



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202345796 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：112108148

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 03 月 06 日

(51)Int. Cl. : A61K31/40 (2006.01)

A61P25/24 (2006.01)

(30)優先權：2022/03/07 美國

63/317,475

(71)申請人：美商健生醫藥公司(美國) JANSSEN PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：費南德斯 飛利浦 FERNANDES, PHILIPPE (FR)；舒米特 馬克 SCHMIDT, MARK (US)；波帕瓦 維尼納 POPOVA, VANINA (BE)；薩維茲 亞當 SAVITZ, ADAM (US)；梅爾寇特 拉瑪 MELKOTE, RAMA (US)；德瑞維茲 偉恩 DREVETS, WAYNE C. (US)；古帕 斯里哈里 GOPAL, SRIHARI (US)；潘柏頓 達瑞爾 PEMBERTON, DARREL (GB)；萊吉席堤 恰卡拉德哈 LAGISHETTY, CHAKRADHAR (IN)；凱茲克 艾維 KEZIC, IVA (CZ)

(74)代理人：陳彥希；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：35 共 170 頁

(54)名稱

阿替卡普蘭 (AT I C A P R A N T) 之形式

(57)摘要

本揭露提供阿替卡普蘭之晶形及非晶形式。本揭露亦提供包含非晶或晶形之醫藥組成物，使用阿替卡普蘭之非晶或晶形治療重度憂鬱症之方法，用於治療患有失樂症之人類患者之重度憂鬱症之阿替卡普蘭之非晶或晶形，阿替卡普蘭之非晶或晶形在製造用於治療重度憂鬱症之藥物之用途，以及包裝或醫藥產品，其等包含(i)阿替卡普蘭之非晶或晶形及(ii)用於治療重度憂鬱症之說明書。在一些態樣中，如本文所述治療之人類患者患有失樂症。

The disclosure provides crystalline and amorphous forms of aticaprant. Also provided by the disclosure are pharmaceutical compositions comprising the amorphous or crystalline forms, methods of treating major depressive disorder using the amorphous or crystalline forms of aticaprant, amorphous or crystalline forms of aticaprant for use in the treatment of major depressive disorder in a human patient having anhedonia, uses of the amorphous or crystalline forms of aticaprant in the manufacture of a medicament for the treatment of major depressive disorder, and packages or pharmaceutical products comprising (i) amorphous or crystalline forms of aticaprant and (ii) instructions for treating major depressive disorder. In some aspects, the human patient treated as described herein has anhedonia.

【發明摘要】

【中文發明名稱】阿替卡普蘭(ATICAPRANT)之形式

【英文發明名稱】FORMS OF ATICAPRANT

【中文】

本揭露提供阿替卡普蘭之晶形及非晶形式。本揭露亦提供包含非晶或晶形之醫藥組成物，使用阿替卡普蘭之非晶或晶形治療重度憂鬱症之方法，用於治療患有失樂症之人類患者之重度憂鬱症之阿替卡普蘭之非晶或晶形，阿替卡普蘭之非晶或晶形在製造用於治療重度憂鬱症之藥物之用途，以及包裝或醫藥產品，其等包含(i)阿替卡普蘭之非晶或晶形及(ii)用於治療重度憂鬱症之說明書。在一些態樣中，如本文所述治療之人類患者患有失樂症。

【英文】

The disclosure provides crystalline and amorphous forms of aticaprant. Also provided by the disclosure are pharmaceutical compositions comprising the amorphous or crystalline forms, methods of treating major depressive disorder using the amorphous or crystalline forms of aticaprant, amorphous or crystalline forms of aticaprant for use in the treatment of major depressive disorder in a human patient having anhedonia, uses of the amorphous or crystalline forms of aticaprant in the manufacture of a medicament for the treatment of major depressive disorder, and packages or pharmaceutical products comprising (i) amorphous or crystalline forms of aticaprant and (ii) instructions for treating major depressive disorder. In some aspects, the human patient treated as described herein has anhedonia.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】阿替卡普蘭(ATICAPRANT)之形式

【英文發明名稱】FORMS OF ATICAPRANT

【技術領域】

相關申請案之交互參照

【0001】 本申請案主張於2022年3月7日申請之美國臨時申請案第63/317,475號之優先權。

【0002】 本揭露係關於阿替卡普蘭之多形體及使用此等多形體之方法。

【先前技術】

【0003】 κ 類鴉片受體(Kappa opioid receptors, KOR)及其天然配體強啡肽位於大腦區域中，其影響酬賞及壓力且可在情緒、壓力、及成癮病症中發揮關鍵作用。慢性壓力、物質濫用、及急性停藥引起增加的強啡肽表現，活化KOR及後續下游傳訊路徑以抑制中腦多巴胺激增，導致負面情感狀態。KOR拮抗作用的行為藥理學已經在失樂症、憂鬱、及焦慮的動物模型中測試，且發現其具有有意義的效果，可能會轉化為人類的治療益處。KOR拮抗劑可能對治療具有情緒病症的患者有效，可能藉由調節與壓力反應相關的負面情感狀態實現。

