中示出了對應於無定形游離鹼（藉由沈澱）和無定形游離鹼（藉由脫水）的PXRD圖。

【0629】 圖18中示出了對應於游離鹼溶劑化物形式A的PXRD圖。下表14-A中給出了具有相對強度的實驗PXRD圖的峰列表。

[表14-A]：PXRD峰列表

游離鹼溶劑化物形式A（乙酸異丙酯/水溶劑化物）	
峰位置（°2 θ ）	相對強度
3.1	100.0
5.4	15.4
6.6	10.7
8.2	8.7
9.4	74.7
10.8	9.2

峰位置 (°2θ)	相對強度
11.1	6.7
12.1	33.5
13.1	7.4
15.1	6.4
16.2	11.6
17.0	7.1
19.1	13.3
21.1	20.7
22.3	7.2
22.9	11.9
26.2	5.8
29.6	4.4

【0630】 圖19中示出了對應於游離鹼水合物形式B的PXRD圖。下表14-B中給出了具有相對強度的實驗PXRD圖的峰列表。

[表14-B]：PXRD峰列表

游離鹼水合物形式B	
峰位置 (°2θ)	相對強度
3.1	100.0
6.1	3.4
7.9	4.6
9.3	54.8
10.7	3.1
12.0	27.1
12.4	6.3
13.0	3.3
13.7	4.3
14.9	7.5
15.6	4.2

峰位置 (°2θ)	相對強度
16.0	3.5
17.1	3.7
18.8	7.0
20.8	13.4
22.9	6.6
23.3	4.5
24.0	6.6
24.6	4.2
25.0	12.4
26.0	4.7
26.9	5.1
28.1	3.3
28.9	2.5
29.8	4.1

【0631】 圖20中示出了對應於游離鹼水合物形式C的PXRD圖。下表14-C中給出了具有相對強度的實驗PXRD圖的峰列表。

[表14-C]：PXRD峰列表

游離鹼水合物形式C	
峰位置 (°2θ)	相對強度
7.7	28.8
7.9	41.1
9.6	10.2
10.3	35.0
12.4	9.8
13.4	72.5
13.9	16.9
15.1	74.6
15.5	93.7
15.9	11.7

峰位置 (°2θ)	相對強度
17.0	76.1
17.2	46.8
17.8	21.6
18.1	10.0
18.3	37.2
19.3	33.0
19.7	24.7
20.5	52.4
20.9	54.9
21.2	7.9
21.7	100.0
21.9	34.6
22.2	21.7
22.6	6.2
23.5	27.2
24.0	5.0
24.4	18
24.9	35.1
27.4	9.8
28.2	19.8
29.2	8.2
29.5	13.7
31.5	6.9

【0632】 圖21中示出了對應於酒石酸鹽水合物的PXRD圖。下表14-D中給出了具有相對強度的實驗PXRD圖的峰列表。實驗PXRD圖顯示在圖21的底部，而計算的PXRD圖顯示在圖21的頂部。

[表14-D]：PXRD峰列表

酒石酸鹽水合物

峰位置 (°2θ)	相對強度
3.9	80.3
6.8	24.6
10.4	12.8
11.8	21.6
14.1	100.0
15.7	63.3
16.1	10.4
17.1	4.5
18.0	22.1
18.4	11.6
18.8	12.4
19.7	5.2
20.0	3.1
21.2	15.2
21.9	55.9
24.0	11.9
24.8	3.0
25.2	3.6
25.9	32.6
26.7	9.2
27.0	6.8
27.6	11.5
28.7	6.3
30.4	4.9
30.9	4.9
32.4	4.3
33.4	3.0

【0633】 圖22中示出了對應於游離鹼無水物形式D的PXRD圖。下表14-E中給出了具有相對強度的實驗PXRD圖的峰列表。

[表14-E]：PXRD峰列表

游離鹼無水物形式D	
峰位置 (°2θ)	相對強度
4.0	20.6
8.0	29.3
9.7	52.1
11.2	7.5
12.0	9.8
13.0	1.4
14.2	100.0
14.5	65.7
16.1	3.1
17.2	7.5
18.4	24.3
19.0	23.5
20.3	43.1
21.4	18.5
23.0	35.7
23.8	18.3
24.7	35.8
25.6	6.0
26.1	14.5
27.4	11.7
28.2	9.3
28.7	5.2
30.3	6.6
31.1	1.3
31.9	3.8
32.7	1.0
33.3	5.1

峰位置 (°2θ)	相對強度
34.8	0.7

實例8：克羅恩氏病的臨床研究

【0634】 此試驗係一項多中心、隨機、雙盲安慰劑對照研究，關於烏帕替尼誘導患有中度至重度活動性克羅恩氏病的患者的症狀和內視鏡緩解，該患者對免疫抑制劑或抗TNF療法具有不充分反應或不耐受。

【0635】 該試驗由長達30天的篩選期、16週雙盲誘導期、第16週重新隨機化、36週雙盲和開放標籤期以及30天隨訪期構成。

【0636】 將大約220名中度至重度活動性克羅恩氏病患者 - 出於本研究的目的，定義為具有1) CD簡化內視鏡得分（SES-CD） ≥ 6 （或者對於疾病局限於迴腸的患者，SES-CD ≥ 4 ），2) CDAI ≥ 220 且 ≤ 450 ，和3) 平均每日液狀/軟便頻率（SF） ≥ 2.5 或平均每日腹痛（AP）得分 ≥ 2.0 ） - 以1:1:1:1:1:1比例隨機分到圖1中所示總體研究設計的示意圖之一中。

- 1. 第1組：烏帕替尼3 mg BID膠囊（IR）
- 2. 第2組：烏帕替尼6 mg BID膠囊（IR）
- 3. 第3組：烏帕替尼12 mg BID膠囊（IR）
- 4. 第4組：烏帕替尼24 mg BID膠囊（IR）
- 5. 第5組：烏帕替尼24 mg QD劑量（IR）（同時給予兩個12 mg膠囊）
- 6. 第6組：安慰劑

【0637】 16週誘導期開始於BL拜訪（第0周）並在第16週拜訪結束。根據內視鏡疾病嚴重性（SES-CD < 15 且 ≥ 15 ）在BL進行隨機分層。至研究結束時進行安全性和功效評估。研究結束被定義為最後一名患者完成最後一次隨訪的日期。

【0638】 在第16週，將已經完成誘導期的患者重新隨機化接受烏帕替尼的四個雙盲劑量之一：3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID或24 mg QD（同時給予患者兩個12 mg膠囊）。按照前16週內接受的劑量和16週時的總體反應（響應者與非響應者）重新隨機分層。

【0639】 每個治療組每天兩次口服接受相應劑量的烏帕替尼或安慰劑。接受24 mg QD劑量的患者每天一次同時口服給予兩個12 mg膠囊。在第12週和第16週，評估患者的臨床緩解（平均每日SF ≤ 1.5 且不比基線差，且平均每日AP ≤ 1.0 且不比基線差）。將患者隨機分配（1:1）在第12週或第16週進行內視鏡檢查，並在第12週或第16週評估內視鏡緩解（SES-CD ≤ 4 ，且SES-CD與BL相比減少至少兩分，且在用於計算SES-CD的任何單個變數中無分項得分 > 1 ）。

【0640】 將中央讀取者（central reader）內視鏡得分用於計算內視鏡反應，以評估功效終點。然而，對於在重新隨機化時分層，為了確定反應狀態，使用來自中央讀取者的BL內視鏡得分和來自現場讀取者（site local reader）的第12週或第16週的內視鏡得分。

【0641】 共同主要功效終點係：

- 在第12週或第16週內視鏡緩解
- 在第16週臨床緩解

【0642】 測量功效的次要終點包括：

- 在第16週CDAI < 150
- 在第16週與BL相比CDAI減少 ≥ 70 分
- 在第12週臨床緩解
- 在第16週緩解（在第12週或第16週內視鏡緩解和在第16週臨床緩解）
- 在第16週反應（在第12週或第16週內視鏡反應和在第16週臨床反應）
- 在第12週或第16週內視鏡反應

- 在第16週臨床反應
- 在BL平均每日SF ≥ 2.5 且平均每日AP得分 ≥ 2.0 的受試者在第16週是否實現臨床緩解
- 在BL服用皮質類固醇但停止使用皮質類固醇的受試者在第16週是否達到CDAI < 150
- 在BL服用皮質類固醇但停止使用皮質類固醇的受試者在第12週或第16週是否實現內視鏡緩解和在第16週是否實現臨床緩解
- 在BL服用皮質類固醇但停止使用皮質類固醇的受試者在第16週是否實現臨床緩解
- 在BL服用皮質類固醇但停止使用皮質類固醇的受試者在第12週或第16週是否實現內視鏡緩解
- 第16週的糞便鈣衛蛋白水平與BL相比發生變化
- 第16週的hs-CRP（高敏C反應蛋白）與BL相比發生變化
- 第16週的炎症腸病調查表（IBDQ）與BL相比發生變化
- 患有孤立迴腸克羅恩氏病的受試者在第16週是否實現緩解
- 受試者在第52週是否實現緩解
- 受試者在第52週是否實現內視鏡緩解
- 受試者在第52週是否實現臨床緩解
- 受試者在第52週是否實現反應
- 在第52週內視鏡反應
- 在第52週臨床反應
- 在BL服用皮質類固醇但停止使用皮質類固醇的受試者在第52週是否達到CDAI < 150

- 在BL服用皮質類固醇但停止使用皮質類固醇的受試者在第52週是否實現緩解
- 在BL服用皮質類固醇但停止使用皮質類固醇的受試者在第52週是否實現臨床緩解
- 在BL服用皮質類固醇但停止使用皮質類固醇的受試者在第52週是否實現內視鏡緩解
- 在第52週CDAI < 150
- 在第52週與BL相比CDAI減少 ≥ 70 分
- 第52週的糞便鈣衛蛋白水平與BL相比發生變化
- 第52週的hs-CRP與BL相比發生變化
- 第52週的IBDQ與BL相比發生變化
- 患有孤立迴腸克羅恩氏病的受試者在第52週是否實現緩解
- 第52週的腸外表現（EIMS）與BL相比發生變化

【0643】 方法

【0644】 該研究包括兩個治療期：16週雙盲誘導期和36週雙盲擴展期。在誘導期中，在BL之前診斷患有迴腸、結腸或迴腸結腸克羅恩氏病 ≥ 3 個月，且在篩選期期間藉由內視鏡檢查確診，CDAI ≥ 220 且 ≤ 450 ，且對先前用抗TNF劑（例如英利昔單抗、阿達木單抗或塞妥珠單抗）治療具有不充分反應或經歷不耐受的患者指定接受烏帕替尼的以下劑量之一：3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID、24 mg BID或24 mg QD或安慰劑。共同主要終點係在第12週或第16週內視鏡緩解和在第16週臨床緩解。次要終點包括在第16週CDAI < 150和在第12週或第16週內視鏡反應。

【0645】 符合條件的患者年齡在18至75歲。他們診斷患有CD至少三個月且在篩選時患有中度至重度CD，定義為1) SES-CD ≥ 6 （或對於疾病局限在迴

腸的患者 ≥ 4)，2) CDAI為220-450，和3) 平均每日液狀/軟SF得分 ≥ 2.5 或平均每日AP得分 ≥ 2.0 。患者對先前用抗TNF劑治療具有不充分反應或經歷不耐受。排除當前診斷患有潰瘍性結腸炎、膠原性結腸炎或未定型結腸炎的患者以及先前暴露至JAK抑制劑的患者。關於關鍵人口統計和BL特徵，參見下表15。

[表15]：關鍵人口統計和基線特徵

人口統計和特徵	PBO N = 37	3 mg BID N = 39	6 mg BID N = 37	12 mg BID N = 36	24 mg BID N = 36	24 mg QD* N = 35
女性，n (%)	24 (64.9)	19 (48.7)	21 (56.8)	17 (47.2)	25 (69.4)	19 (54.3)
中位年齡，歲	40.0	37.0	39.0	41.0	43.5	41.0
疾病持續時間，年	11.80	13.25	11.82	13.29	14.83	14.22
CDAI，平均值	288.4	298.0	316.1	305.1	294.3	315.1
SF，平均值	5.85	5.63	7.38	6.45	5.64	6.73
AP得分，平均值	1.67	1.87	1.80	1.82	1.63	1.89
SES-CD，平均值	15.8	14.7	16.2	15.6	14.3	13.4
hsCRP，平均值 (mg/dL)	20.8	23.6	17.9	26.9	17.1	17.1
IBDQ，平均值	118.0	115.2	113.7	115.2	113.8	120.7
先前的抗TNF，n (%)						
0	2 (5.4)	2 (5.1)	1 (2.7)	2 (5.6)	0	2 (5.7)
1	15 (40.5)	18 (46.2)	12 (32.4)	6 (16.7)	10 (27.8)	10 (28.6)
2	15 (40.5)	15 (38.5)	20 (54.1)	24 (66.7)	15 (41.7)	16 (45.7)
3	5 (13.5)	4 (10.3)	4 (10.8)	4 (11.1)	9 (25.0)	7 (20.0)
≥ 4	0	0	0	0	2 (5.6)	0
在BL下使用類固醇，n (%)	15 (40.5)	20 (51.3)	18 (48.6)	18 (50.0)	15 (41.7)	10 (28.6)
先前的非抗TNF生物製劑 (%)	14 (38)	15 (39)	19 (51)	15 (42)	16 (44)	14 (40)
維多珠單抗，n (%)	10 (27)	12 (31)	14 (38)	15 (42)	12 (33)	12 (34)

*24 mg QD劑量係同時給予的兩個12 mg劑量。

[表16]：分析主要功效終點

	PBO N = 37	3 mg BID N = 39	6 mg BID N = 37	12 mg BID N = 36	24 mg BID N = 36	24 mg QD* N = 35
--	---------------	--------------------	--------------------	---------------------	---------------------	---------------------

內視鏡緩解 ¹ (第12週或第16週)	0 (0.0%)	4 (10.3%)	3 (8.1%)	3 (8.3%)	8 (22.2%)	5 (14.3%)
風險差異		10.3	8.1	8.3	22.2	14.3
P值		0.056	0.108	0.099	0.004	0.025
94% CI		- (0.3, 201.)	(-1.6, 16.4)	(-1.5, 6.8)	(6.8, 35.2)	(1.8, 25.5)
臨床緩解 ² (第16週)	4 (10.8%)	5 (12.8%)	10 (27.0%)	4 (11.1%)	8 (22.2%)	5 (14.3%)
風險差異		2.0		0.3	11.4	3.5
P值		0.740	0.082	0.952	0.205	0.607
95% CI		(-12.3, 17.3)	(-2.0, 34.3)	(-14.1, 15.0)	(-6.1, 28.5)	(-11.5, 19.6)

注意：統計顯著性用p值≤ 0.10指示

¹內視鏡緩解：SES-CD ≤ 4，且SES-CD與BL相比減少至少兩分，且在任何單個變數中沒有分項得分> 1

²臨床緩解：平均每日液狀/極軟SF得分≤ 1.5且不比BL差，並且平均每日AP得分≤ 1.0且不比BL差

*24 mg QD劑量係同時給予的兩個12 mg劑量。

[表17]：分析次要功效終點（NRI）

	PBO N = 37	3 mg BID N = 39	6 mg BID N = 37	12 mg BID N = 36	24 mg BID N = 36	24 mg QD ^{&} N = 35
第16週						
臨床反應 ¹	12 (32.4%)	17 (43.6%)	21 (56.8%) *	17 (47.2%)	22 (61.1%) *	17 (48.6%)
內視鏡反應 (第12/16週) ²	5 (13.5%)	9 (23.1%)	16 (43.2%) *	14 (38.9%) *	18 (50.0%) *	17 (48.6%) *
臨床緩解和內視鏡緩解	0	1 (2.6%)	2 (5.4%)	1 (2.8%)	3 (8.3%) *	2 (5.7%)
臨床和內視鏡反應	1 (2.7%)	6 (15.4%) *	12 (32.4%) *	10 (27.8%) *	14 (38.9%) *	12 (34.3%) *

	PBO N = 37	3 mg BID N = 39	6 mg BID N = 37	12 mg BID N = 36	24 mg BID N = 36	24 mg QD ^{&} N = 35
CDAI < 150	6 (16.2%)	8 (20.5%)	11 (29.7%)	14 (38.9%) *	11 (30.6%)	7 (20.0%)
CR100 ⁵	10 (27.0%)	13 (33.3%)	15 (40.5%)	16 (44.4%)	20 (55.6%) *	11 (31.4%)
CR70 ⁶	13 (35.1%)	18 (46.2%)	20 (54.1%)	16 (44.4%)	23 (63.9%) *	17 (48.6%)
無類固醇緩解 ³	0/15 (0%)	0/20 (0%)	1/18 (5.6%)	1/18 (5.6%)	2/15 (13.3%)	0/10 (0%)
無類固醇且 CDAI < 150 ³	0/15 (0%)	4/20 (20.0%)	4/18 (22.2%)	7/18 (38.9%) *	5/15 (33.3%) *	1/10 (10.0%)
無類固醇和臨床 反應 ³	0/15 (0%)	5/20 (25%)	9/18 (50%)	8/18 (44%)	10/15 (67%)	3/10 (30%)
第12週						
臨床緩解 ⁴	4 (10.8%)	4 (10.3%)	11 (29.7%) *	5 (13.9%)	9 (25.0%)	3 (8.6%)
臨床反應 ¹	13 (35.1%)	21 (53.8%)	24 (64.9%) *	19 (52.8%)	20 (55.6%)	18 (51.4%)
CDAI < 150	24.3%	18.4%	41.7%	47.2%*	38.9%	22.9%
CR70 ⁶	35.1%	38.5%	59.5%*	47.2%	58.3%*	51.4%
CR100 ⁵	29.7%	30.8%	51.4%*	41.7%	52.8%*	40.0%

*統計顯著性用p值 ≤ 0.10 指示

[&]24 mg QD劑量係同時給予的兩個12 mg劑量

¹臨床反應：平均每日液狀/極軟SF得分與BL相比減少 $\geq 30\%$ ，且平均每日AP不大於BL和/或平均每日AP得分與BL相比減少 $\geq 30\%$ ，且平均每日液狀/極軟SF得分不大於BL

²內視鏡反應：SES-CD與BL相比降低 $> 25\%$ ，由中央審查員（central reviewer）評分

- ³在BL服用類固醇的受試者中
- ⁴臨床緩解：平均每日液狀/極軟便頻率得分 ≤ 1.5 且不比BL差，並且平均每日AP ≤ 1.0 且不比BL差
- ⁵CDAI得分與基線相比減少 ≥ 100
- ⁶CDAI得分與基線相比減少 ≥ 70

[表18]：分析其他功效終點

終點 ^{&}	PBO N = 33	3 mg BID N = 38	6 mg BID N = 33	12 mg BID N = 34	24 mg BID N = 30	24 mg QD ^{**} N = 32
修飾的臨床 緩解 ¹ （第16 週）	4 (12.1 %)	6 (15.8 %)	10 (30.3%) *	9 (26.5%)	11 (36.7%) *	6 (18.8%)
內視鏡改善 ² （第12週或 第16週）	1 (3.0%)	12.8%	18.9% [*]	27.8% [*]	36.1% [*]	25.7% [*]

[&]：包括基線SF ≥ 4.0 或AP ≥ 2.0 的受試者。

^{*}：統計顯著性用p值 ≤ 0.10 指示。

^{**}：24 mg QD劑量係同時給予的兩個12 mg劑量

¹臨床緩解：平均每日SF ≤ 2.8 且不大於基線，並且平均每日AP ≤ 1.0 且不大於基線

²內視鏡改善：SES-CD與BL相比減少 $> 50\%$ 或SES-CD與BL相比減少至少2分或內視鏡緩解

【0646】 結果

【0647】 研究組之間的基線人口統計和疾病特徵係相似的。總共有95名男性和125名女性，平均年齡為42.5歲，平均CDAI為302.83；96.0%的患者先前暴露於 ≥ 1 種TNF拮抗劑。在第12/16週，用3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID、24 mg

BID和24 mg QD烏帕替尼治療的患者，分別有10.3%、8.1%、8.3%、22.2%和14.3%實現內視鏡緩解，與之相比，用安慰劑治療的患者實現內視鏡緩解的有0%（對應地， $p = 0.056$ ， $p = 0.108$ ， $p = 0.099$ ， $p = 0.004$ ， $p = 0.025$ ，參見表16）。在第16週，用3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID、24 mg BID和24 mg QD烏帕替尼治療的患者，分別有12.8%、27.0%、11.1%、22.2%和14.3%實現臨床緩解，與之相比，用安慰劑治療的患者實現臨床緩解的有10.8%（對應地， $p = 0.740$ ， $p = 0.082$ ， $p = 0.952$ ， $p = 0.205$ ， $p = 0.607$ ，參見表16）。在一些患者中，早在第12週就觀察到臨床緩解。圖6A（在基線不服用類固醇的患者）和圖6B（在基線服用類固醇，並且在第2週開始經歷強制性漸減類固醇劑量的患者）中示出了在第12週實現臨床緩解的患者百分比。類固醇漸減由以下構成：對於劑量 > 10 mg強體松/天（或當量），每週減少5 mg強體松/天，直到達到10 mg/天（或當量）劑量，然後每週減少2.5 mg/天（或當量）直至停藥。已證明，烏帕替尼早在第12週就誘導臨床緩解。

【0648】 用3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID、24 mg BID和24 mg QD烏帕替尼治療的患者，分別有43.6%、56.8%、47.2%、61.1%和48.6%在第16週實現臨床反應，與之相比，用安慰劑治療的患者有32.4%實現臨床反應。用3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID、24 mg BID和24 mg QD烏帕替尼治療的患者，分別有23.1%、43.2%、38.9%、50.0%和48.6%在第12週或第16週實現內視鏡反應，與之相比，用安慰劑治療的患者有13.5%實現內視鏡反應。

【0649】 用3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID、24 mg BID和24 mg QD烏帕替尼治療的患者，分別有2.6%、5.4%、2.8%、8.3%和5.7%在第16週實現臨床緩解和內視鏡緩解，與之相比，用安慰劑治療的患者有0%實現臨床緩解和內視鏡緩解。用3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID、24 mg BID和24 mg QD烏帕替尼治療的患者，分別有15.4%、32.4%、27.8%、38.9%和34.3%在第16週實現臨床和

內視鏡反應，與之相比，用安慰劑治療的患者有2.7%實現臨床和內視鏡反應。結果示於表17中。

【0650】 用3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID、24 mg BID和24 mg QD烏帕替尼治療的患者，分別有10.3%、29.7%、13.9%、25.0%和8.6%在第12週實現臨床緩解，與之相比，用安慰劑治療的患者有10.8%實現臨床緩解。用3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID、24 mg BID和24 mg QD烏帕替尼治療的患者，分別有53.8%、64.9%、52.8%、55.6%和51.4%在第12週實現臨床反應，與之相比，用安慰劑治療的患者有35.1%實現臨床反應。結果示於表17中。圖6A（在基線不服用類固醇的患者）和圖6B（在基線服用類固醇，並且在第2週開始經歷強制性漸減類固醇劑量的患者）中示出了在第12週實現臨床反應的患者百分比。

【0651】 用3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID、24 mg BID和24 mg QD烏帕替尼治療的患者，分別有15.8%、30.3%、26.5%、36.7%和18.8%在第16週實現修飾的臨床緩解，與之相比，用安慰劑治療的患者有12.1%實現修飾的臨床緩解。結果示於表18中。

【0652】 用3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID、24 mg BID和24 mg QD烏帕替尼治療的患者，分別有12.8%、18.9%、27.8%、36.1%和25.7%在第12週或第16週實現內視鏡改善，與之相比，用安慰劑治療的患者有3.0%實現內視鏡改善。結果示於表18中。在第12週評估內視鏡改善的患者中，用3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID、24 mg BID和24 mg QD烏帕替尼治療的患者，分別有10.5%、13.3%、25%、33.3%和12.5%在第12週前實現內視鏡改善，與之相比，用安慰劑治療的患者有0%實現內視鏡改善。在第16週評估內視鏡改善的患者中，用3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID、24 mg BID和24 mg QD烏帕替尼治療的患者，分別有15.8%、27.8%、27.3%、25%和31.3%在第16週前實現內視鏡改善，與之相比，用安慰劑