【0004】 失樂症係憂鬱之核心症狀之一者。約90%患有重度憂鬱症(major depressive disorder, MDD)的患者至少存在輕微的失樂症症狀。只有約50%的MDD患者表現出有意義的反應（對第一線抗憂鬱治療的改善>50%），使許多患者具有實質的持續性傷害。諸如更換抗憂鬱劑及使用輔助藥物治療的

治療策略可改善反應，然而幾乎40%的患者仍然有症狀並且未能達到完全緩解。

【0005】 所需要的是對患有憂鬱症、及可選地失樂症之患者的新化合物及治療。

【發明內容】

【0006】 在一些態樣中，本揭露提供阿替卡普蘭之晶形I。

【0007】 在其他態樣中，本揭露提供阿替卡普蘭之晶形II。

【0008】 在進一步態樣中，本揭露提供阿替卡普蘭之晶形III。

【0009】 在又其他態樣中，本揭露提供一種阿替卡普蘭之非晶形式。

【0010】 在再進一步態樣中，本揭露提供醫藥組成物，其包含如本文所述之阿替卡普蘭之晶形或阿替卡普蘭之非晶形式。阿替卡普蘭之晶形可係形式I、形式II、或形式III。

【0011】 在其他態樣中，本揭露提供治療人類患者之重度憂鬱症之方法，其包含向有需要之人類患者投予有效量之如本文所述之阿替卡普蘭之晶形或阿替卡普蘭之非晶形式。阿替卡普蘭之晶形可係形式I、形式II、或形式III。

【0012】 在進一步態樣中，本揭露提供一種如本文所述之阿替卡普蘭之晶形，其用於治療人類患者之重度憂鬱症。阿替卡普蘭之晶形可係形式I、形式II、或形式III。

【0013】 在再其他態樣中，本揭露提供一種阿替卡普蘭之非晶形式，其用於治療人類患者之重度憂鬱症。

【0014】 在又進一步態樣中，本揭露提供如本文所述之阿替卡普蘭之晶形或阿替卡普蘭之非晶形式在製造用於治療人類患者之重度憂鬱症之藥物之用途。阿替卡普蘭之晶形可係形式I、形式II、或形式III。

【0015】 在其他態樣中，本揭露提供包裝或醫藥產品，其包含(i)如本文所述之阿替卡普蘭之晶形、阿替卡普蘭之非晶形式、或其組合，及(ii)用於治療人類患者之重度憂鬱症之說明書。阿替卡普蘭之晶形可係形式I、形式II、或形式III。

【圖式簡單說明】

【0016】

〔圖 1〕係阿替卡普蘭形式 III 之 X 射線粉末繞射(XRPD)圖（透射模式）。

〔圖 2〕係非晶阿替卡普蘭之 XRPD 圖。頂部圖來自 1,4-二噁烷之結果，中間圖來自三級丁醇之結果，且底部圖來自 THF/H₂O 之結果。

〔圖 3〕係非晶阿替卡普蘭之調變示差掃描量熱法(mDSC)熱分析圖。

〔圖 4〕係阿替卡普蘭之形式 III 之示差掃描量熱法(DSC)熱分析圖。

〔圖 5〕係圖 3 之樣本以 10°C/min 從-40 加熱至 131°C 之 DSC 熱分析圖。

〔圖 6〕係阿替卡普蘭之晶形 I 之 XRPD 圖。

〔圖 7〕係阿替卡普蘭之晶形 I 之 DSC 熱分析圖。

〔圖 8〕係阿替卡普蘭（1 g 規模）之晶形 II 之 XRPD 圖。

〔圖 9〕係阿替卡普蘭（1 g 規模）之晶形 II 之 mDSC 熱分析圖。

〔圖 10〕係阿替卡普蘭（1 g 規模）之晶形 II 之重力蒸氣吸附法 (gravimetric vapor sorption, GVS)之等溫圖。

〔圖 11〕係阿替卡普蘭（1 g 規模）之晶形 II 之 GVS 動力學曲線圖。

〔圖 12〕係阿替卡普蘭之晶形 III 之 mDSC 熱分析圖。

〔圖 13〕係顯示在溶解度篩選中處理膠/油之決策樹之示意圖。

〔圖 14〕係實例 1 之試驗設計。

〔圖 15〕係顯示 MADRS（蒙哥馬利-艾森貝格憂鬱評定量表 (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale)）總評分之線圖：最小平方平均值在富集之意圖治療(eITT)分析集之治療期期間自基線之變化($\pm$ SE)。