治療的患者有6.7%實現內視鏡改善。該等結果示於表19中。該等結果表明，早在第12週就觀察到內視鏡改善。

【0653】 在誘導期的第4週前，在漸減皮質類固醇的克羅恩氏病患者中，13.3%、9.5%、11.1%、11.8%、6.7%和10%對應地能夠停用類固醇，分別使用安慰劑、3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID、24 mg BID和24 mg BID。在誘導期的第8週前，在漸減皮質類固醇的克羅恩氏病患者中，26.7%、23.8%、44.4%、64.7%、53.3%和40%對應地能夠停用類固醇，分別使用3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID、24 mg BID和24 mg BID。在誘導期的第12週前，在能夠停用類固醇的克羅恩氏病患者中，33.3%、28.6%、55.6%、76.5%、60%和40%對應地能夠減少其類固醇劑量 $\geq 50\%$ ，分別使用安慰劑、3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID、24 mg BID和24 mg BID。在誘導期的第16週前，在漸減皮質類固醇的克羅恩氏病患者中，20%、38.1%、55.6%、64.7%、74.3%和40%對應地能夠減少其類固醇劑量 $\geq 50\%$ ，分別使用安慰劑、3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID、24 mg BID和24 mg BID。

【0654】 在誘導期的第4週前，在漸減皮質類固醇的克羅恩氏病患者中，20%、42.9%、50%、82.4%、46.7%和40%對應地能夠減少其類固醇劑量 $\geq 50\%$ ，分別使用安慰劑、3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID、24 mg BID和24 mg BID。在誘導期的第8週前，在漸減皮質類固醇的克羅恩氏病患者中，55.3%、42.9%、66.7%、88.2%、66.7%和60%對應地能夠減少其類固醇劑量 $\geq 50\%$ ，分別使用安慰劑、3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID、24 mg BID和24 mg BID。在誘導期的第12週前，在漸減皮質類固醇的克羅恩氏病患者中，46.7%、38.1%、61.1%、88.2%、60%和40%對應地能夠減少其類固醇劑量 $\geq 50\%$ ，分別使用安慰劑、3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID、24 mg BID和24 mg BID。在誘導期的第16週前，在漸減皮質類固醇的克羅恩氏病患者中，33.3%、38.1%、66.7%、88.4%、77.3%

和40%對應地能夠減少其類固醇劑量 $\geq 50\%$ ，分別使用安慰劑、3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID、24 mg BID和24 mg BID。

【0655】 在16週誘導期結束時，在停用皮質類固醇的克羅恩氏病患者中，11.1%、5.9%、20%和10%實現內視鏡緩解，分別使用6 mg BID、12 mg BID、24 mg BID和24 mg BID。在16週誘導期結束時，在停用皮質類固醇的患者中，6.7%、4.8%、16.7%、17.6%、20%和20%實現內視鏡反應，分別使用安慰劑、3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID、24 mg BID和24 mg BID。在16週誘導期結束時，在停用皮質類固醇的患者中，14.3%、22.2%、11.8%、33.3%和10%實現臨床緩解，分別使用3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID、24 mg BID和24 mg BID。在16週誘導期結束時，在停用皮質類固醇的患者中，14.3%、26.7%、25.0%、36.4%和10%實現修飾的臨床緩解，分別使用3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID、24 mg BID和24 mg BID。在16週誘導期結束時，在停用皮質類固醇的患者中，19.0%、22.2%、41.2%、33.3%和10%達到CDAI < 150，分別使用3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID、24 mg BID和24 mg BID。漸減由以下構成：對於劑量> 10 mg強體松/天（或當量），每週減少5 mg強體松/天，直到達到10 mg/天（或當量）劑量，然後每週減少2.5 mg/天（或當量）直至停藥。

[表19]：藉由每週評估分析內視鏡改善

第12週	PBO N = 18	3 mg BID N = 19	6 mg BID N = 15	12 mg BID N = 12	24 mg BID N = 18	24 mg QD N = 16
內視鏡改善	0%	10.5%*	13.3%	25%*	33.3%*	12.5%
第16週	PBO N = 15	3 mg BID N = 19	6 mg BID N = 18	12 mg BID N = 22	24 mg BID N = 12	24 mg QD N = 16
內視鏡改善	6.7%	15.8%	27.8%	27.3%	25%	31.3%*

*：統計顯著性用p值 ≤ 0.10 指示。

【0656】 本研究包括患有中度至重度活動性克羅恩氏病、患有克羅恩氏病超過十年且無法用幾種治療（包括生物治療）治癒的難治性患者。上表15示出了研究中先前接受過抗TNF治療、先前用非抗TNF生物製劑治療、用維多珠單抗治療和在基線時用類固醇治療的患者的數量，以及在基線時克羅恩氏病的平均持續時間。通常，由於難治性患者用不同的治療劑治療，每種治療的功效逐漸降低。然而，令人驚訝的是，目前的研究表明，當用烏帕替尼治療時，難治性患者顯示出前所未有的功效。圖9中示出了研究中難治性患者的結果。

【0657】 如圖9所示，用烏帕替尼治療的難治性患者以前所未有的速率實現臨床緩解和內視鏡反應。在第16週，15.8%用3 mg BID烏帕替尼治療的難治性患者實現臨床緩解。在第16週，30.3%用6 mg BID烏帕替尼治療的難治性患者實現臨床緩解。在第16週，26.5%用12 mg BID烏帕替尼治療的難治性患者實現臨床緩解。在第16週，36.7%用24 mg QD（同時給予兩個12 mg BID劑量）治療的難治性患者實現臨床緩解。

【0658】 此外，還如圖9中所示，驚人比例的用烏帕替尼治療的難治性患者在第12週或第16週實現內視鏡緩解。13.2%用3 mg BID烏帕替尼治療的難治性患者在第12週或第16週實現內視鏡緩解。21.2%用6 mg BID烏帕替尼治療的難治性患者在第12週或第16週實現內視鏡緩解。29.4%用12 mg BID烏帕替尼治療的難治性患者在第12週或第16週實現內視鏡緩解。33.3%用24 mg QD（同時給予兩個12 mg劑量）烏帕替尼治療的難治性患者在第12週或第16週實現內視鏡緩解。

【0659】 圖3A-圖3I中列出了烏帕替尼血漿濃度與主要終點和某些次要和其他終點之間的關係。觀察到臨床反應、臨床緩解、CDAI緩解（CDAI < 150）、內視鏡反應、內視鏡改善和內視鏡緩解有暴露-反應關係。

【0660】 安全性

【0661】 與安慰劑相比，烏帕替尼劑量組中不良事件的發生率在數值上更高（約3%-13%），沒有明確的劑量關係。除了12 mg BID劑量組外，所有的烏帕替尼劑量組與安慰劑相比，嚴重不良事件和嚴重不良事件引起的治療中斷均較低/相當。研究中沒有治療導致的緊急死亡。總體而言，所有治療組中特別引人注意的不良事件發生率較低（感染除外）且相似。與安慰劑相比，所有的烏帕替尼BID劑量組的感染均增加。12 mg BID劑量組（兩位患有急性心肌梗塞）中觀察到兩個裁定的主要心臟不良事件（MACE）。

【0662】 確定烏帕替尼血漿濃度與血紅蛋白水平、貧血、LDL和HDL膽固醇、嗜中性粒細胞減少症、淋巴細胞減少症和自然殺傷（NK）細胞水平和基線相比的變化之間的關係，並將結果示於圖5A-圖5H中。烏帕替尼對克羅恩氏病患者體內NK細胞、嗜中性粒細胞、LDL和HDL膽固醇的影響的暴露-反應關係通常與先前在RA患者中觀察到的那些一致。與RA患者相比（數據未顯示），克羅恩氏病受試者血紅蛋白下降較低（圖5A）。

實例9：每天一次劑量的模型預測功效

【0663】 基於實例8中給予烏帕替尼BID的立即釋放（IR）配製物獲得的數據，預測15 mg、30 mg和45 mg改良釋放QD劑量的烏帕替尼、安慰劑、6 mg、12 mg、18 mg和24 mg IR BID劑量的烏帕替尼以及24 mg IR QD劑量的烏帕替尼的暴露-反應關係（模擬200名患者/組）。用Markov分析來分析不同終點的完整時間過程。該等模型允許在反應、無反應和退出之間轉換。該等模型評估 C_p 、 C_{ave} 、 C_{min} 和 C_{max} 作為藥效的預測因子。然後，在第12週和第16週（適用時），藉由反向將暴露轉化為劑量，針對立即釋放和改良釋放配製物，使用該等模型類比不同劑量方案的臨床反應、臨床緩解、 $CDAI < 150$ 、內視鏡反應、內視鏡改善和內視鏡緩解。結果列於圖4A-圖4F中。

【0664】 這種建模表明MR配製物的劑量間的臨床參數改善1%-3%。

實例10：克羅恩氏病的臨床研究：烏帕替尼在中度至重度克羅恩氏病中的長期
功效和安全性

【0665】 在實例10中，研究和討論實例8臨床研究的擴展期。該試驗係一項多中心、隨機、雙盲安慰劑對照研究，關於烏帕替尼誘導患有中度至重度活動性克羅恩氏病的患者的症狀和內視鏡緩解，該患者對免疫抑制劑或抗TNF療法具有不充分反應或不耐受。

【0666】 該試驗由長達30天的篩選期、16週雙盲誘導期、第16週重新隨機化、36週雙盲和開放標籤期以及30天隨訪期構成。

【0667】 將大約220名中度至重度活動性克羅恩氏病患者 - 出於本研究的目的，定義為具有1) CD簡化內視鏡得分（SES-CD） ≥ 6 （或者對於疾病局限於迴腸的患者，SES-CD ≥ 4 ），2) CDAI ≥ 220 且 ≤ 450 ，和3) 平均每日液狀/軟便頻率（SF） ≥ 2.5 或平均每日腹痛（AP）得分 ≥ 2.0 ） - 以1:1:1:1:1:1比例隨機分到圖1中所示總體研究設計的示意圖之一中。

1. 第1組：烏帕替尼3 mg BID膠囊（IR）
2. 第2組：烏帕替尼6 mg BID膠囊（IR）
3. 第3組：烏帕替尼12 mg BID膠囊（IR）
4. 第4組：烏帕替尼24 mg BID膠囊（IR）
5. 第5組：烏帕替尼24 mg QD劑量（IR）（同時給予兩個12 mg膠囊）
6. 第6組：安慰劑

【0668】 16週誘導期開始於BL拜訪（第0周）並在第16週拜訪結束。根據內視鏡疾病嚴重性（SES-CD < 15 且 ≥ 15 ）在BL進行隨機分層。至研究結束時

進行安全性和功效評估。研究結束被定義為最後一名患者完成最後一次隨訪的日期。

【0669】 在第16週，將完成16週誘導期的患者1:1:1地重新隨機化接受雙盲烏帕替尼，3 mg每天兩次（BID）、12 mg BID或24 mg每天一次（QD），持續36週。方案補正停止招募24 mg QD組，並開始6 mg BID組。將總計180名患者重新隨機化接受烏帕替尼的四個雙盲劑量之一：

1. 第1組：烏帕替尼3 mg BID膠囊（IR）
2. 第2組：烏帕替尼6 mg BID膠囊（IR）
3. 第3組：烏帕替尼12 mg BID膠囊（IR）
4. 第4組：烏帕替尼24 mg QD劑量（IR）（同時給予兩個12 mg膠囊）

【0670】 按照前16週內接受的劑量和16週時的總體反應（響應者與非響應者）重新隨機分層。

【0671】 每個治療組每天一次或兩次口服接受相應劑量的烏帕替尼。接受24 mg QD劑量的患者每天一次同時口服給予兩個12 mg膠囊。在第52週，評估患者的臨床緩解（平均每日SF ≤ 1.5 且不比基線差，並且平均每日AP ≤ 1.0 且不比基線差）、CDAI < 150 、修飾的臨床緩解（SF ≤ 2.8 且AP ≤ 1.0 ，都不比患者的BL差，在BL時SF ≥ 4 ，AP ≥ 2.0 ）、臨床反應（SF或AP降低 $\geq 30\%$ ，都不比BL差）、內視鏡緩解（SES-CD與BL相比減少 ≤ 4 分且 ≥ 2 分，且無分項得分 > 1 ）、內視鏡反應（SES-CD與BL相比減少 $> 50\%$ 或內視鏡緩解）以及C反應蛋白（CRP）和糞便鈣衛蛋白（FC）與BL相比的變化。

【0672】 共同主要功效終點與實例8研究中的終點相同。

【0673】 方法

【0674】 該研究包括兩個治療期：16週雙盲誘導期和36週雙盲擴展期。在誘導期中，在BL之前診斷患有迴腸、結腸或迴腸結腸克羅恩氏病 ≥ 3 個月，且

在篩選期期間藉由內視鏡檢查確診， $CDAI \geq 220$ 且 ≤ 450 ，且對先前用抗TNF劑（例如英利昔單抗、阿達木單抗或塞妥珠單抗）治療具有不充分反應或經歷不耐受的患者指定接受烏帕替尼的以下劑量之一：3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID、24 mg BID或24 mg QD或安慰劑。共同主要終點係在第12週或第16週內視鏡緩解和在第16週臨床緩解。次要終點包括在第16週 $CDAI < 150$ 和在第12週或第16週內視鏡反應。在擴展期中，將完成16週誘導期的患者1:1:1地重新隨機化接受雙盲烏帕替尼，3 mg每天兩次（BID）、12 mg BID或24 mg每天一次（QD），持續36週。方案補正停止招募24 mg QD組，並開始6 mg BID組。在第52週，在第16週具有臨床和內視鏡反應或臨床反應的患者中分析臨床緩解（平均每日大便頻率[SF] ≤ 1.5 ，且腹痛得分[AP] ≤ 1.0 ，都不比基線[BL]差）、 $CDAI < 150$ 、修飾的臨床緩解（SF ≤ 2.8 且AP ≤ 1.0 ，都不比患者的BL差，在基線時SF ≥ 4 ，AP ≥ 2.0 ）、臨床反應（SF或AP降低 $\geq 30\%$ ，都不比BL差）、內視鏡緩解（SES-CD與BL相比減少 ≤ 4 分且 ≥ 2 分，且無分項得分 > 1 ）、內視鏡反應（SES-CD與BL相比減少 $> 50\%$ 或內視鏡緩解）以及C反應蛋白（CRP）和糞便鈣衛蛋白（FC）與BL相比的變化。在BL、第12/16週和第52週由中央讀取者評估內視鏡檢查。在第52週前接受開放標籤烏帕替尼（離開）或提前停藥的患者被視為非響應者（非響應者填補）。收集整個研究到最後的烏帕替尼劑量後30天的不良事件。

【0675】 患者的資格、關鍵人口統計和BL特徵基本上與實例8研究中的那些相同。表20：分析主要和次要功效終點（在CELEST研究中，第52週的臨床和內視鏡終點）

第52週的終點	3 mg BID N = 32	6 mg BID N = 14	12 mg BID N = 29	24 mg QD ^a N = 19
在第16週實現臨床反應和內視鏡反應的受試者中				
修飾的臨床緩解 ^a ，n（%）	7（41.2） ^b	5（62.5） ^b	11（73.3） ^b	4（40.0） ^b
內視鏡反應 ^c ，%	10（50.0） ^d	4（50.0） ^d	11（68.8） ^d	3（30.0） ^d
在第16週實現臨床反應的受試者中				

修飾的臨床緩解，n（%）	8（28.6） ^e	6（42.9） ^e	14（51.9） ^e	7（38.9） ^e
內視鏡反應，%	11（34.4） ^f	5（35.7） ^f	13（44.8） ^f	7（36.8） ^f
臨床緩解 ^g ，n（%）	8（25）	4（29）	12（41）	6（32）
CDAI < 150，%（n）	14（44）	7（50）	16（55）	7（37）
改善的臨床反應 ^h ，n（%）	15（47）	10（71）	18（62）	8（42）
臨床反應 ⁱ ，n（%）	16（50）	10（71）	18（62）	8（42）
內視鏡緩解 ^j ，n（%）	5（16）	3（21）	7（24）	5（26）
hs-CRP與BL相比的平均變化±SD	-2.8±18.9	-2.1±18.4	-13.9±37.1	10.2±55.7
FC與BL相比的平均變化±SD	1.0±2457.2	-239.3±1443.1	-2617.4±3232.0	-1510.3±2773.9

[&] 24 mg QD劑量係同時給予的兩個12 mg劑量 ^a修飾的臨床緩解：SF ≤ 2.8且AP ≤ 1.0，都不比患者的BL差，在BL時SF ≥ 4或AP ≥ 2.0

^b對於3、6和12 mg BID和24 mg QD，n = 17、8、15和10

^c內視鏡反應：SES-CD與BL相比減少> 50%或內視鏡緩解，在響應者中，且在臨床響應者中的對應地是28、14、27和18

^d對於3、6和12 mg BID和24 mg QD，n = 20、8、16和10

^e對於3、6和12 mg BID和24 mg QD，n = 28、14、27和18

^f對於3、6和12 mg BID和24 mg QD，n = 32、14、29和19

^g臨床緩解：SF ≤ 1.5且AP ≤ 1.0，且都不比BL差

^h增強的臨床反應：SF與誘導BL相比減少≥ 60%，或AP與誘導BL相比減少≥ 35%，且都不比BL差，或修飾的臨床緩解

ⁱ臨床反應：SF與BL相比減少≥ 30%，或AP與BL相比減少≥ 30%，且都不比BL差^j內視鏡緩解：SES-CD ≤ 4且與BL相比減少至少2分，且無分項得分> 1

【0676】 結果

【0677】 研究組之間的基線人口統計和疾病特徵係相似的。在第52週，用3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID和24 mg QD烏帕替尼治療的患者分別有16%、21%、24%和26%實現內視鏡緩解。在第52週，用3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID

和24 mg QD烏帕替尼治療的患者分別有25%、29%、41%和32%實現臨床緩解。結果示於表20中。

【0678】 在第52週，用3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID和24 mg QD烏帕替尼治療的患者分別有50%、71%、62%和42%實現臨床反應。在第52週，用3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID和24 mg QD烏帕替尼治療的患者分別有47%、71%、62%和42%實現增強的臨床反應。結果示於表20中。

【0679】 在第16週實現臨床反應和內視鏡反應的受試者中，在第52週，用3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID和24 mg QD烏帕替尼治療的患者分別有50.0%、50.0%、68.8%和30.0%實現內視鏡反應。在第16週實現臨床反應的受試者中，在第52週，用3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID和24 mg QD烏帕替尼治療的患者分別有34.4%、35.7%、44.8%和36.8%實現內視鏡反應。結果示於表20中。在第16週實現臨床反應和內視鏡反應的受試者中，在第52週，用3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID和24 mg QD治療的患者分別有34.4%、35.7%、44.8%和36.8%實現內視鏡反應。

【0680】 在第16週實現臨床反應和內視鏡反應的受試者中，在第52週，用3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID和24 mg QD烏帕替尼治療的患者分別有41.2%、62.5%、73.3%和40.0%實現修飾的臨床緩解。在第16週實現臨床反應的受試者中，在第52週，用3 mg BID、6 mg BID、12 mg BID和24 mg QD烏帕替尼治療的患者分別有28.6%、42.9%、51.9%和38.9%實現修飾的臨床緩解。結果示於表20中。

【0681】 安全性

【0682】 烏帕替尼3和12 mg BID（45 [75.0%] 和43 [72.9%]）的不良事件（AE）的發生率在數值上對應地比6 mg BID和24 mg QD（14 [60.9%] 和23

[63.9%]) 要高。3 mg BID的嚴重AE在數值上較高，且3和12 mg BID的感染比其他組要高。12 mg BID發生兩例惡性腫瘤。

【0683】 結論

【0684】 對16週誘導方案有反應的患者中36週烏帕替尼治療觀察到臨床和內視鏡結果的劑量依賴性改善以及炎症標誌物。烏帕替尼的總體安全性曲線與類風濕性關節炎的其他研究一致。

實例11：克羅恩氏病的臨床研究：烏帕替尼誘導治療後臨床和實驗室改善的速度

【0685】 此分析評估了實例8中討論的臨床研究的誘導期期間臨床緩解、臨床反應的速度和炎症標誌物的變化。

【0686】 方法

【0687】 將克羅恩氏病活動指數 (CDAI) 220-450、平均每日液狀/極軟便頻率 (SF) ≥ 2.5 或每日腹痛得分 (AP) ≥ 2.0 和CD簡化內視鏡得分 (SES-CD) ≥ 6 [或者對於那些患有孤立迴腸疾病的患者 ≥ 4] 的成人患者隨機化接受安慰劑 (PBO) 或3、6、12、24 mg每天兩次 (BID) 或24 mg每天一次 (QD) 烏帕替尼的立即釋放配製物的雙盲治療持續16週。在基線將患者隨機化接受在第12週或第16週的回結腸鏡檢。除非另有說明，在所有患者中隨時間推移評估具有修飾的臨床緩解和增強的臨床反應 (二者都定義在圖中) 的患者的比例、C反應蛋白 (CRP) 和糞便鈣衛蛋白 (FC) 與基線相比的平均變化。藉由在BL時根據SES-CD分層的科克倫-曼特爾-亨塞爾 (Cochran-Mantel-Haenszel) 檢驗測試每個烏帕替尼劑量與PBO之間的比較。對接受開放標籤烏帕替尼或是在第16週前提前停藥或者開始用皮質類固醇或者劑量增加到高於基線的患者應用非響應者填補。

【0688】 結果

【0689】 研究組之間的基線人口統計和疾病特徵係相似的。總共招募220名患者（平均年齡 40.7 ± 12.9 歲，CDAI 302.7 ± 63.4 ，疾病持續時間 13.2 ± 10.0 年）。總體而言，接受烏帕替尼的患者早在第4週就實現修飾的臨床緩解，並在第8週實現增強的臨床反應。隨著時間的推移，在幾個烏帕替尼劑量組中有長達16週的持續臨床改善（圖10A-圖10E和圖11A-圖11E）。在所有烏帕替尼劑量中，平均C反應蛋白（CRP）水平在第4週顯著下降，並且在12和24 mg BID以及24 mg QD組中持續長達16週（圖12）。12和24 mg BID的烏帕替尼在第4週以及24 mg BID的烏帕替尼在第16週觀察到平均糞便鈣衛蛋白（FC）與基線相比有統計顯著性降低。

【0690】 結論

【0691】 烏帕替尼對臨床參數的早期和顯著影響在患有活動性克羅恩氏病的難治性患者群體中得到證實，同時炎症標誌物hsCRP和糞便鈣衛蛋白快速且持續地減少。

實例12：潰瘍性結腸炎的臨床研究

【0692】 此試驗係一項多中心、隨機、雙盲安慰劑對照研究，關於烏帕替尼在中度至重度活動性潰瘍性結腸炎患者中誘導和維持臨床緩解（使用評估潰瘍性結腸炎活動的Mayo評分系統，不包括醫師的總體評價 [即，Adapted Mayo 得分]）。

【0693】 該試驗由長達35天的篩選期、8週雙盲誘導期（子研究1）、第二8週雙盲和開放標籤誘導期（子研究2）、在第8週重新隨機化、44週雙盲和開放標籤維持期（子研究3）和30天隨訪期構成。

【0694】 將大約250名中度至重度活動性潰瘍性結腸炎患者以1:1:1:1:1比例隨機分到圖13中所示總體研究設計的治療組之一中用於進行子研究1。

1. 第1組：烏帕替尼7.5 mg QD MR膠囊
2. 第2組：烏帕替尼15 mg QD MR膠囊
3. 第3組：烏帕替尼30 mg QD MR膠囊
4. 第4組：烏帕替尼45 mg QD MR膠囊
5. 第5組：安慰劑QD劑量

【0695】 前8週誘導期開始於BL拜訪（第0周）並在第8週拜訪結束。一旦250名隨機患者完成了8週誘導，將進行烏帕替尼與安慰劑相比的功效和安全性分析。基於此分析，將確定烏帕替尼的一個誘導劑量（劑量A），以在子研究2中進一步評估。在分析期期間，大約100名另外的受試者將繼續隨機分到子研究1的第3組和第4組中，接受30 mg QD或45 mg QD治療（50名患者/劑量組）。

【0696】 子研究2由兩部分構成。在第1部分，將大約375名中度至重度活動性潰瘍性結腸炎患者以2:1比例隨機分到如圖13中所示的雙盲誘導治療組之一中：烏帕替尼劑量A mg QD或安慰劑QD。劑量A係子研究1中確定以進一步評估的劑量。子研究2的第2部分係開放標籤。大約330名受試者將被招募進子研究2的第2部分，接受開放標籤烏帕替尼劑量A QD。此第二8週誘導期開始於BL拜訪（第0周）並在第8週拜訪結束。

【0697】 大約450名在子研究1中接受15、30或45 mg QD烏帕替尼且在子研究2中接受選定的誘導劑量，且還實現臨床反應（即，Adapted Mayo得分與基線相比減少 ≥ 2 分且與基線相比降低 $\geq 30\%$ ，伴隨著RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS ≤ 1 ）的患者將在該研究的維持部分（子研究3）中被重新隨機化。這段時間將始於基線拜訪（子研究1或子研究2的第8週），並將在第44週拜訪結束。子研究3的治療分配將取決於子研究1和2中接受的治療，如下：

【0698】 安慰劑：繼續安慰劑

【0699】 7.5 mg QD烏帕替尼：繼續7.5 mg QD烏帕替尼

【0700】 15 mg QD烏帕替尼：以1:1隨機化接受烏帕替尼15 mg QD或匹配的安慰劑

【0701】 30 mg QD或45 mg QD烏帕替尼：以1:1:1隨機化接受烏帕替尼15 mg QD、烏帕替尼30 mg QD或匹配的安慰劑。

【0702】 在子研究3期間，在至少4週隨訪後滿足喪失反應標準的受試者將可選擇接受開放標籤烏帕替尼。喪失反應被定義如下：在間隔至少14天的兩次連續隨訪時，大便頻率分項得分和RBS得分比誘導結束值（子研究1或2的第8週）大至少1分。圖13中示出了總體研究設計的示意圖。

【0703】 子研究1和子研究2的主要功效終點係按照Adapted Mayo得分在第8週實現臨床緩解（定義為大便頻率分項得分 ≤ 1 ，直腸出血分項得分為0，且內視鏡分項得分 ≤ 1 ）的患者的比例。子研究3的主要功效終點係按照Adapted Mayo得分在第44週實現臨床緩解的患者的比例。子研究1和子研究2的次要功效終點係：

- 內視鏡改善（定義為內視鏡分項得分 ≤ 1 ）
- 在第8週達到Full Mayo得分 ≤ 2 ，無分項得分 > 1 ）
- 在第8週臨床反應（即，Adapted Mayo得分與基線相比減少 ≥ 2 分且與基線相比降低 $\geq 30\%$ ，而且直腸出血分項得分（RBS）減少 ≥ 1 或絕對RBS ≤ 1 ）
- 在第2週Partial Mayo得分與基線相比減少 ≥ 2 分且與基線相比降低 $\geq 30\%$ ，而且直腸出血分項得分（RBS）減少 ≥ 1 或絕對RBS ≤ 1 ）
- Full Mayo得分從基線到第8週發生變化
- 在第8週內視鏡緩解（定義為內視鏡分項得分為0）

- 在第8週組織學改善（定義為Geboes得分與基線相比降低）

【0704】 子研究3維持的次要功效終點係：

- 在第44週內視鏡改善
- 在第44週Full Mayo得分 ≤ 2 ，無分項得分 > 1 ）
- 停用皮質類固醇的受試者按照Adapted Mayo得分在第44週實現臨床緩解
- 在子研究1或2中按照Adapted Mayo得分實現臨床緩解的受試者中，受試者在第44週維持臨床緩解
- 在基線時服用皮質類固醇的受試者在第44週不服用皮質類固醇
- 在子研究1或2中實現臨床緩解的受試者中，受試者在第44週有內視鏡改善
- 在第44週受試者實現臨床反應（即，Adapted Mayo得分與基線相比減少 ≥ 2 分且與基線相比降低 $\geq 30\%$ ，伴隨者RBS減少 ≥ 1 或絕對RBS ≤ 1 ）
- 受試者在第44週有內視鏡緩解
- 在第44週受試者實現組織學改善

【0705】 方法

【0706】 該研究包括三個治療期：包括8週雙盲誘導期的子研究1；包括兩部分的子研究2：第1部分係8週雙盲誘導期，且第2部分係子研究的8週開放標籤選項；子研究3評估來自子研究1和子研究2的實現臨床反應的患者。

【0707】 符合條件的患者年齡在18至75歲。他們在基線前診斷患有潰瘍性結腸炎90天或更長時間，這係藉由篩選期期間的結腸鏡檢確認，不包括當前感染、結腸發育不良和/或惡性腫瘤。患者在基線時患有活動性潰瘍性結腸炎，Adapted Mayo得分為5至9分，且內視鏡分項得分為2至3。符合條件的患者係那些對皮質類固醇、免疫抑制劑和/或生物療法表現出不充分反應或經歷不耐受的患者，如下所定義：

- 皮質類固醇：
 - 儘管有至少一個誘導方案的歷史，還是有持續活動性疾病的病徵和症狀，該誘導方案包括相當於強體松 ≥ 40 mg/天的劑量，口服3至4週或靜脈注射1週，或
 - 在不使活動性疾病復發的情況下無法將皮質類固醇漸減至低於相當於強體松口服每天10 mg的劑量，或
 - 皮質類固醇不耐受史（包括但不限於庫興氏症候群、骨質減少/骨質疏鬆症、高血糖症、失眠、感染）
- 免疫抑制劑：
 - 儘管有至少一個如下90天方案的歷史，還是有持續活動性疾病的病徵和症狀：口服硫唑嘌呤（ ≥ 1.5 mg/kg/天；僅針對日本和中國受試者： ≥ 1.0 mg/kg/天）、6-巰基嘌呤（ ≥ 1 mg/kg/天；僅針對日本和中國受試者： ≥ 0.6 mg/kg/天）或當前給藥方案中記錄的230-450 pmol/ 8×10^8 RBC或更高的6-TGN水平），可注射胺甲喋呤（MTX ≥ 15 mg/周，皮下或肌肉內）、或他克莫司，或
 - 至少一種免疫抑制劑的不耐受史（包括但不限於噁心/嘔吐、腹痛、胰腺炎、肝酶異常、淋巴細胞減少症、感染）
- UC的生物製劑：
 - 儘管有以下任何歷史，還是有持續活動性疾病的病徵和症狀：
 - 至少一個6週的英利昔單抗誘導方案（ ≥ 5 mg/kg靜脈內，在第0、2和6週），
 - 至少一個4週的阿達木單抗誘導方案（一個160 mg皮下劑量之後80 mg皮下劑量 [或者一個80 mg皮下劑量] 之後一個40 mg皮下劑量，間隔至少2週），

- 至少一個2週的戈利木單抗誘導方案（一個200 mg皮下劑量之後一個100 mg皮下劑量，間隔至少兩周），
- 至少一個6週的維多珠單抗誘導方案（300 mg靜脈內，在第0、2和6週），或
- 在先前臨床益處（儘管臨床益處不合格，仍停藥）之後在預定維持給藥期間症狀復發，或
- 至少一種生物製劑的不耐受歷史（包括但不限於輸液相關反應、髓鞘脫失、充血性心臟衰竭（CHF）、感染）

【0708】 允許在研究期間使用口服MTX，然而，在使用口服MTX之前或正在使用口服MTX時，不足以納入研究，除非該等受試者先前用皮質類固醇或免疫抑制劑（硫唑嘌呤或6-MP）治療過，且根據研究人員的判斷，對它們的治療無反應或無法耐受。

例 13-16：改良釋放片劑

【0709】 用濕法製粒過程製備含有7.5 mg（實例13）、15 mg（實例14）、30 mg（實例15）或45 mg（實例16）烏帕替尼的改良釋放片劑。

【0710】 將烏帕替尼（半水合物）、微晶纖維素（MCC）和羥丙基甲基纖維素（HPMC）添加至製粒機中並混合。將水噴灑在顆粒上。然後乾燥粒狀材料，並用配有610微米篩網的共研磨機研磨，形成含有25%載藥量的顆粒組成物。將顆粒組成物匯總於表21中。

[表 21]：顆粒組成物（25%載藥量）

組分	功能	製粒組成物中的量（%）
烏帕替尼游離鹼（半水合物） ¹	活性物質	25.0%

組分	功能	製粒組成物中的量（%）
微晶纖維素(Avicel® PH 101)	填充劑	67.0%
HPMC（ 羥丙甲纖維素 2208 ）	釋放控制聚合物	8.0%

¹ 用於實例 13-16 中的烏帕替尼係半水合物（游離鹼水合物形式 C，如本文和美國專利申請案號 15/295,561 中所述）。如本文所用，實例 13-16 配製物中存在的烏帕替尼的量係指半水合物提供的烏帕替尼游離鹼等效物的量。

【0711】 將製粒組成物與除硬脂酸鎂以外的剩餘配製物組分組合，並用配有1397微米篩網的共研磨機篩分，然後共混。然後將硬脂酸鎂添加至料斗（bin）中並共混。用旋轉壓片機將潤滑的製粒組成物壓成片劑。用包膜機給片劑包衣，該包膜機噴灑含Opadry® II黃薄膜衣和純淨水的溶液，直到將期望量的包衣塗布到片劑。

【0712】 片劑的配方列在表22中。

[表 22]：改良釋放片劑

組分	功能	實例 13 (mg)	實例 14 (mg)	實例 15 (mg)	實例 16 (mg)
片劑核心					
製粒組成物（25%載藥量）	活性物質	30.7 ¹	61.4 ²	122.8 ³	184.3 ⁴
微晶纖維素 (Avicel® PH 102)	填充劑	149.5	121.3	64.8	8.3
甘露糖醇 (Pearlitol® 100SD)	填充劑	100.6	100.6	100.6	100.6
酒石酸（結晶或粉末）	pH 調節劑	96.0	96.0	96.0	96.0
HPMC（ 羥丙甲纖維素 2208 ）	釋放控制聚合物	93.5	91.1	96.2	81.3

組分	功能	實例 13 (mg)	實例 14 (mg)	實例 15 (mg)	實例 16 (mg)
膠態二氧化矽	助流劑	2.4	2.4	2.4	2.4
硬脂酸鎂	潤滑劑	7.2	7.2	7.2	7.2
片劑的未包衣重量		479.9	480.0	480.0	480.1
Opadry® II 黃	薄膜衣	14.4	14.4	14.4	14.4
純淨水 ⁵	加工助劑	n/a	n/a	n/a	n/a
片劑的總重量		494.3	494.4	494.4	494.5

¹ 提供 7.5 mg 烏帕替尼游離鹼等效物。

² 提供 15 mg 烏帕替尼游離鹼等效物。

³ 提供 30 mg 烏帕替尼游離鹼等效物。

⁴ 提供 45 mg 烏帕替尼游離鹼等效物。

⁵ 在包衣期間移除加工助劑。

實例 17：15 mg 改良釋放片劑和 6 mg 立即釋放膠囊在禁食條件下的觀察到的穩
態暴露

【0713】 評估了禁食條件下15 mg每天一次的改良釋放（MR）片劑（包括烏帕替尼半水合物）的穩態藥代動力學曲線，並與包含烏帕替尼（酒石酸鹽四水合物）作為活性物質的6 mg立即釋放（IR）每天兩次的（BID）膠囊進行比較。15 mg MR片劑具有表23中所列的以下配方。

[表 23]：15 mg 改良釋放片劑

組分	功能	用量 (mg) (ER7)
烏帕替尼（半水合物） ¹	活性物質	15.4
微晶纖維素（Avicel® PH 102）	填充劑	162.4

組分		功能	用量 (mg) (ER7)
甘露糖醇 (Pearlitol® 100 SD)		填充劑	52.6
酒石酸		pH 調節劑	144.0
HPMC (羥丙甲纖維素 2208)		釋放控制聚合物	96.0
膠態二氧化矽		助流劑	2.4
硬脂酸鎂極細粉		潤滑劑	7.2
片劑的未包衣重量			480.0
Opadry® II 黃 (PVA 基)		薄膜衣	14.40
片劑的總重量			494.39

¹ 烏帕替尼係半水合物（游離鹼水合物形式 C，如本文和美國專利申請案號 15/295,561 中所述）。半水合物提供約 15 mg 烏帕替尼游離鹼等效物。

【0714】 首先藉由配有1512-0027篩網的Fitz研磨機型號M5A研磨酒石酸來製備片劑。將烏帕替尼半水合物、微晶纖維素、甘露糖醇（當存在時）、研磨的酒石酸、釋放控制聚合物和膠態二氧化矽（當存在時）組合並共混。用配有610或1397微米篩網的Mobil研磨機研磨共混物。通過篩目#30篩分硬脂酸鎂，然後添加至料斗中並共混。用旋轉壓片機將潤滑的製粒組成物壓成約480 mg重量的片劑。用包膜機給片劑包衣，該包膜機噴灑含Opadry® II黃薄膜衣和純淨水的溶液，直到將14.40 mg包衣塗布到片劑。

【0715】 在禁食條件下，在隨機、兩期、交叉研究設計中，將健康的人類受試者分配到兩種方案之一中。在禁食條件下給方案K中的受試者（開始時n = 12；第7天時n = 11）給予6 mg IR膠囊，每天兩次，持續七天。在禁食條件下給方案L中的受試者（n = 12）給予15 mg MR片劑，每天一次，持續七天。在第一天和第七天，在每日給藥之前和給藥後長達24小時從每名受試者收集連續血液樣品。在最初給藥後48、72、96和120小時也收集血液樣品。收集後，立即將樣

品置於冰浴中，並在樣品收集後2小時內使樣品在約4°C下離心。將所得血漿樣品置於乾淨的聚丙烯管中並儲存在冷凍機中直至分析。使用適當的液相色譜質譜法程序測定血漿樣品的烏帕替尼。使用非隔室方法估計藥代動力學參數，並且依據方案計算每個參數的概括統計量。

【0716】 將結果匯總於表24中。圖7中列出了針對兩種方案的每種方案在每個時間點測量的烏帕替尼的平均血漿濃度。

[表 24]：給予 6 mg BID（IR）膠囊和 15 mg QD（MR）片劑七天后烏帕替尼的平均（%CV）^c藥代動力學參數（禁食條件）

PK 參數	單位	方案 K (6 mg IR 膠囊 (BID))		方案 L (15 mg MR 片劑 (QD))	
		第 1 天	第 7 天	第 1 天	第 7 天
C _{max}	ng/mL	36.5 (25)	33.9 (26)	31.7 (40)	31.9 (35)
T _{max} ^a	小時	1.0 (1.0 - 13)	1.0 (0.5 - 14)	3.0 (1.5 - 6.0)	2.5 (1.5 - 4.0)
AUC ₂₄	ng · h/mL	289 (21)	288 (22)	249 (29)	279 (26)
C ₁₂	ng/mL	2.0 (30)	2.8 (24)	--	--
C ₂₄	ng/mL	3.2 (36)	3.6 (23)	1.9 (42)	3.1 (37)
C _{min}	ng/mL	--	2.7 (26)	--	3.1 (37)
波動指數	%	303 (13)	259 (13)	299 (22)	246 (21)
t _{1/2} ^b	小時	--	14.7 (77)	--	10.3 (76)
C _{max} 與 C ₂₄ 比 ^a	---	12 (7.7 - 19)	8.8 (7.4 - 13)	22 (5.8 - 43)	12 (4.2 - 20)
C _{max} 與 C _{min} 比 ^a	---	--	13 (8.3 - 18)	--	12 (4.2-20)
AUC ₂₄ /劑量	(ng · h/mL) /mg	24.8 (23)	24.0 (22)	16.6 (29)	18.6 (26)
R _{AUC} ^c	---	--	1.02 (0.88 - 1.09)	--	1.11(0.87 - 1.99)
R _{Cmax} ^d	---	--	0.97 (0.68 - 1.17)	--	1.01(0.65 - 3.01)

^a - 中位數（最小值-最大值）

- ^b – 調和平均數（偽-%CV）
- ^c – $R_{AUC} = AUC_{24}$ 第 7 天/ AUC_{24} 第 1 天；中位數（範圍）
- ^d – $R_{C_{max}} = C_{max}$ 第 7 天/ C_{max} 第 1 天；中位數（範圍）
- ^e – 括弧中的數據係 PK 參數的變異係數（%CV），除非另有說明

【0717】 還基於 C_{max} 、 AUC_{24} 、 C_{min} 和 C_{24} 的自然對數的分析測定每天一次（MR）片劑配製物（方案L）相對於每天兩次（IR）膠囊配製物（方案K）在穩態下的相對生體可用率。結果總結於下表25中。

[表 25]：在禁食條件下，15 mg QD 片劑相對於 6 mg BID 膠囊在穩態下的相對生體可用率估計值和 90%信賴區間

	相對生體可用率	
PK 參數	點估計值	90%信賴區間
C_{max}	0.909	0.736 - 1.122
AUC_{24}	0.939	0.837 - 1.053
C_{min}	1.090	0.852 - 1.395

【0718】 15 mg QD片劑相對於6 mg BID膠囊的穩態AUC的比例大約為1，90%信賴區間在等效邊界內。15 mg QD片劑相對於6 mg BID膠囊的穩態 C_{min} 的比例大約為1。

【0719】 從此數據可以看出，在穩態下，在禁食條件下，15 mg QD片劑相對於6 mg BID膠囊提供相等的 AUC_{24} 及相當的 C_{max} 和 C_{min} 。與6 mg BID膠囊相比，15 mg QD片劑的穩態 C_{max} 低10%。

實例 18：30 mg 改良釋放片劑和 12 mg 立即釋放膠囊在禁食條件下的觀察到的穩態暴露

【0720】 評估了禁食條件下30 mg每天一次的改良釋放（MR）片劑（包括烏帕替尼半水合物）的穩態藥代動力學曲線，並與包含烏帕替尼（酒石酸鹽四水合物）作為活性物質的12 mg立即釋放（IR）每天兩次的（BID）膠囊進行比較。30 mg MR片劑具有表26中所列的以下配方。

[表 26]：30 mg 改良釋放片劑

組分		功能	用量 (mg) (ER8)
烏帕替尼（半水合物） ¹		活性物質	30.7
微晶纖維素（Avicel® PH 102）		填充劑	147.1
甘露糖醇（Pearlitol® 100 SD）		填充劑	52.6
酒石酸		pH 調節劑	144.0
HPMC（羥丙甲纖維素 2208）		釋放控制聚合物	96.0
膠態二氧化矽		助流劑	2.4
硬脂酸鎂極細粉		潤滑劑	7.2
片劑的未包衣重量			480.0
Opadry® II 黃（PVA 基）	薄膜衣		14.40
片劑的總重量			494.43

¹ 烏帕替尼係半水合物（游離鹼水合物形式 C，如美國專利申請案號 15/295,561 中所述）。半水合物提供約 30 mg 烏帕替尼游離鹼等效物。

【0721】 首先藉由配有1512-0027篩網的Fitz研磨機型號M5A研磨酒石酸來製備片劑。將烏帕替尼半水合物、微晶纖維素、甘露糖醇（當存在時）、研磨的酒石酸、釋放控制聚合物和膠態二氧化矽（當存在時）組合並共混。用配有610或1397微米篩網的Mobil研磨機研磨共混物。通過篩目#30篩分硬脂酸鎂，

然後添加至料斗中並共混。用旋轉壓片機將潤滑的製粒組成物壓成約480 mg重量的片劑。用包膜機給片劑包衣，該包膜機噴灑含Opadry® II黃薄膜衣和純淨水的溶液，直到將14.40 mg包衣塗布到片劑。

【0722】 在禁食條件下，在隨機、兩期、交叉研究設計中，將健康的人類受試者分配到兩種方案之一中。在禁食條件下給方案M中的受試者（n = 11）給予12 mg IR膠囊，每天兩次，持續七天。在禁食條件下給方案N中的受試者（開始時n = 12；第7天時n = 11）給予30 mg MR片劑，每天一次，持續七天。在第一天和第七天，在每日給藥之前和給藥後長達24小時從每名受試者收集連續血液樣品。在最初給藥後48、72、96和120小時也收集血液樣品。收集後，立即將樣品置於冰浴中，並在樣品收集後2小時內使樣品在約4°C下離心。將所得血漿樣品置於乾淨的聚丙烯管中並儲存在冷凍機中直至分析。使用適當的液相色譜質譜法程序測定血漿樣品的烏帕替尼。使用非隔室方法估計藥代動力學參數，並且依據方案計算每個參數的概括統計量。

【0723】 將結果匯總於表27中。圖8中列出了針對兩種方案的每種方案在每個時間點測量的烏帕替尼的平均血漿濃度。

[表 27]：給予 12 mg BID（IR）膠囊和 30 mg QD（MR）片劑七天后烏帕替尼的平均（%CV）^c藥代動力學參數（禁食條件）

PK 參數	單位	方案 M (12 mg IR 膠囊 (BID))		方案 N (30 mg MR 片劑 (QD))	
		第 1 天	第 7 天	第 1 天	第 7 天
C _{max}	ng/mL	80.8 (23)	73.9 (19)	65.7 (22)	68.2 (30)
T _{max} ^a	小時	1.0 (0.5 - 13)	1.0 (0.5 - 1.5)	2.5 (1.5 - 4.0)	3.0 (2.0 - 4.0)
AUC ₂₄	ng · h/mL	497 (15)	534 (18)	454 (23)	525 (23)
C ₁₂	ng/mL	3.0 (46)	4.1 (55)	--	--

C ₂₄	ng/mL	6.5 (54)	6.9 (37)	2.8 (37)	4.4 (39)
C _{min}	ng/mL	--	3.8 (58)	--	3.8 (43)
波動指數	%	388 (15)	317 (14)	349 (12)	291 (17)
t _{1/2} ^b	小時	--	7.3 (60)	--	14.4 (64)
C _{max} 與 C ₂₄ 比 ^a	---	15 (5.4 - 20)	12 (5.9 - 16)	29 (13 - 38)	17 (4.1 - 33)
C _{max} 與 C _{min} 比 ^a	---	--	19 (8.4 - 31)	--	17 (11 - 37)
AUC ₂₄ /劑量	(ng•h/mL)/mg	21.1 (15)	22.3 (18)	15.1 (22)	17.5 (23)
R _{AUC} ^c	---	--	1.08 (0.97 - 1.18)	--	1.11 (0.79 - 1.67)
R _{Cmax} ^d	---	--	0.98 (0.65 - 1.18)	--	1.03 (0.40 - 1.82)

- ^a - 中位數（最小值-最大值）
- ^b - 調和平均數（偽-%CV）
- ^c - R_{AUC} = AUC₂₄ 第 7 天/AUC₂₄ 第 1 天；中位數（範圍）
- ^d - R_{Cmax} = C_{max} 第 7 天/C_{max} 第 1 天；中位數（範圍）
- ^e - 括弧中的數據係 PK 參數的變異係數（%CV），除非另有說明

【0724】 還基於C_{max}、AUC₂₄、C_{min}和C₂₄的自然對數的分析測定單劑量的每天一次（MR）片劑配製物（方案N）相對於每天兩次（IR）膠囊配製物（方案M）的相對生體可用率。結果總結於下表28中。

[表 28]：在禁食條件下，30 mg QD 片劑相對於 12 mg BID 膠囊在穩態下的相對生體可用率估計值和 90%信賴區間

	相對生體可用率	
PK 參數	點估計值	90%信賴區間
C _{max}	0.900	0.732 - 1.107

AUC₂₄	0.974	0.869 - 1.092
C_{min}	0.874	0.747 - 1.022

【0725】 30 mg QD片劑相對於12 mg BID膠囊的穩態AUC的比例大約為1，90%信賴區間在等效邊界內。30 mg QD片劑的穩態C_{min}比12 mg BID膠囊低大約13%。12 mg BID劑量中具有高C_{min}的異常值可能促進這種差異。

【0726】 從此數據可以看出，在穩態下，在禁食條件下，30 mg QD片劑相對於12 mg BID膠囊提供相等的AUC₂₄及相當的C_{max}和C_{min}。與12 mg BID膠囊相比，30 mg QD片劑的穩態C_{max}低10%。

【0727】 本書面描述使用實例來揭露本發明，包括最佳模式；並且還使得熟習該項技術者能夠實踐本發明，包括製造和使用任何裝置或系統以及進行任何併入的方法。本發明的可取得專利權的範圍由申請專利範圍限定，並且可以包括熟習該項技術者想到的其他實例。如果此類其他實例具有與申請專利範圍的文字語言沒有區別的結構要素，或者如果它們包括等價的結構要素，與申請專利範圍的文字語言沒有實質區別，則它們意圖在申請專利範圍之範圍內。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種烏帕替尼(upadacitinib)或其固態形式之用途，其係用於製備用於治療患有中度至重度活動性克羅恩氏(Crohn's)病的成人患者之藥劑，該治療包括：

- (i) 向該患者給予一天口服一次持續12週之該藥劑，其係足以遞送45 mg烏帕替尼游離鹼當量之量；且接著
- (ii) 向該患者給予一天口服給予一次之該藥劑，其量係足以遞送15 mg烏帕替尼游離鹼當量；

從而該患者實現臨床緩解，且其中臨床緩解係平均每日液狀/極軟大便頻率 < 2.8 且不大於基線，及平均每日腹痛 < 1.0 且不大於基線。

【請求項2】

一種烏帕替尼或其固態形式之用途，其係用於製備用於治療患有中度至重度活動性克羅恩氏病的成人患者之藥劑，且該治療包括向該患者給予一天口服一次持續12週之該藥劑，其量係足以遞送45 mg烏帕替尼游離鹼當量；

從而該患者在第12週實現臨床緩解，且其中臨床緩解係平均每日液狀/極軟大便頻率 < 2.8 且不大於基線，及平均每日腹痛 < 1.0 且不大於基線。

【請求項3】

如請求項2之用途，其中該治療進一步包含在患有中度至重度活動性克羅恩氏病的成人患者中維持臨床緩解，且該治療包含向該患者給予一天口服一次之該藥劑，其量係足以遞送15 mg烏帕替尼游離鹼當量。

【請求項4】

如請求項2之用途，其中該治療進一步包含在患有中度至重度活動性克羅恩氏病的成人患者中維持臨床緩解，且該治療包含向該患者給予一天口服一次之該藥劑，其量係足以遞送30 mg烏帕替尼。

【請求項5】

一種烏帕替尼或其固態形式之用途，其係用於製備用於治療患有中度至重度活動性克羅恩氏病的成人患者之藥劑，其中該治療包含：

- (i) 向該患者給予一天口服一次持續12週之該藥劑，其量係足以遞送45 mg烏帕替尼游離鹼當量；且接著
- (ii) 向該患者給予一天口服一次之該藥劑，其量係足以遞送15 mg烏帕替尼游離鹼當量；

從而該患者實現臨床反應，且其中臨床反應係(i)平均每日液狀/極軟大便頻率得分自基線減少>30%且平均每日腹痛得分減少不大於基線，或(ii)平均每日腹痛得分自基線減少>30%且平均每日液狀/極軟大便頻率得分不大於基線。

【請求項6】

如請求項5之用途，其中患者實現增強的臨床反應，且其中該增強的臨床反應為在平均每日液狀/極軟大便頻率得分中>60%之減少及/或在平均每日腹痛得分>35%之減少，且其中該平均每日液狀/極軟大便頻率及該平均每日腹痛得分皆不大於基線。

【請求項7】

一種烏帕替尼或其固態形式之用途，其係用於製備用於治療患有中度至重度活動性克羅恩氏病的成人患者之藥劑，其中該治療包含向該患者給予一天口服一次持續12週之該藥劑，其量係足以遞送45 mg烏帕替尼游離鹼當量；

從而該患者在第12週實現臨床反應，且其中臨床反應係(i)平均每日液狀/極軟大便頻率得分自基線減少>30%且平均每日腹痛得分減少不大於基線，或(ii) 平均每日腹痛得分自基線減少>30%且平均每日液狀/極軟大便頻率得分不大於基線。

【請求項8】

如請求項7之用途，其中該治療進一步包含在患有中度至重度活動性克羅恩氏病的成人患者中維持臨床反應，且該治療包含向該患者給予一天口服一次之該藥劑，其量係足以遞送15 mg烏帕替尼游離鹼當量。

【請求項9】

如請求項7之用途，其中該治療進一步包含在患有中度至重度活動性克羅恩氏病的成人患者中維持臨床反應，且該治療包含向該患者給予一天口服一次之藥劑，其量係足以遞送30 mg烏帕替尼游離鹼當量。

【請求項10】

一種烏帕替尼或其固態形式之用途，其係用於製備用於治療患有中度至重度活動性克羅恩氏病的成人患者之藥劑，其中該治療包含：

- (i) 向該患者給予一天口服一次持續12週之該藥劑，其量係足以遞送45 mg烏帕替尼游離鹼當量；且接著
- (ii) 向該患者給予一天口服一次之該藥劑，其量係足以遞送15 mg烏帕替尼游離鹼當量；

從而該患者實現內視鏡緩解，且其中內視鏡緩解係<4分之克羅恩氏病簡化內視鏡得分 (SES-CD) 且與基線相比在該SES-CD得分中至少兩分之減少，並且在用於計算SES-CD得分的任何變數中沒有分項得分> 1，該變數係選自由潰瘍的大小、潰瘍表面、受影響的表面及存在變窄所組成之群。

【請求項11】

一種烏帕替尼或其固態形式之用途，其係用於製備用於治療患有中度至重度活動性克羅恩氏病的成人患者之藥劑，其中該治療包含向該患者給予一天口服一次持續12週之該藥劑，其量係足以遞送45 mg烏帕替尼游離鹼當量；

從而該患者在第12週實現內視鏡緩解，且其中內視鏡緩解係<4分之克羅恩氏病簡化內視鏡得分（SES-CD）且與基線相比在SES-CD得分中至少兩分之減少，並且在用於計算SES-CD得分的任何變數中沒有分項得分> 1，該變數係選自由潰瘍的大小、潰瘍表面、受影響的表面及存在變窄所組成之群。

【請求項12】

如請求項11之用途，其中該治療進一步包含在患有中度至重度活動性克羅恩氏病的成人患者中維持內視鏡緩解，且該治療包含向該患者給予一天口服一次之該藥劑，其量係足以遞送15 mg烏帕替尼游離鹼當量。

【請求項13】

如請求項11之用途，其中該治療進一步包含在患有中度至重度活動性克羅恩氏病的成人患者中維持內視鏡緩解，且該治療包含向該患者給予一天口服一次之該藥劑，其量係足以遞送30 mg烏帕替尼游離鹼當量。

【請求項14】

一種烏帕替尼或其固態形式之用途，其係用於製備用於治療患有中度至重度活動性克羅恩氏病的成人患者之藥劑，其中該治療包含：

- (i) 向該患者給予一天口服一次持續12週之該藥劑，其量係足以遞送45 mg烏帕替尼游離鹼當量；且接著
- (ii) 向該患者給予一天口服一次之該藥劑，其量係足以遞送15 mg烏帕替尼游離鹼當量；

從而該患者實現內視鏡反應，且其中內視鏡反應係(i)自基線降低> 50%的克羅恩氏病簡化內視鏡得分（SES-CD），或(ii)對於在基線具有SES-CD為4分之患者，至少2分的降低。

【請求項15】

一種烏帕替尼或其固態形式之用途，其係用於製備用於治療患有中度至重度活動性克羅恩氏病的成人患者之藥劑，其中該治療包含向該患者給予一天口服一次持續12週之該藥劑，其量係足以遞送45 mg烏帕替尼游離鹼當量；

從而該患者在第12週實現內視鏡反應，且其中內視鏡反應係(i)自基線降低> 50%的克羅恩氏病簡化內視鏡得分（SES-CD），或(ii)對於在基線具有SES-CD為4分之患者，至少2分的降低。

【請求項16】

如請求項15之用途，其中該治療進一步包含在患有中度至重度活動性克羅恩氏病的成人患者中維持內視鏡反應，且該治療包含向該患者給予一天口服一次之該藥劑，其量係足以遞送15 mg烏帕替尼游離鹼當量。

【請求項17】

如請求項15之用途，其中該治療進一步包含在患有中度至重度活動性克羅恩氏病的成人患者中維持內視鏡反應，且該治療包含向該患者經口給予該藥劑，其量係足以遞送30 mg烏帕替尼游離鹼當量。

【請求項18】

一種烏帕替尼或其固態形式之用途，其係用於製備用於治療患有中度至重度活動性克羅恩氏病的成人患者之藥劑，其中該治療包含：

(i) 向該患者給予一天口服一次持續12週之該藥劑，其量係足以遞送45 mg烏帕替尼游離鹼當量；且接著

(ii) 向該患者給予一天口服一次之該藥劑，其量係足以遞送30 mg烏帕替尼游離鹼當量；

從而該患者實現臨床緩解，且其中該臨床緩解為平均每日液狀/極軟大便頻率<2.8%且不大於基線，及平均每日腹痛<1.0且不大於基線。

【請求項19】

一種烏帕替尼或其固態形式之用途，其係用於製備用於治療患有中度至重度活動性克羅恩氏病的成人患者之藥劑，其中該治療包含：

(i) 向該患者給予一天口服一次持續12週之該藥劑，其量係足以遞送45 mg烏帕替尼游離鹼當量；且接著

(ii) 向該患者給予一天口服一次之該藥劑，其量係足以遞送30 mg烏帕替尼游離鹼當量；

從而該患者實現臨床反應，且其中臨床反應係(i)平均每日液狀/極軟大便頻率得分自基線減少>30%且平均每日腹痛得分減少不大於基線，或(ii)平均每日腹痛得分自基線減少>30%且平均每日液狀/極軟大便頻率得分不大於基線。

【請求項20】

一種烏帕替尼或其固態形式之用途，其係用於製備用於治療患有中度至重度活動性克羅恩氏病的成人患者之藥劑，其中該治療包含：

(i) 向該患者給予一天口服一次持續12週之該藥劑，其量係足以遞送45 mg烏帕替尼游離鹼當量；且接著

(ii) 向該患者給予一天口服一次之該藥劑，其量係足以遞送30 mg烏帕替尼游離鹼當量；

從而該患者實現內視鏡緩解，且其中內視鏡緩解係<4分之克羅恩氏病簡化內視鏡得分（SES-CD）且與基線相比在SES-CD得分中至少兩分之減少，

並且在用於計算該SES-CD得分的任何變數中沒有分項得分 > 1 ，該變數係選自由潰瘍的大小、潰瘍表面、受影響的表面及存在變窄所組成之群。

【請求項21】

一種烏帕替尼或其固態形式之用途，其係用於製備用於治療患有中度至重度活動性克羅恩氏病的成人患者之藥劑，其中該治療包含：

- (i) 向該患者給予一天口服一次持續12週之該藥劑，其量係足以遞送45 mg烏帕替尼游離鹼當量；且接著
- (ii) 向該患者給予一天口服一次之該藥劑，其量係足以遞送30 mg烏帕替尼游離鹼當量；

從而該患者實現內視鏡反應，且其中內視鏡反應為(i)在克羅恩氏病簡化內視鏡得分（SES-CD）中自基線降低 $> 50\%$ ，或(ii)對於在基線具有4分之SES-CD之患者，至少2分的降低。

【請求項22】

一種烏帕替尼或其固態形式之用途，其係用於製備用於治療患有中度至重度活動性克羅恩氏病的成人患者之藥劑，其中該治療包含：

- (i) 向該患者給予一天口服一次持續12週之該藥劑，其量係足以遞送45 mg烏帕替尼游離鹼當量；且接著
- (ii) 向該患者給予一天口服一次之該藥劑，其量係足以遞送15 mg烏帕替尼游離鹼當量；

從而該患者實現臨床緩解及內視鏡反應，且其中臨床緩解係平均每日液狀/極軟大便頻率 < 2.8 且不大於基線，及平均每日腹痛得分 < 1.0 且不大於基線，且內視鏡反應為(i)在克羅恩氏病簡化內視鏡得分（SES-CD）中自基線降低 $> 50\%$ ，或(ii)對於在基線具有4分之SES-CD之患者，至少2分的降低。

【請求項23】

一種烏帕替尼或其固態形式之用途，其係用於製備用於治療患有中度至重度活動性克羅恩氏病的成人患者之藥劑，其中該治療包含：

- (i) 向該患者給予一天口服一次持續12週之該藥劑，其量係足以遞送45 mg烏帕替尼游離鹼當量；且接著
- (ii) 向該患者給予一天口服一次之該藥劑，其量係足以遞送30 mg烏帕替尼游離鹼當量；

從而該患者實現臨床緩解及內視鏡反應，且其中臨床緩解係平均每日液狀/極軟大便頻率 < 2.8 且不大於基線，及平均每日腹痛得分 < 1.0 且不大於基線，且內視鏡反應為(i)在克羅恩氏病簡化內視鏡得分（SES-CD）中自基線降低 $> 50\%$ ，或(ii)對於在基線具有4分之SES-CD之患者，至少2分的降低。

【請求項24】

一種烏帕替尼或其固態形式之用途，其係用於製備用於治療患有中度至重度活動性克羅恩氏病的成人患者之藥劑，且該治療包括向該患者給予一天口服一次持續12週之藥劑，其量係足以遞送45 mg烏帕替尼游離鹼當量；

從而該患者在第12週實現臨床緩解及內視鏡反應，且其中臨床緩解係平均每日液狀/極軟大便頻率 < 2.8 且不大於基線，及平均每日腹痛得分 < 1.0 且不大於基線，且內視鏡反應為(i)在克羅恩氏病簡化內視鏡得分（SES-CD）中自基線降低 $> 50\%$ ，或(ii)對於在基線具有4分之SES-CD之患者，至少2分的降低。

【請求項25】

如請求項24之用途，其中該治療進一步包含在患有中度至重度活動性克羅恩氏病的成人患者中維持臨床緩解及內視鏡反應，且該治療包含向該患者給予一天口服一次之藥劑，其量係足以遞送15 mg烏帕替尼游離鹼當量。

【請求項26】

如請求項24之用途，其中該治療進一步包含在患有中度至重度活動性克羅恩氏病的成人患者中維持臨床緩解及內視鏡反應，且該治療包含向該患者給予一天口服一次之藥劑，其量係足以遞送30 mg烏帕替尼游離鹼當量。

【請求項27】

如請求項1、2、5、7、10、11、14、15及18至24中任一項之用途，其中患者對皮質類固醇、免疫調節劑或生物療法具有不充分反應或不耐受。

【發明圖式】

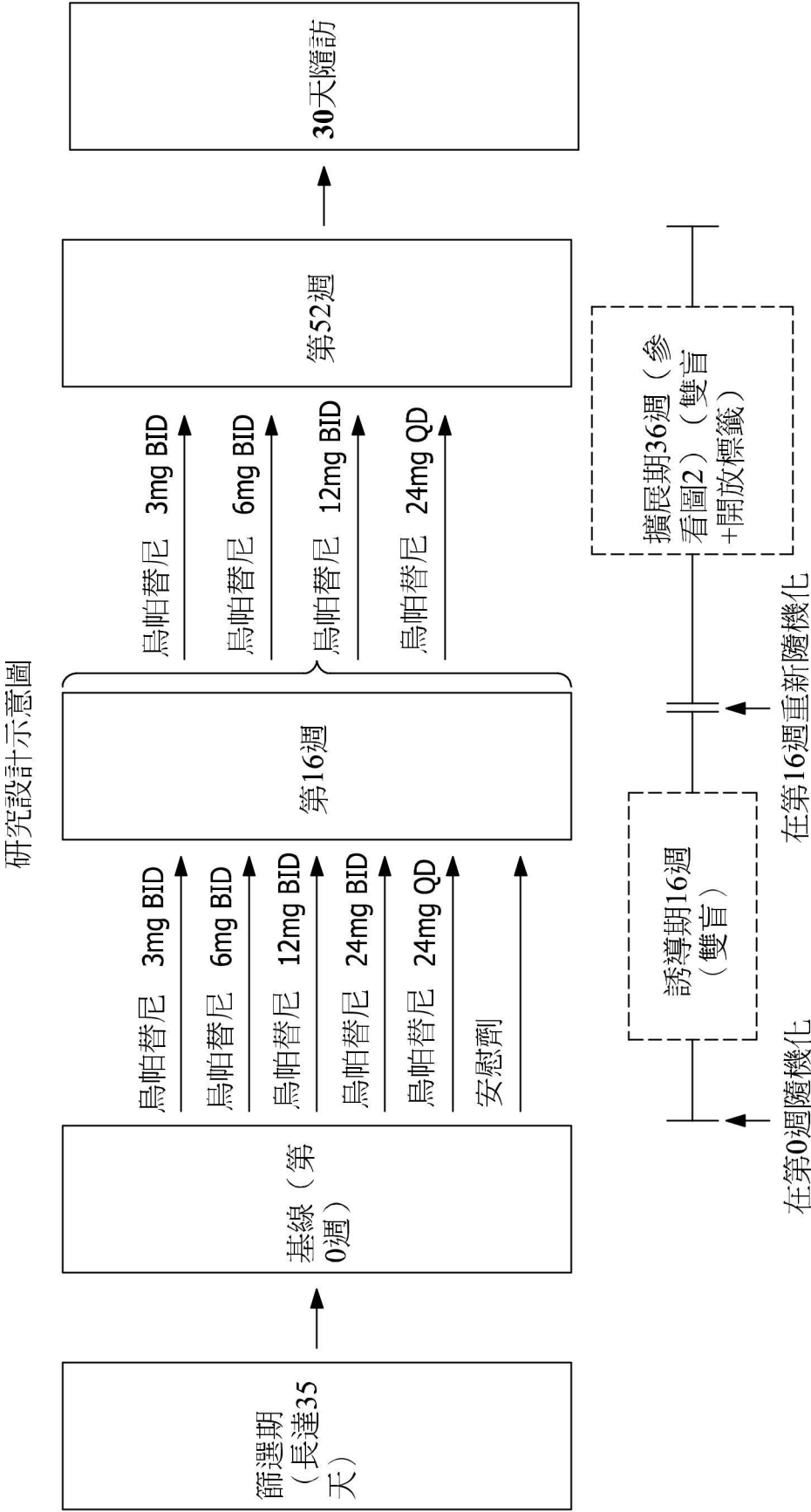
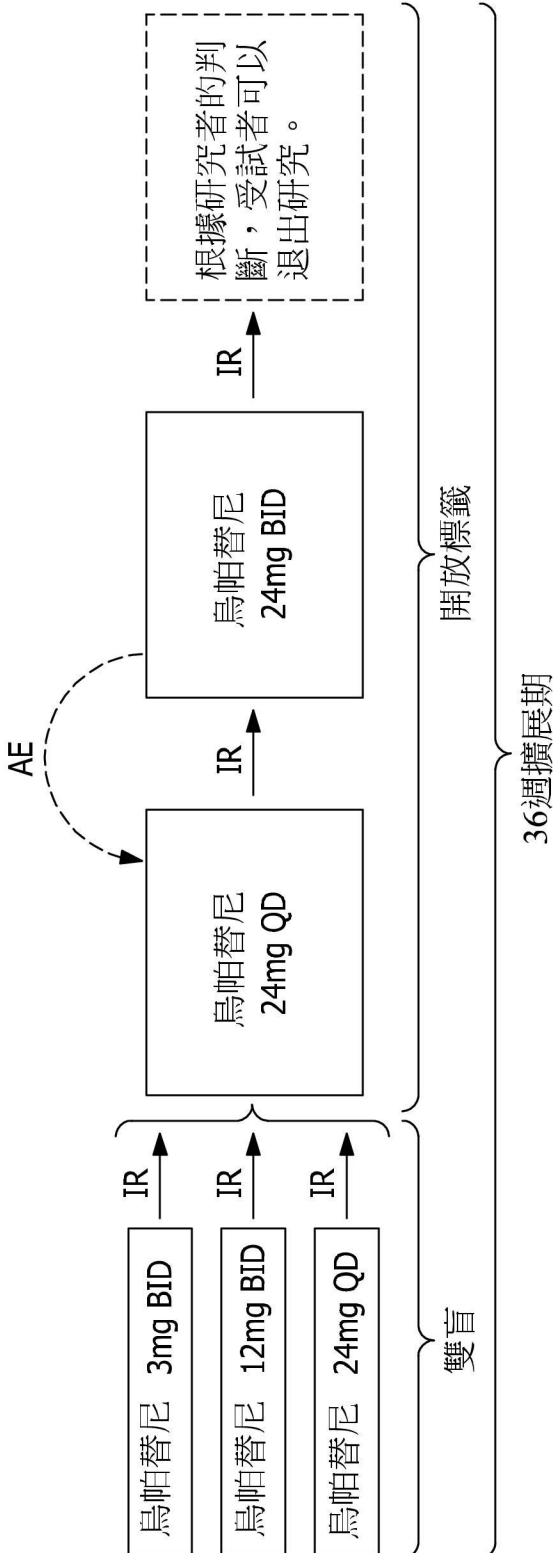


圖1

圖示意設計在擴展期間沒有充分響應的患者們的開放標籤擴展選項的研究



IR: 不充分響應

2
[H]

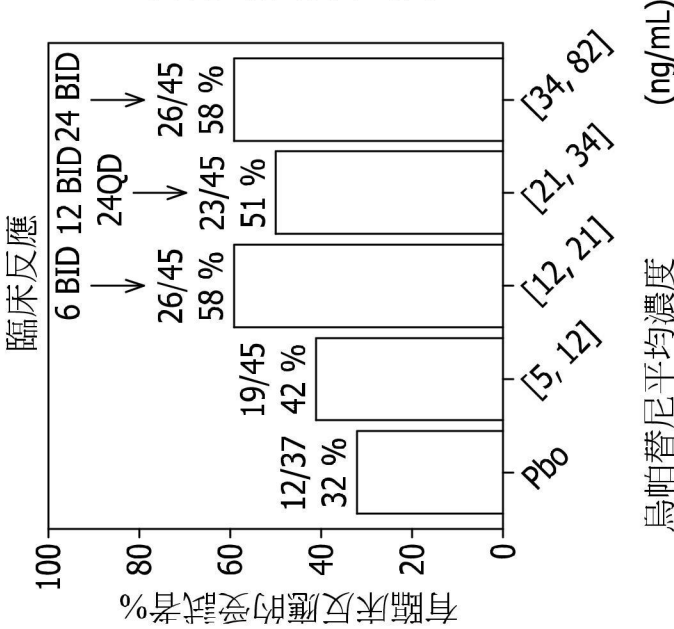


圖3A

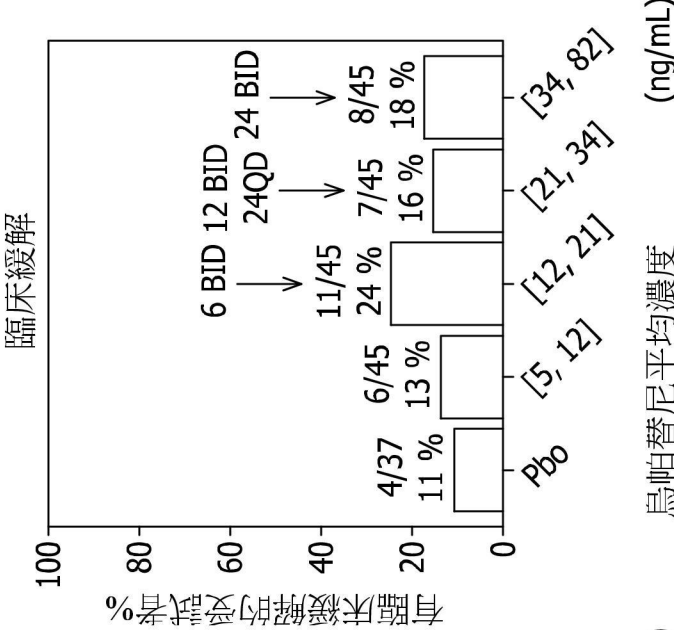


圖3B

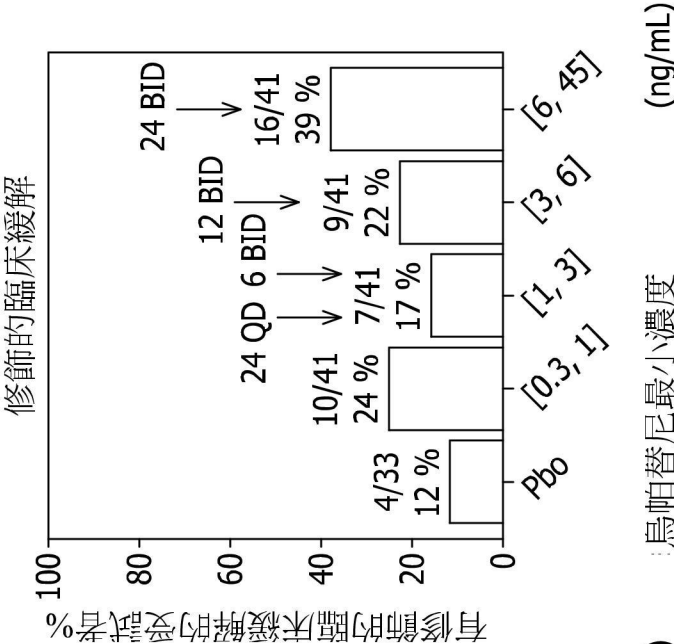


圖3C

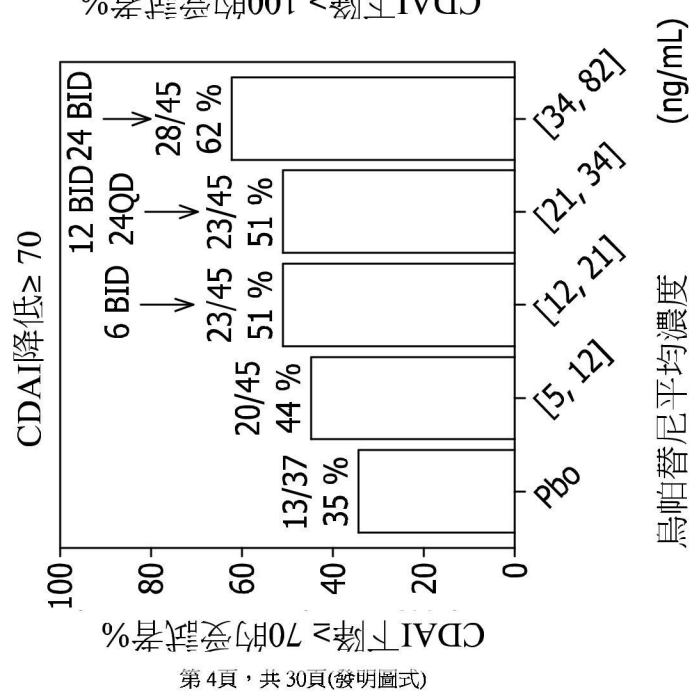


圖3D

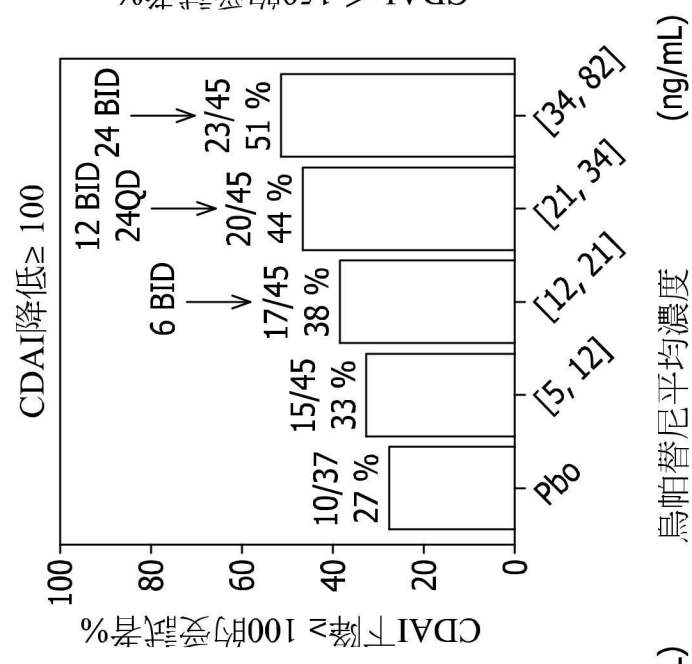


圖3E

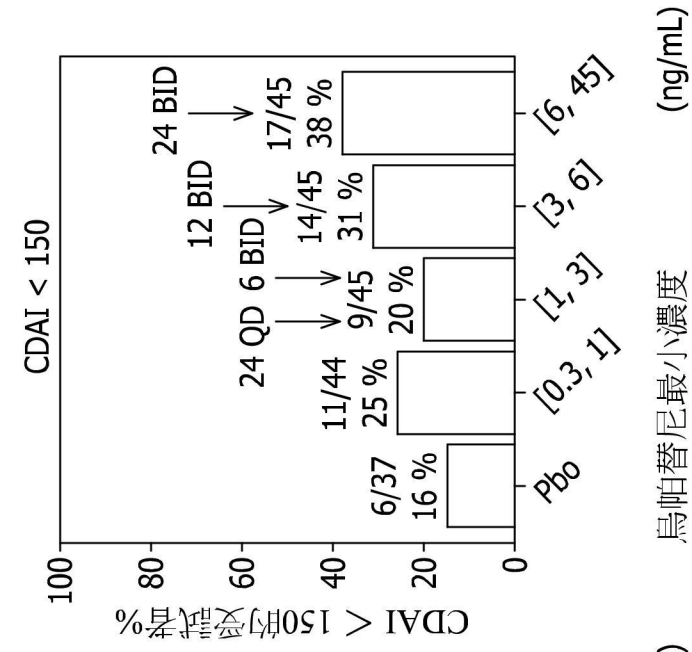


圖3F

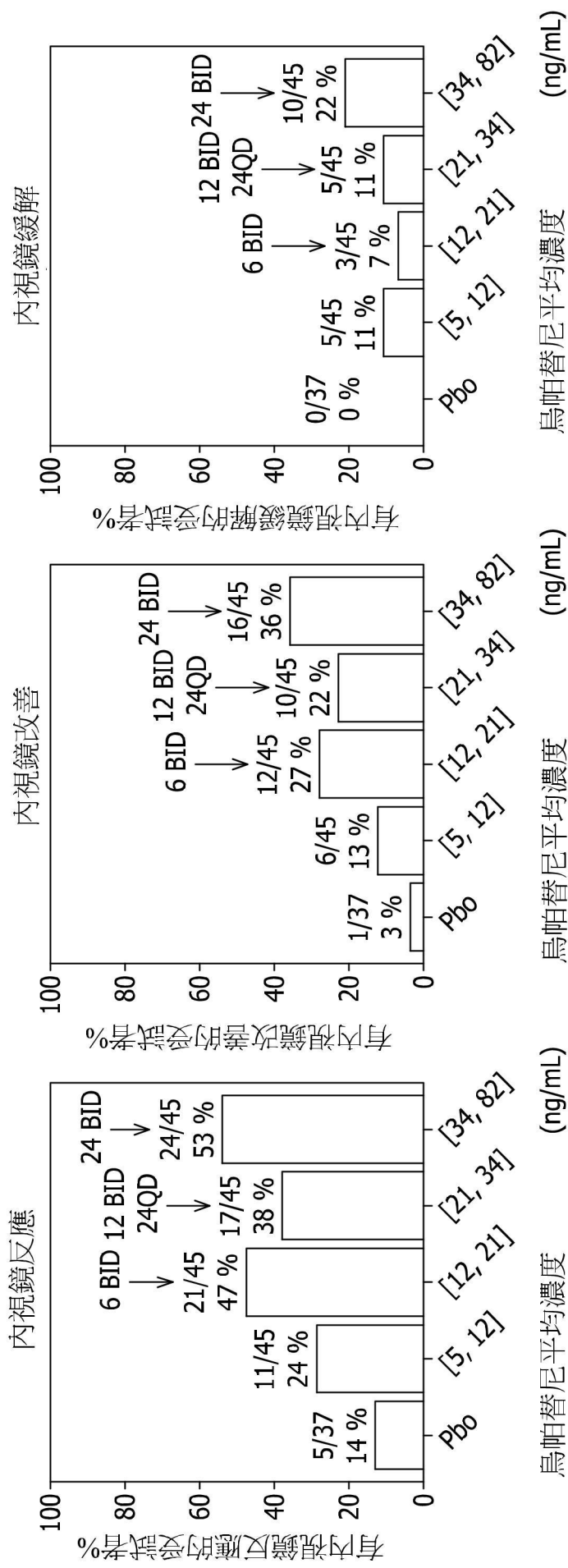


圖3G

圖3H

圖3I

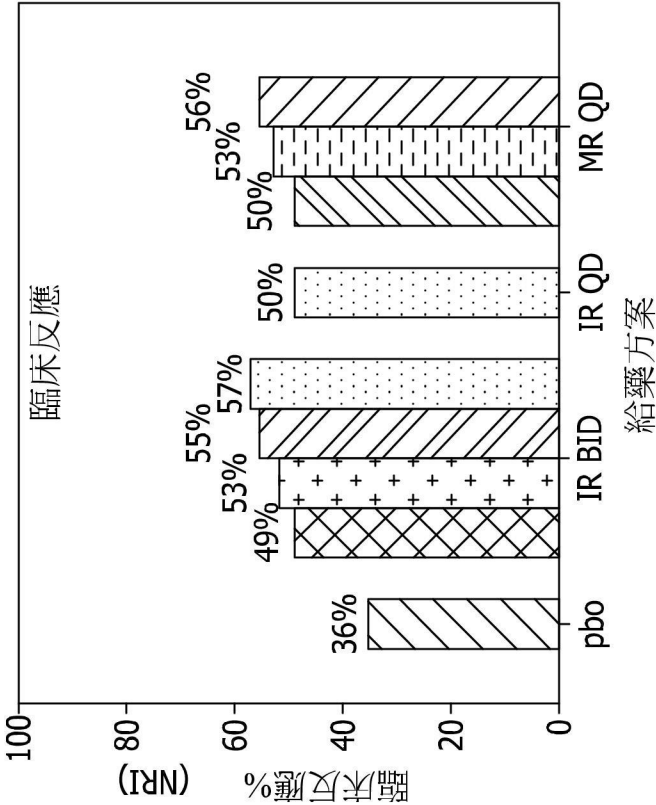
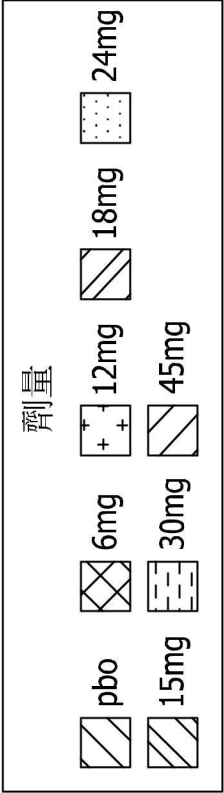


圖4A

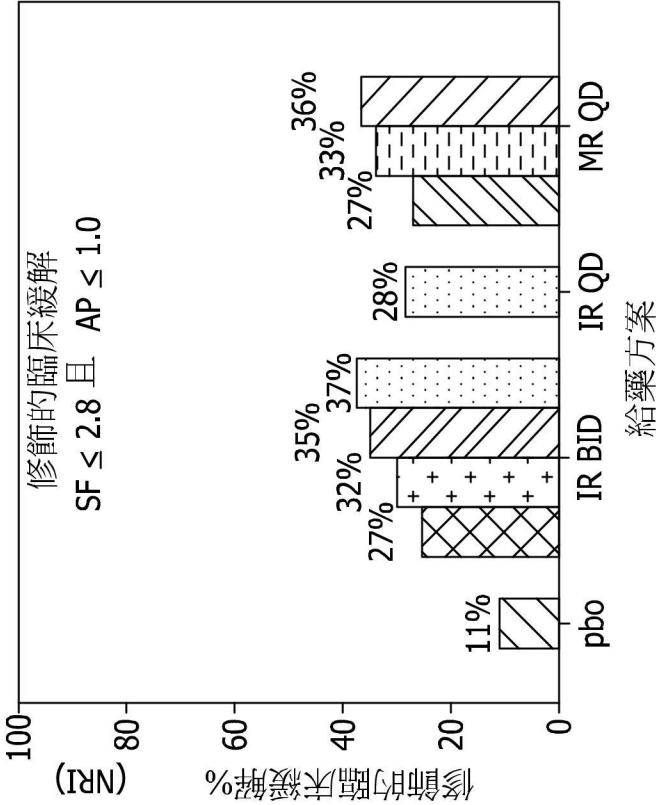


圖4B

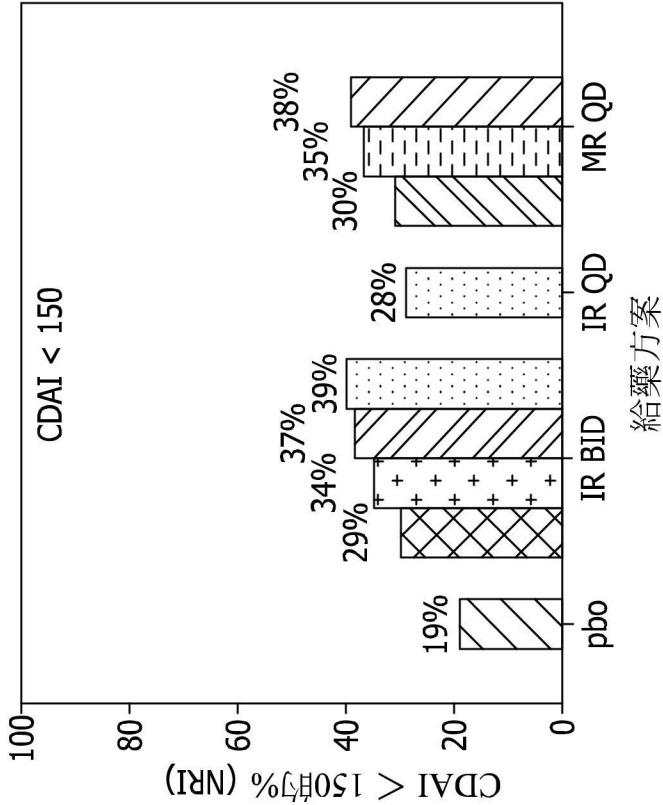
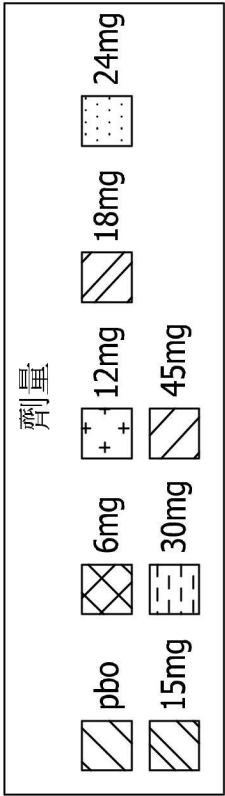


圖4C

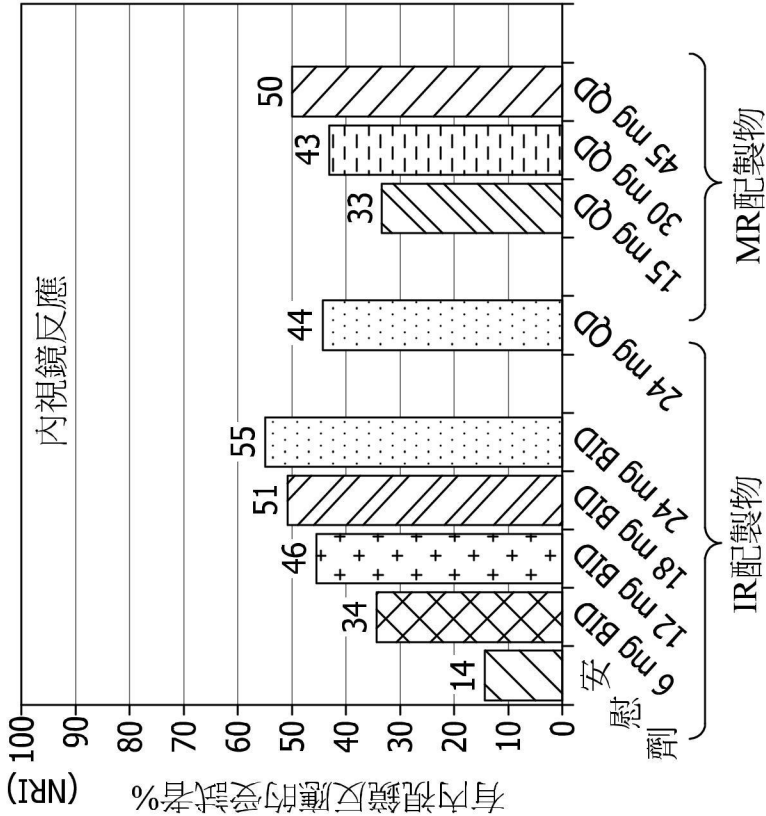


圖4D

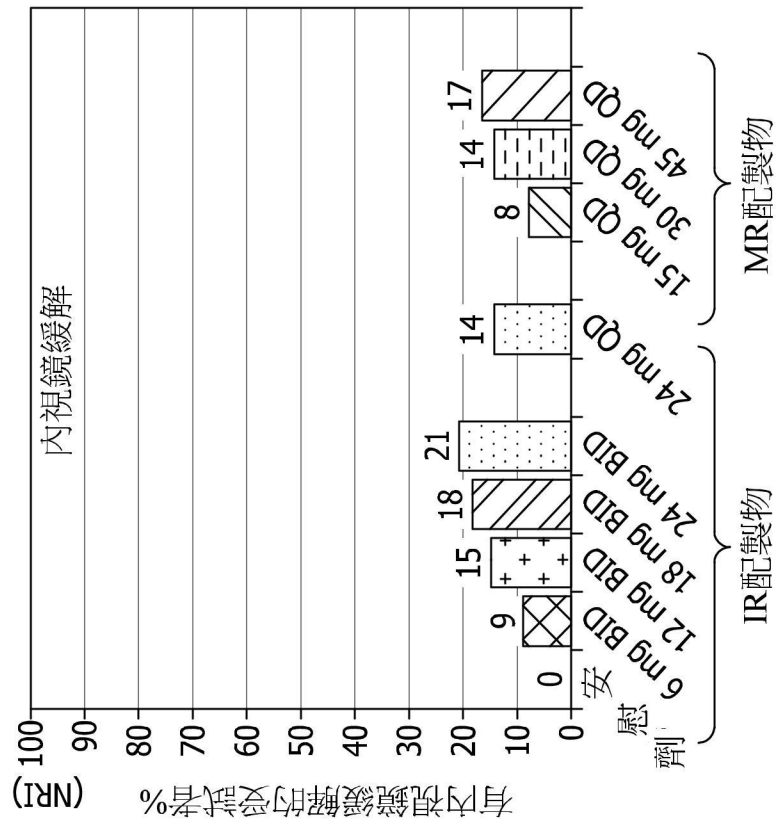


圖 4F

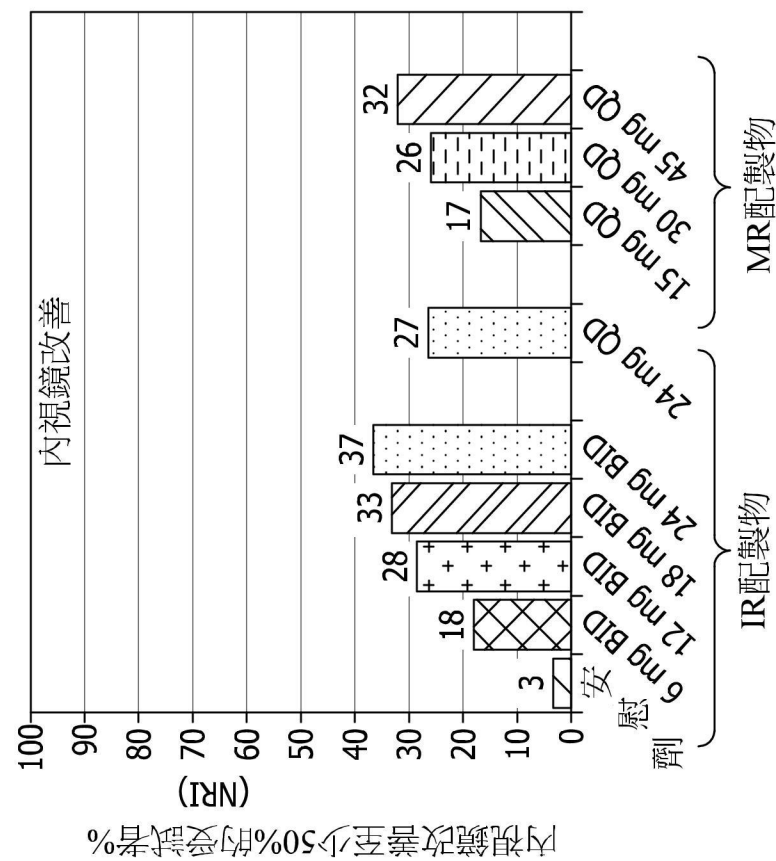


圖 4E

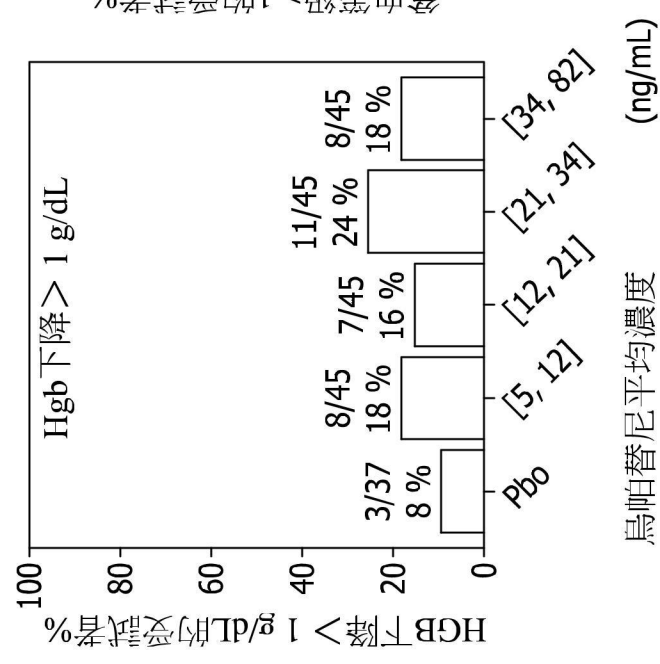


圖5A

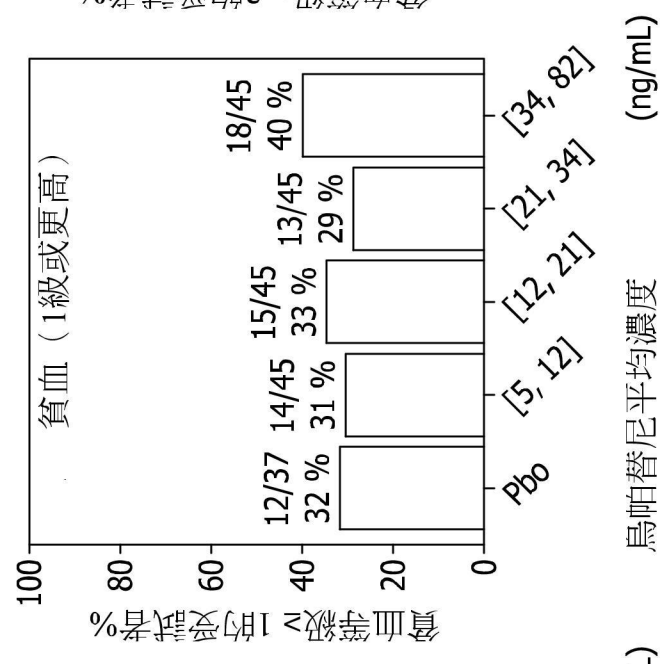


圖5B

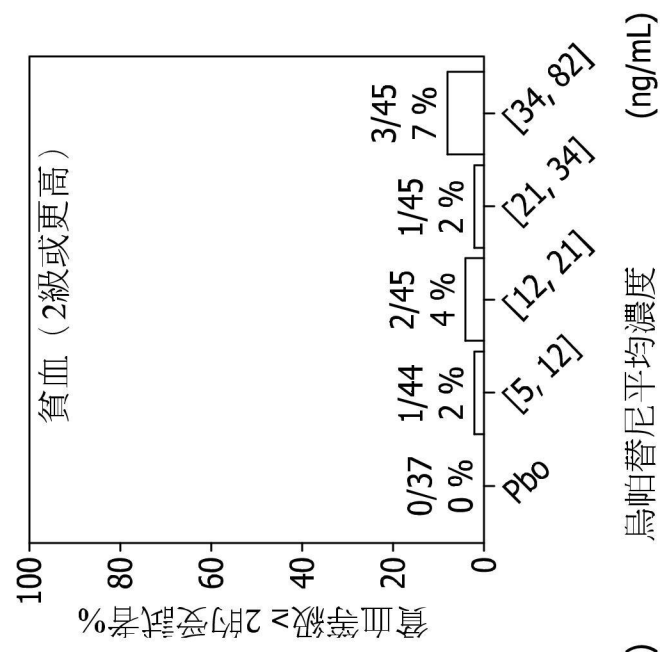


圖5C

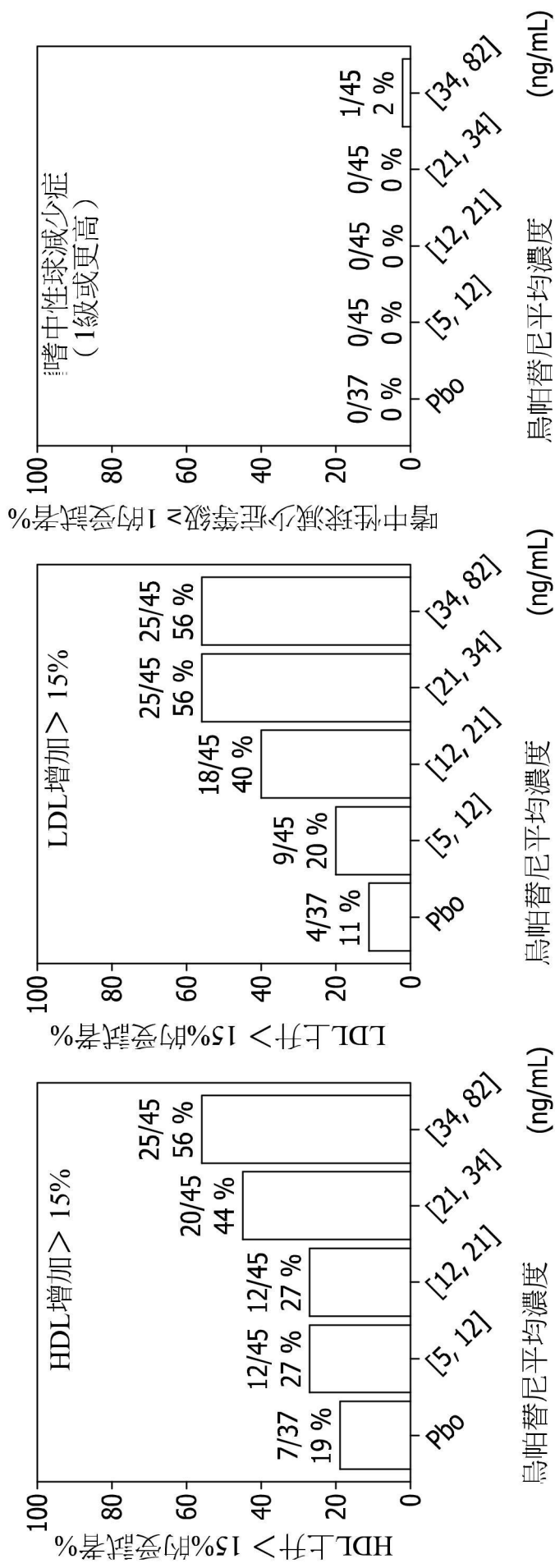


圖 5D

圖 5E

圖 5F

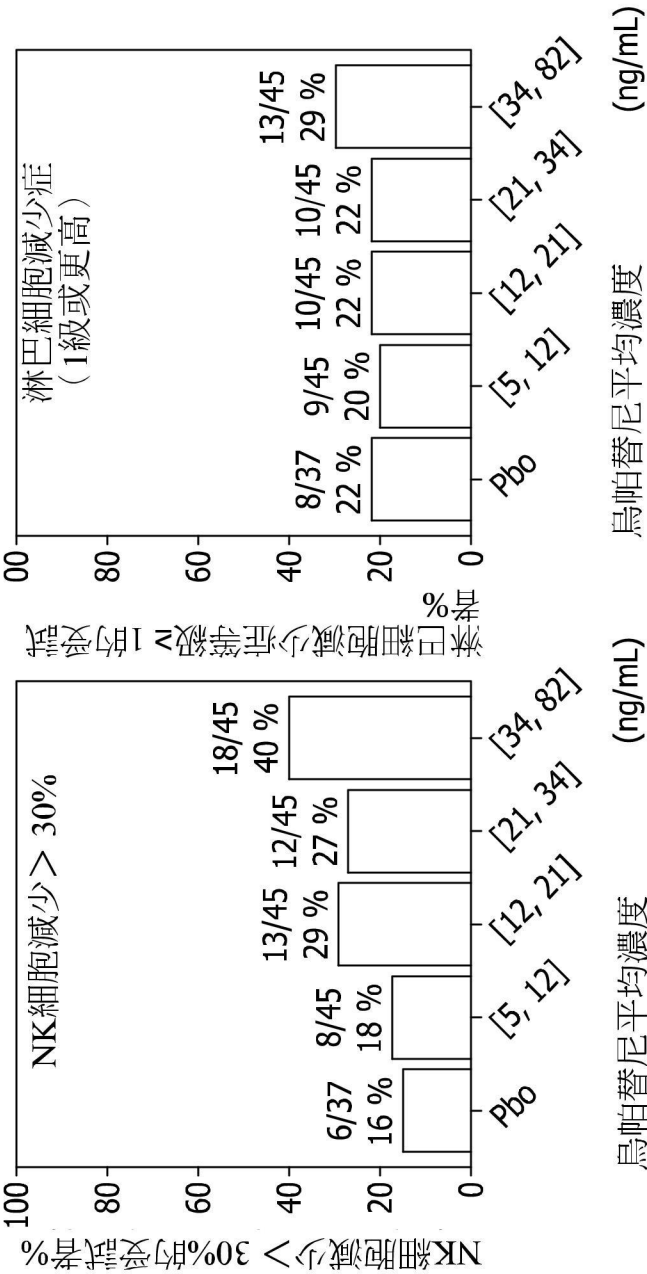


圖5G

圖5H

在誘導期間類固醇使用和漸減的功效

服用基線類固醇且經歷強制性漸減的受試者，第12週

沒有服用基線類固醇的受試者，第12週

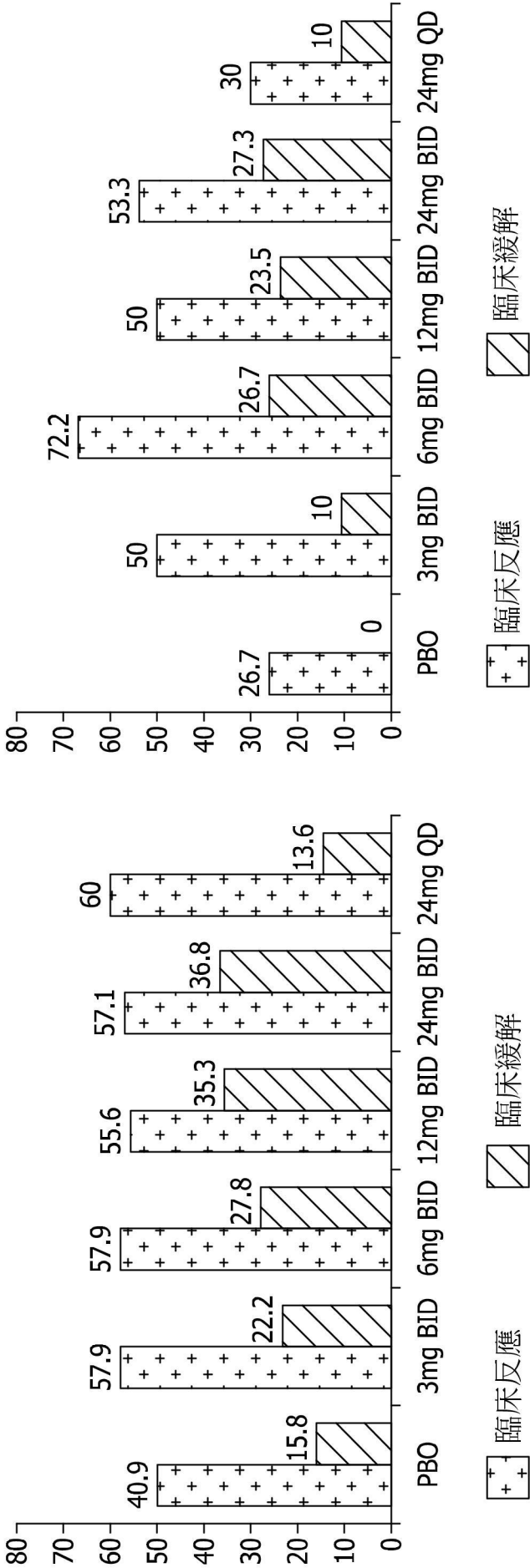


圖6A

圖6B

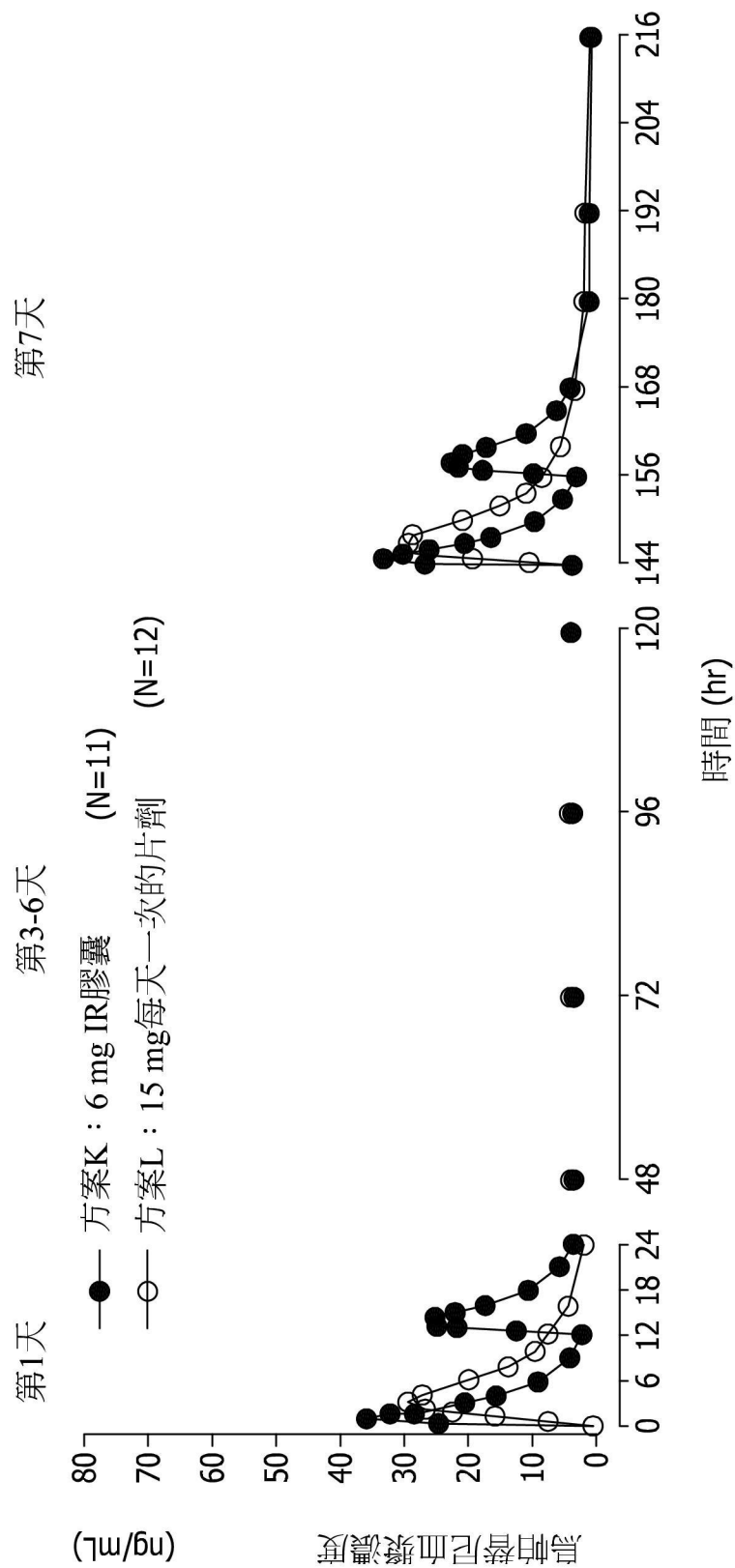


圖 7

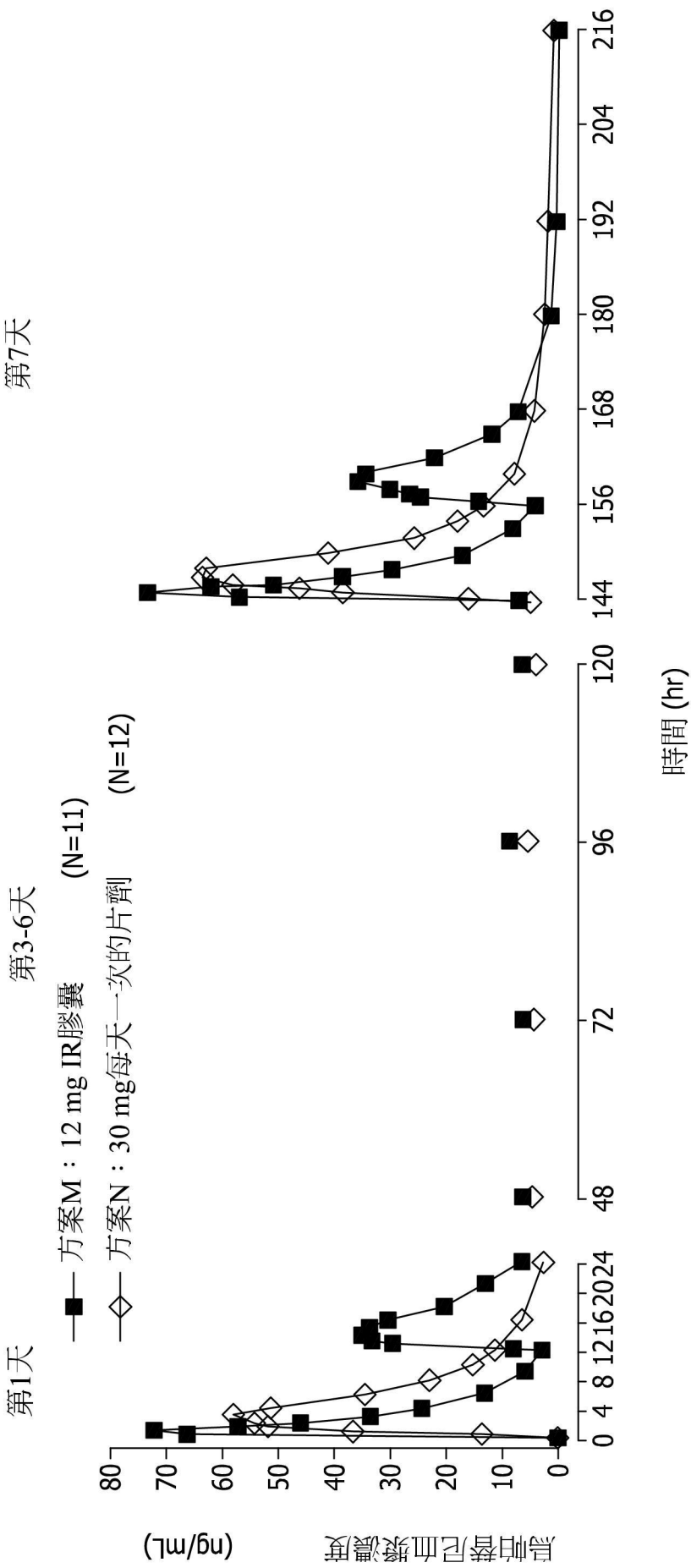


圖8

難治性患者群體的差異化功效

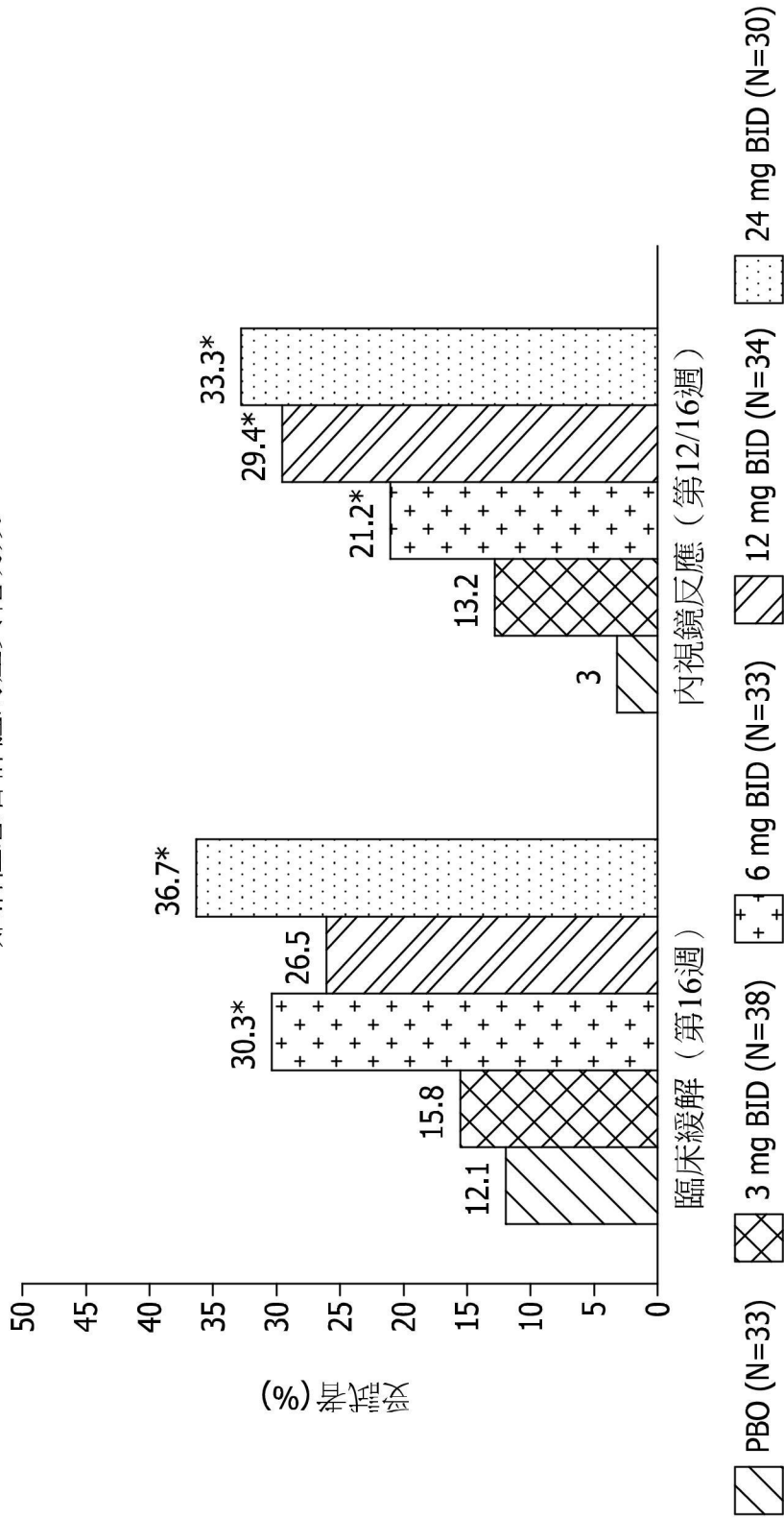
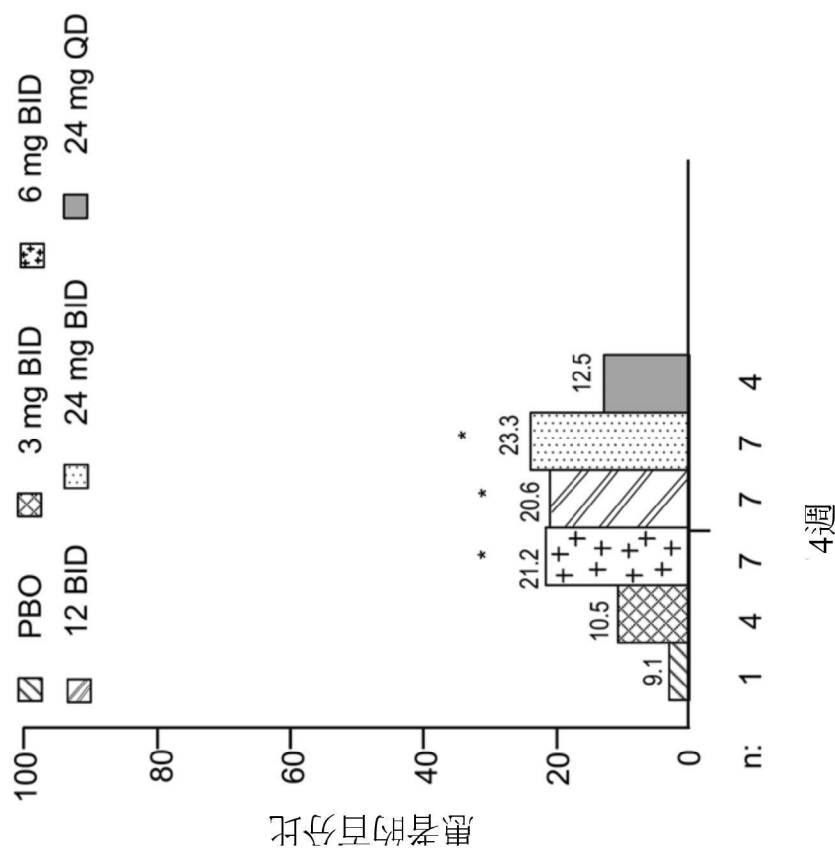


圖9



* 在≤ 0.05水平時具有統計顯著性

圖10B

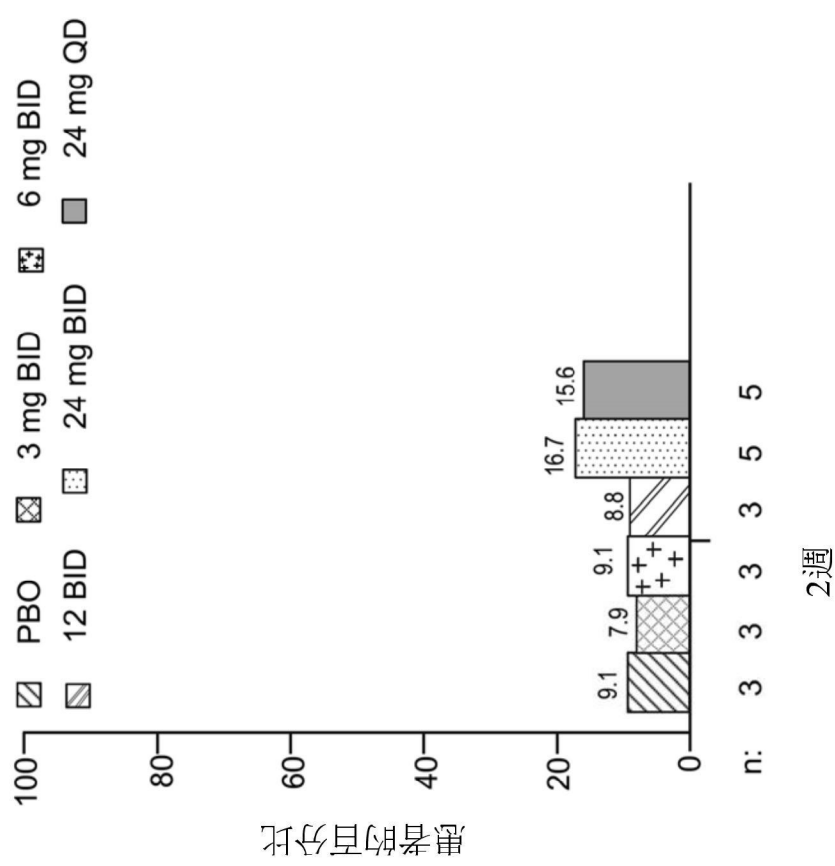
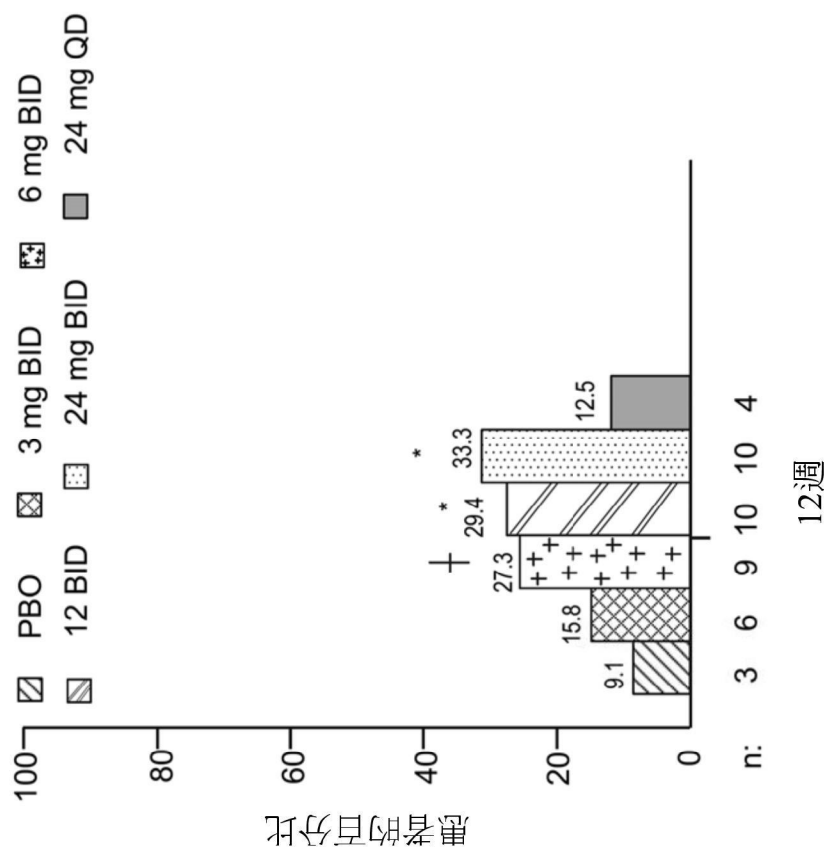
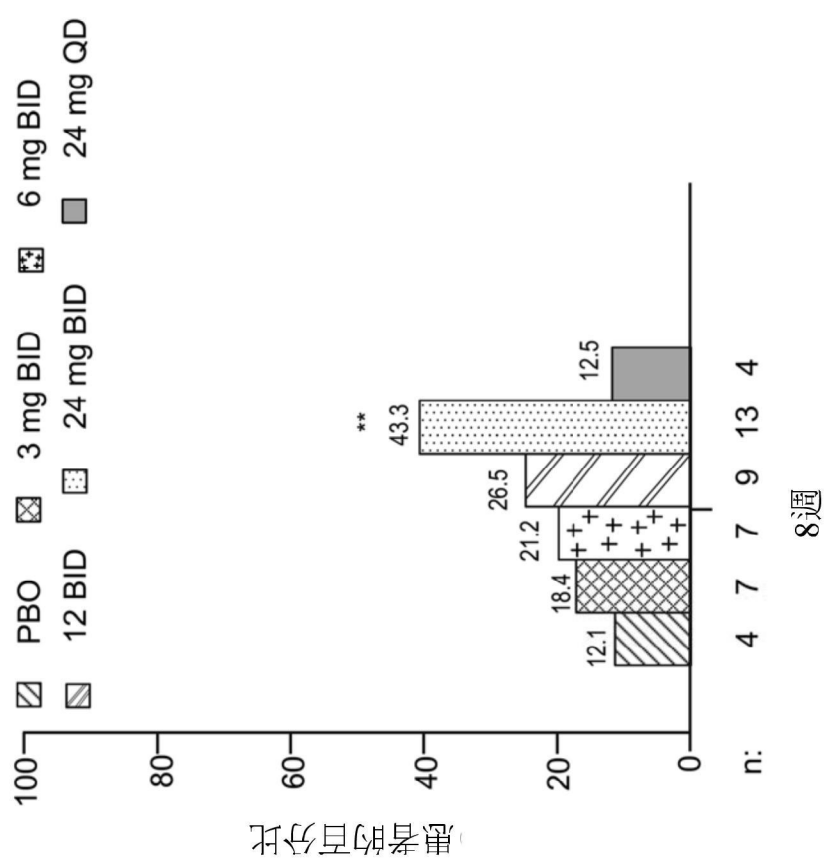


圖10A



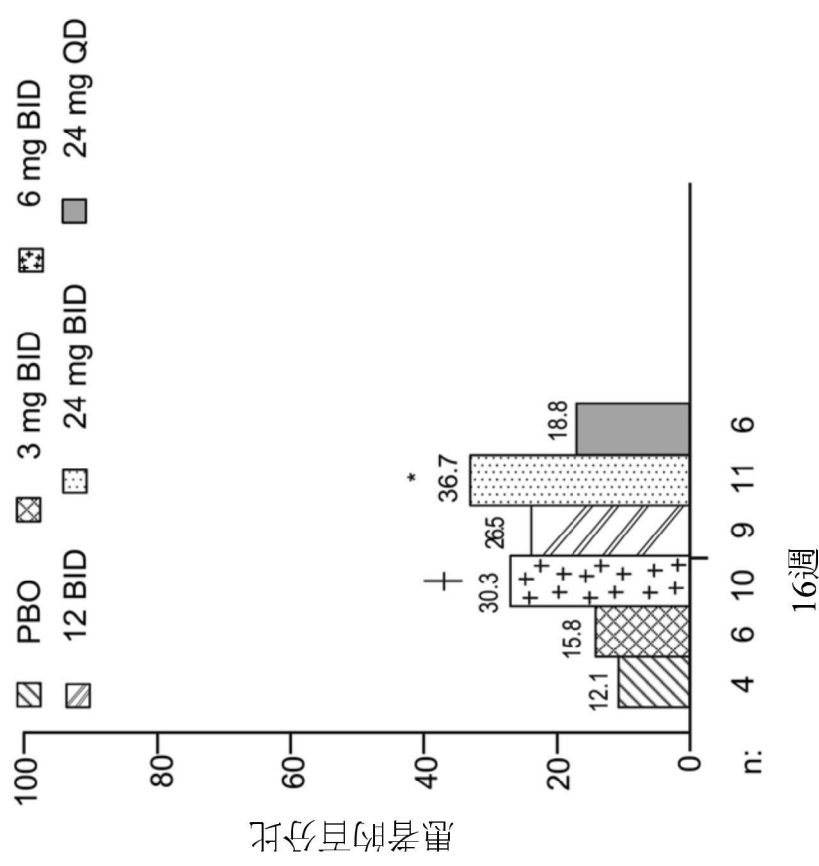
*, † 在 ≤ 0.05 和 ≤ 0.1 水平時具有統計顯著性

圖 10D



** 在 ≤ 0.01 水平時具有統計顯著性

圖 10C



*, †在≤ 0.05和≤0.1水平時具有統計顯著性

圖10E

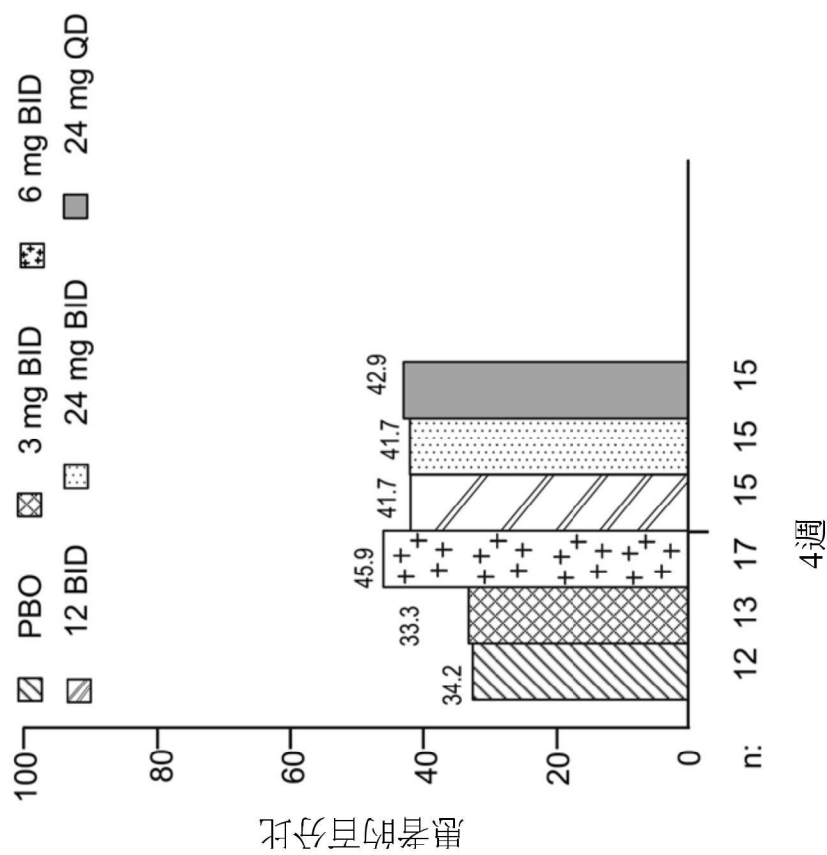


圖 11B

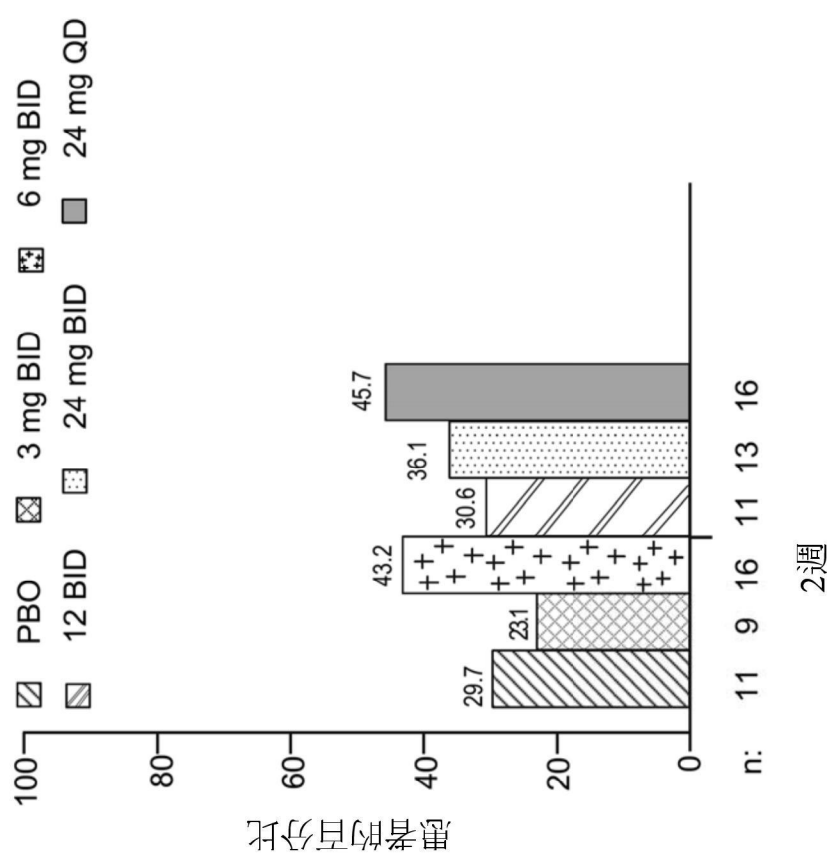
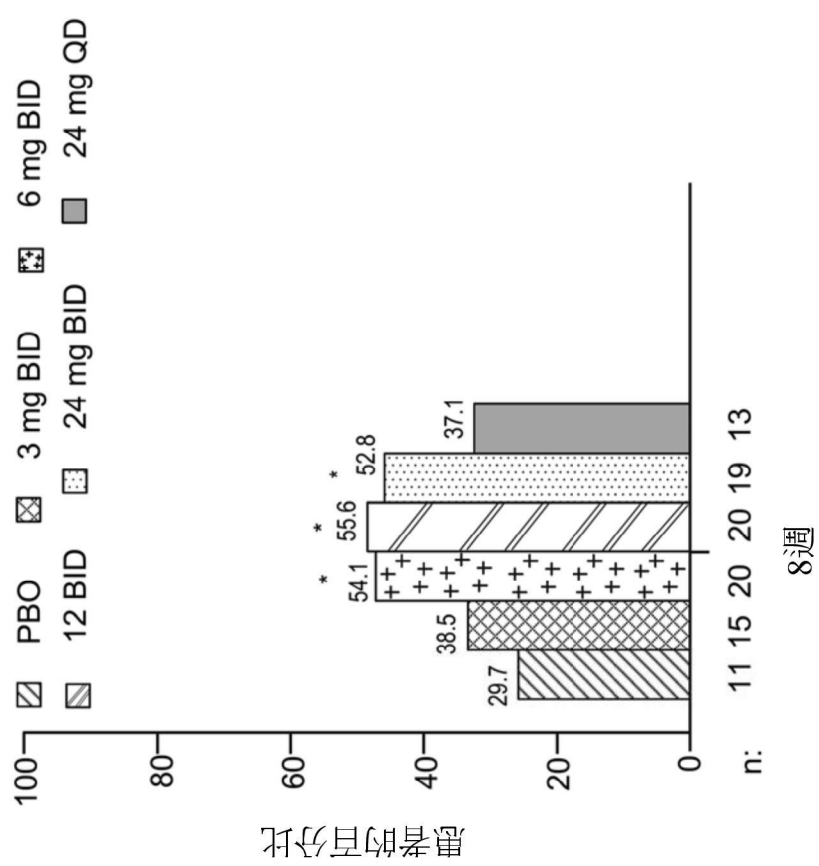
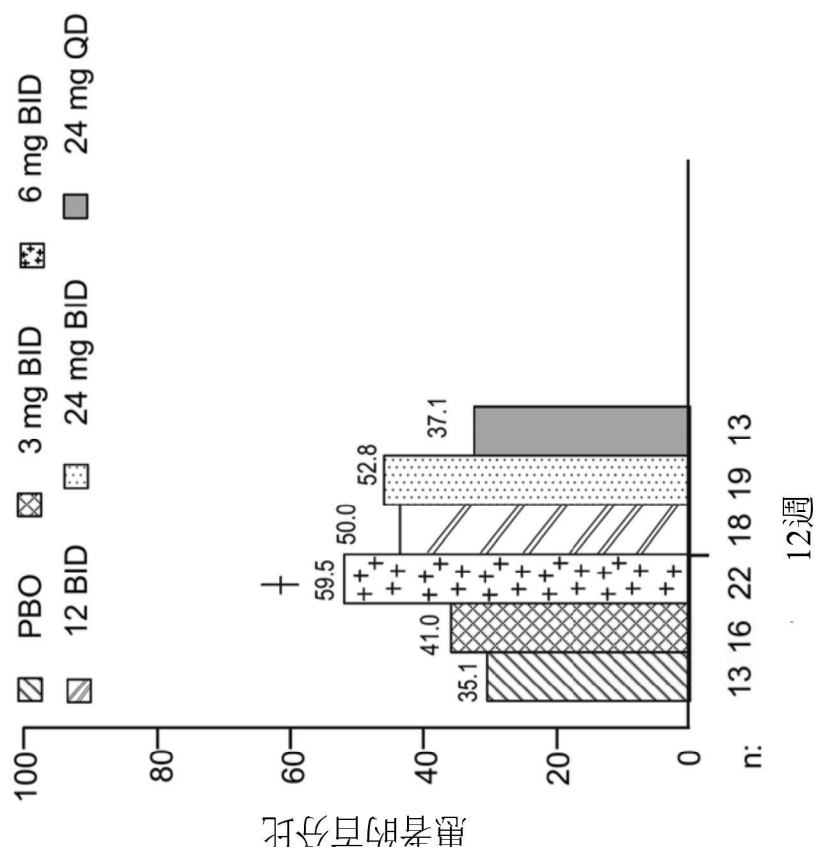


圖 11A



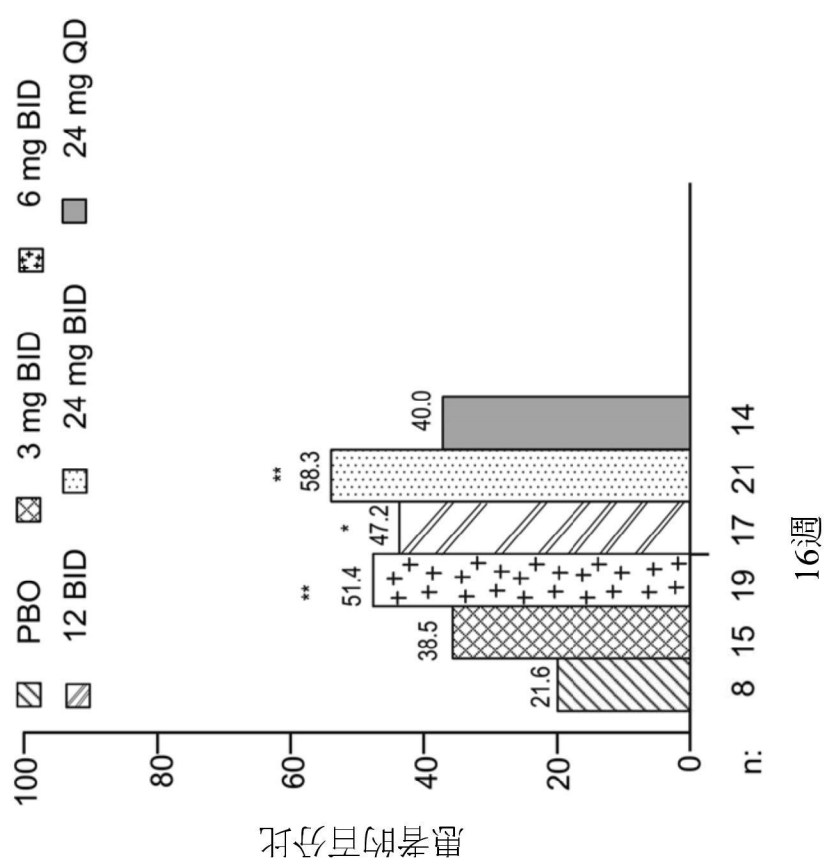
* 在≤ 0.05水平時具有統計顯著性

圖11C



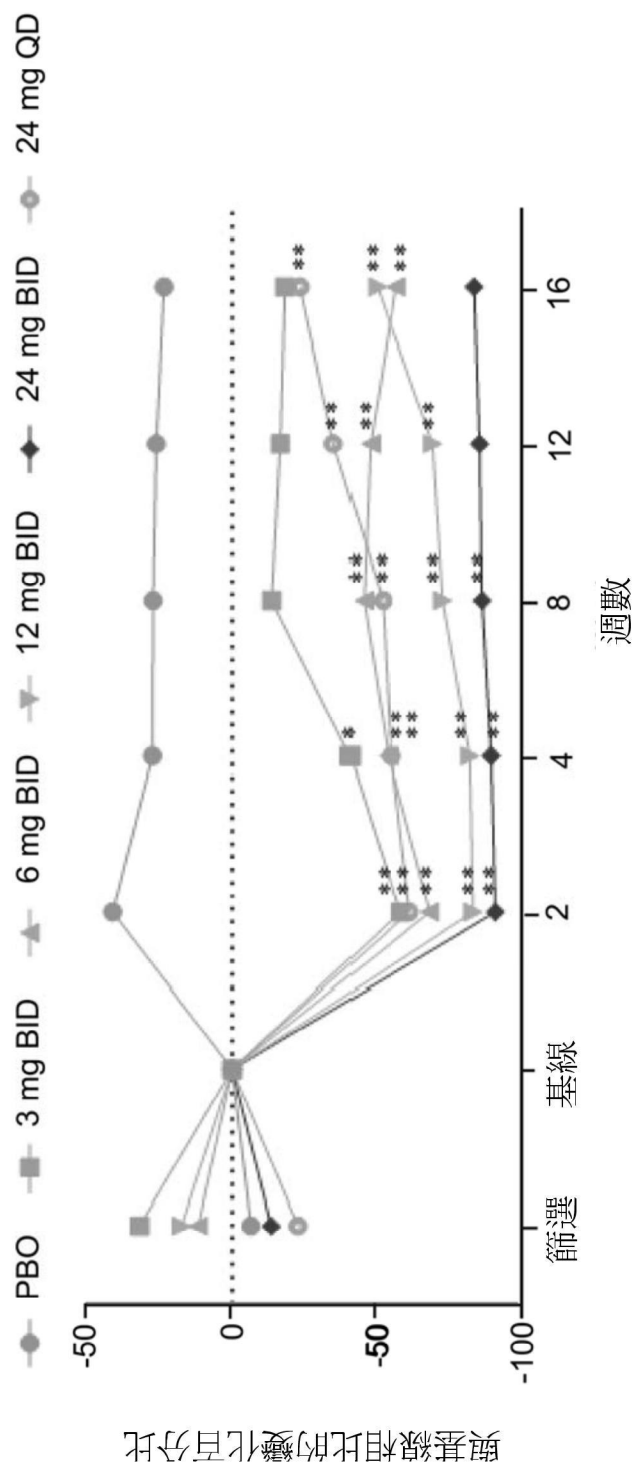
† 在≤ 0.1水平時具有統計顯著性

圖11D



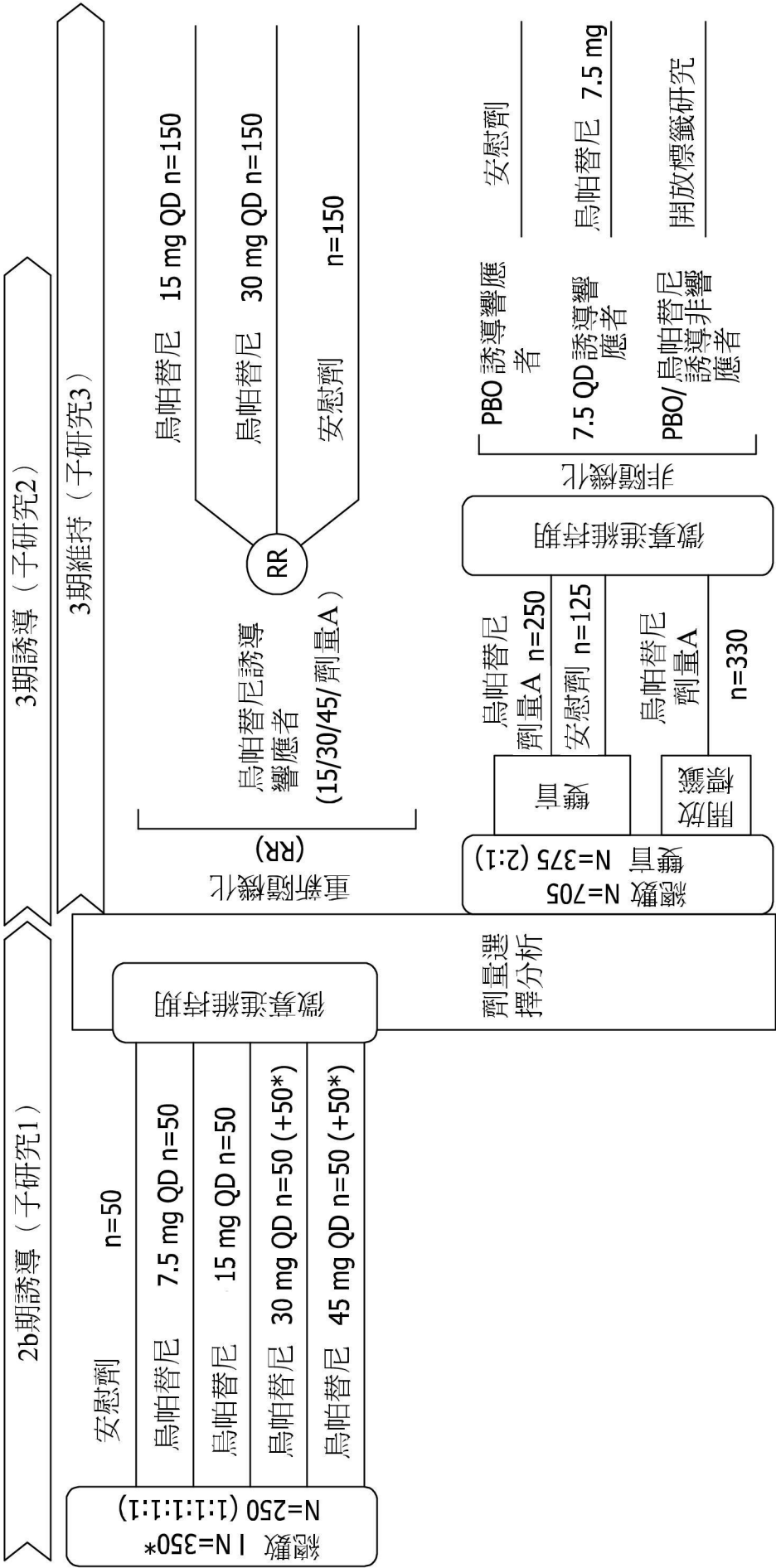
**, * 在 ≤ 0.01 和 ≤ 0.05 水平時具有統計顯著性

圖 11E



*, **, 在 ≤ 0.05 和 ≤ 0.01 水平時具有統計顯著性

圖12



PBO = 安慰劑; QD = 每天一次; RR = 重新隨機化

圖13

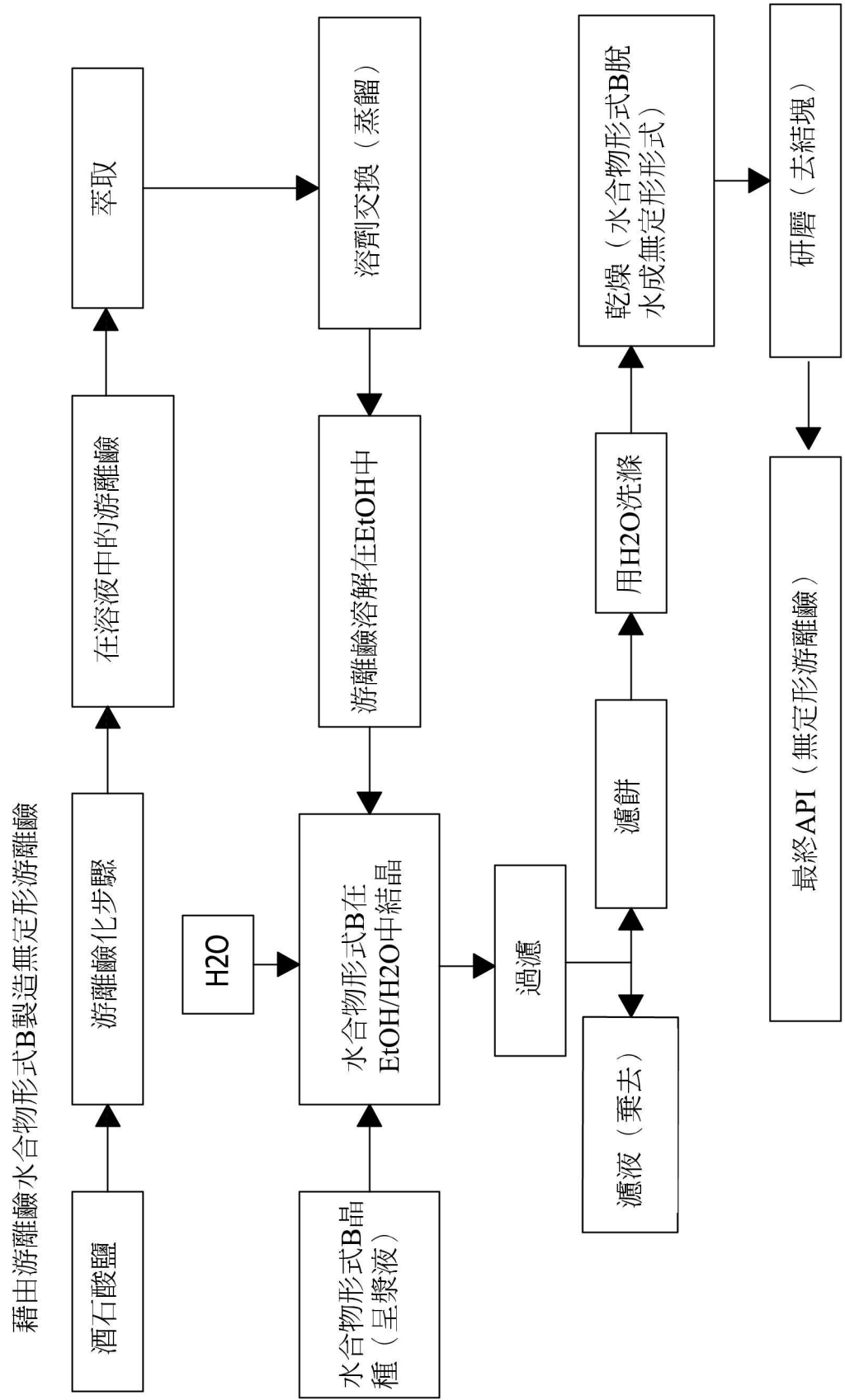


圖 14

製造游離鹼水合物形式C（半水合物）

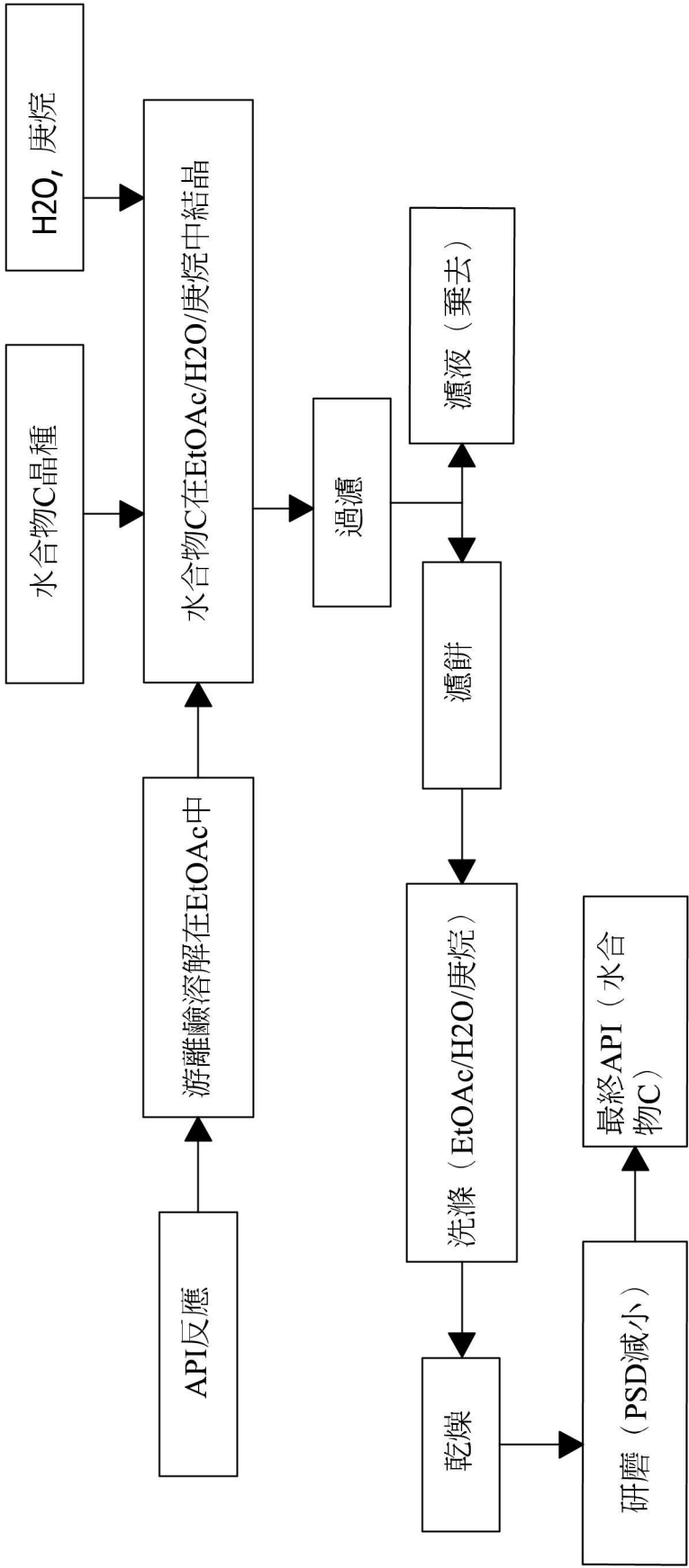


圖15

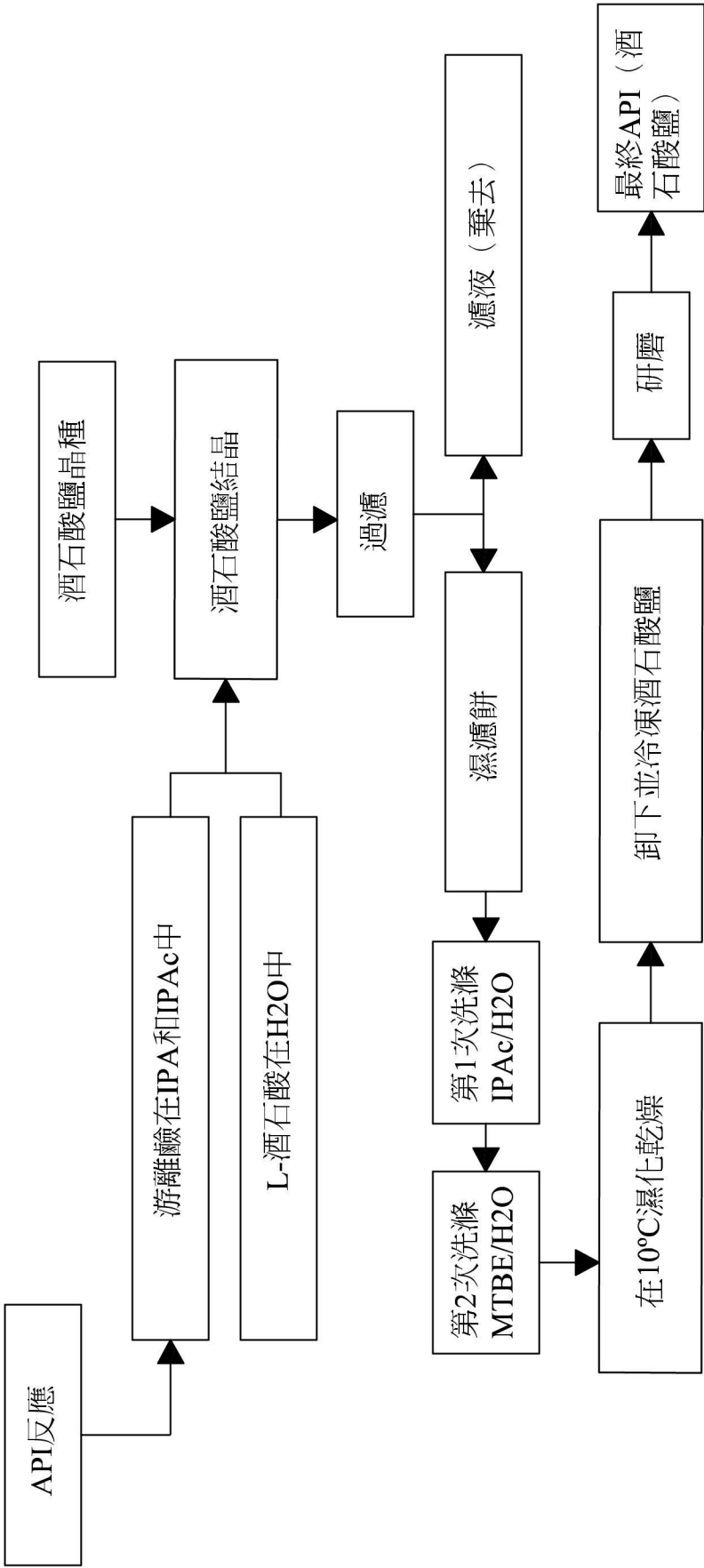


圖16

PXRD: 無定形游離鹼 (藉由沉澱)

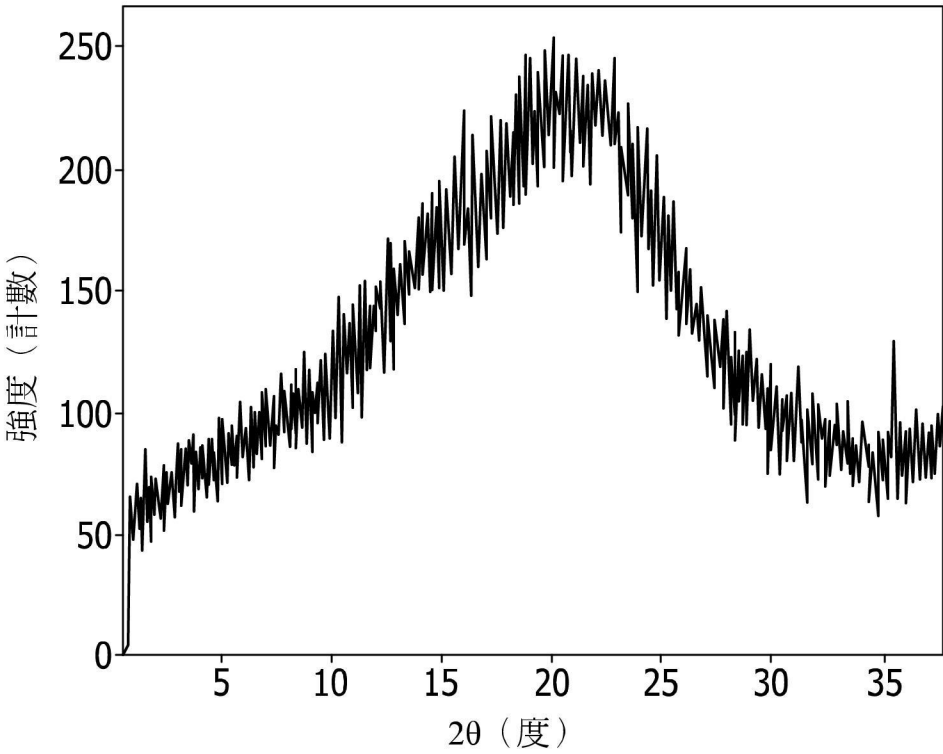


圖17A

PXRD: 無定形游離鹼 (藉由水合)

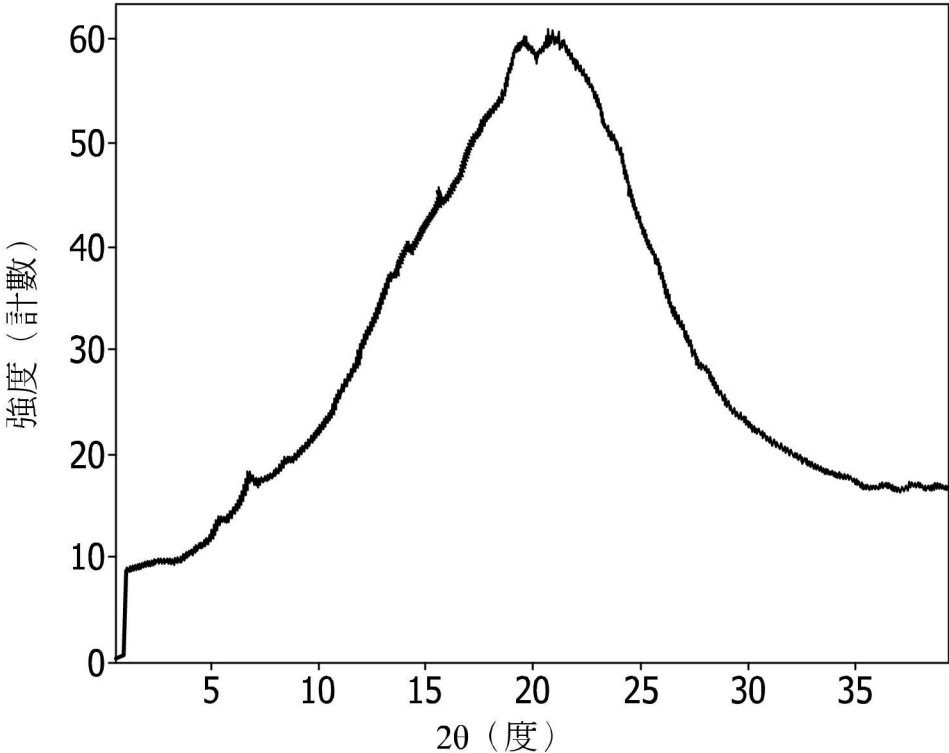


圖17B

PXRD: 游離鹼溶劑化物形式A（乙酸異丙酯/水溶劑化物）

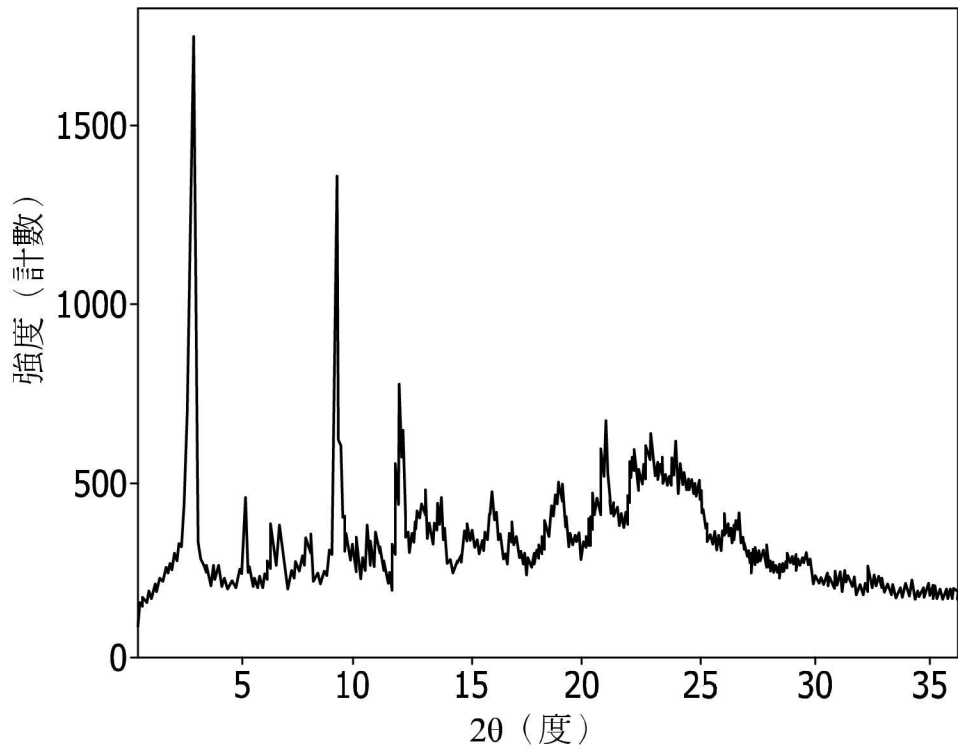


圖18

PXRD: 游離鹼水合物形式B

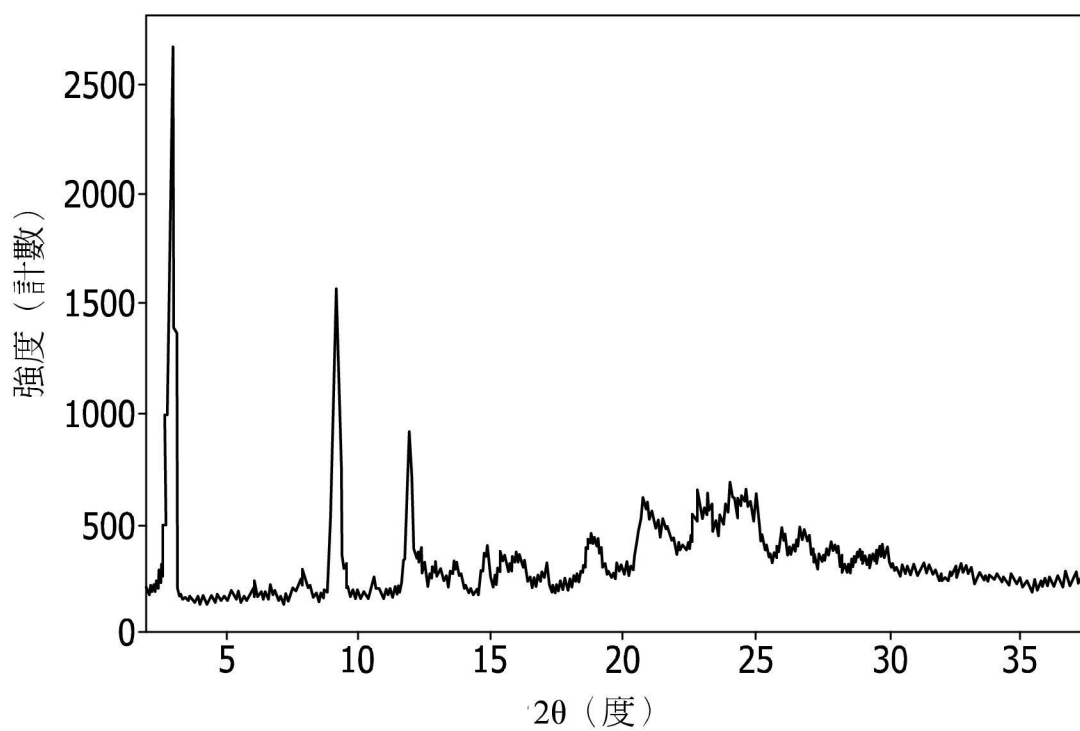


圖19

PXRD: 游離鹼水合物形式C

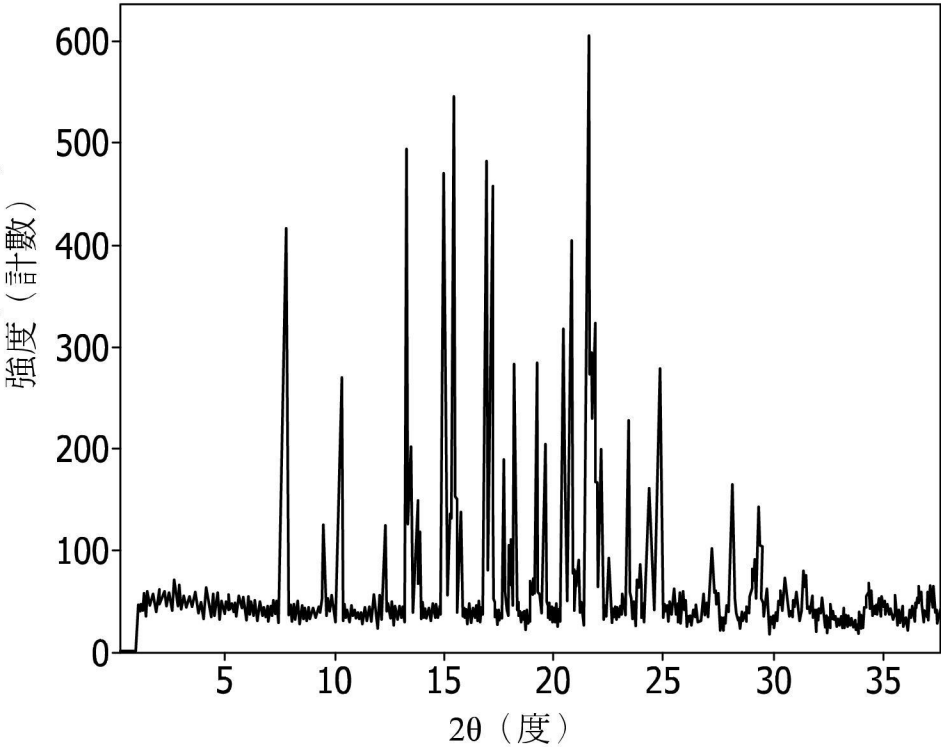


圖20

PXRD: 酒石酸鹽水合物

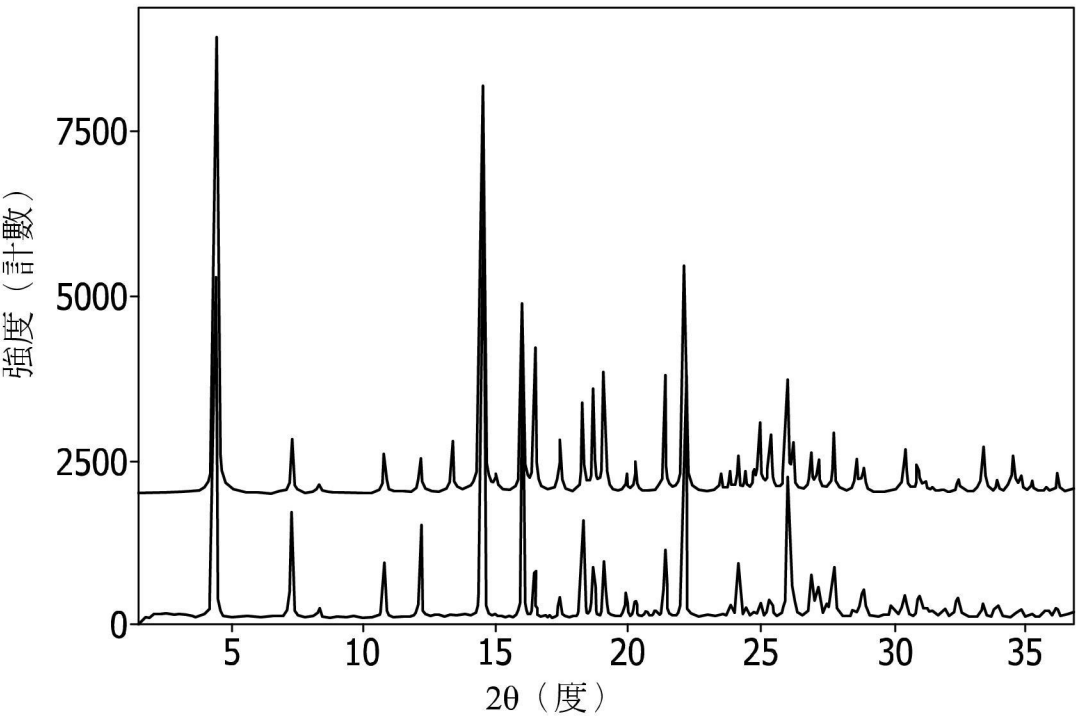


圖21

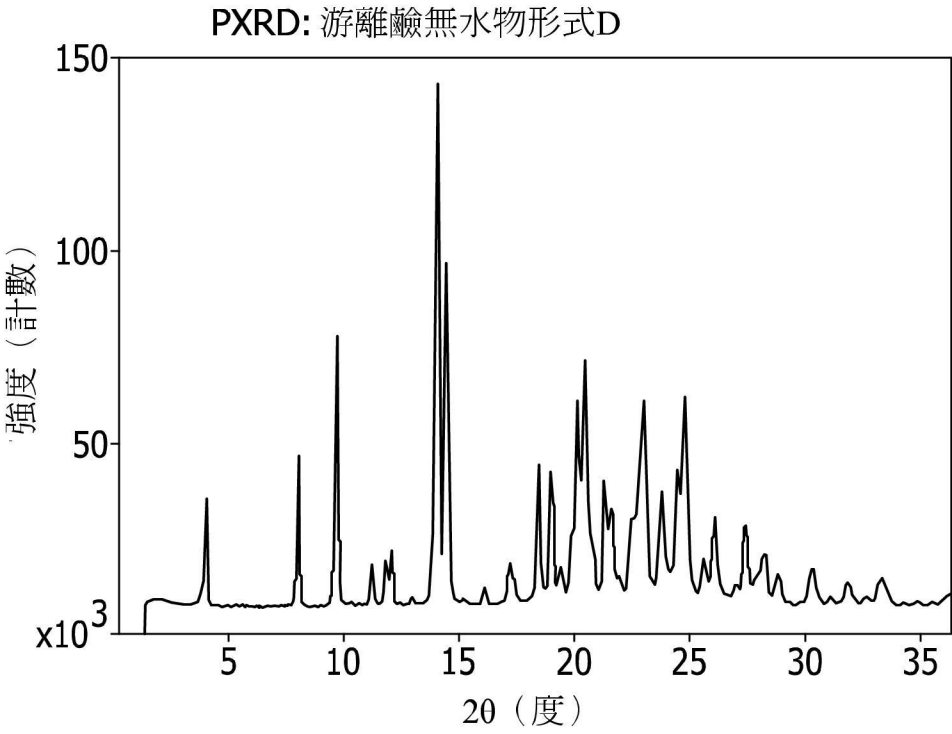


圖22