〔圖 16〕係顯示富集及完整群體在治療第 6 週之 MADRS 總評分變化之曲線圖：MMRM 結果-估計的 LS 平均值及相對於安慰劑之比較。

〔圖 17〕係顯示斯奈思-漢密爾頓快感量表(SHAPS)總評分之線圖：最小平方平均值在 eITT 分析集之治療期期間自基線之變化($\pm$ SE)。

〔圖 18〕係顯示富集及完整群體在治療第 6 週之 SHAPS 總評分變化的曲線圖：MMRM（用於重複測量之混合效應模型(Mixed-effects Model for Repeated Measures)）結果-估計的 LSMeans 及相對於安慰劑之比較

〔圖 19〕係顯示 MADRS 總評分之線圖：eITT 分析集隨時間推移之平均值($\pm$ SE)。

〔圖 20-A〕係顯示 MADRS 總評分之線圖：完整意圖治療(fITT)分析集隨時間推移之平均值($\pm$ SE)。圖 20-B 係圖 20-A 之治療第 0 至 6 週的摘錄。

〔圖 21〕係顯示 MADRS 總評分之線圖：在 eITT 分析集之治療期期間，憂鬱症緩解之對象的百分比（總評分 ≤ 10 ）。

〔圖 22〕係顯示 MADRS 總評分之線圖：在 fITT 分析集之治療期期間，憂鬱症緩解之對象的百分比（總評分 ≤ 10 ）。

〔圖 23〕係顯示 MADRS 總評分之線圖：在 eITT 分析集之治療期期間，反應者之百分比（自基線之改善 $\geq 30\%$ ）。

〔圖 24〕係顯示 MADRS 總評分之線圖：在 fITT 分析集之治療期期間，反應者之百分比（自基線之改善 $\geq 30\%$ ）。

〔圖 25〕係顯示 MADRS 總評分之線圖：在 eITT 分析集之治療期期間，反應者之百分比（自基線之改善 $\geq 50\%$ ）。

〔圖 26〕係顯示 MADRS 總評分之線圖：在 fITT 分析集之治療期期間，反應者之百分比（自基線之改善 $\geq 50\%$ ）。

〔圖 27〕係顯示 SHAPS 總評分之線圖：eITT 分析集隨時間推移之平均值 ($\pm SE$)。

〔圖 28〕係顯示 SHAPS 總評分之線圖：fITT 分析集隨時間推移之平均值 ($\pm SE$)。

〔圖 29〕說明依失樂症嚴重性之 MADRS 自基線之變化。

〔圖 30-A〕係顯示患有高失樂症（亦即 SHAPS ≥ 38 ）之患者之 MADRS 自基線之變化之線圖。圖 30-B 係顯示患有低失樂症（亦即 SHAPS < 38 ）之患者之 MADRS 自基線之變化之線圖。

〔圖 31〕係顯示患有低失樂症及高失樂症之患者之 MADRS 之比較之條形圖。

〔圖 32〕係顯示 ASEX 總評分自基線之平均值變化之線圖。

〔圖 33〕係顯示 ASEX 項目水平變化總評分自基線之變化之條形圖。

〔圖 34〕係顯示 SHAPS 項目之條形圖：fITT 分析集依基線 SHAPS 總評分在第 6 週 LS 自基線之平均值變化。在此圖中從頂部至底部，條形交替

地指安慰劑或阿替卡普蘭。例如，第一條係指阿替卡普蘭，第二條係指安慰劑，第三條係指阿替卡普蘭，等等。

〔圖 35〕係顯示 MADRS 總評分之曲線圖：fITT 分析集之不同子組在第 6 週之 LSMeans (60%的差異。在此圖中，<17 指示輕度嚴重性；18 至 24 指示輕度至中度嚴重性，及 25 至 30 指示中度至重度。

【實施方式】

【0017】 本文所提及之所有個別特徵（例如特定實施例或特定較佳特徵）可單獨使用或與本文所提及之任何其他特徵（包括特定實施例或較佳特徵）組合使用；因此，較佳特徵可與其他較佳特徵結合，或者獨立於其等（且與特定實施例亦同）。

【0018】 本揭露提供新穎的阿替卡普蘭之結晶及非晶形式。晶形，亦即形式I、II、及III，係無水的且以固體形式穩定。在一些實施例中，晶形I係無水的。在其他實施例中，晶形II係無水的。在進一步實施例中，晶形III係無水的。

【0019】 用語「結晶(crystalline)」係指含有高度有序之分子間結構之化學部分的固體形式。

【0020】 用語「多形體(polymorph)」係指具有一個特定晶體結構之分子的晶形。結晶化合物可具有一個晶體形式或可具有二或更多個晶體形式，亦即多形體。如所屬技術領域中具有通常知識者所理解的，化學化合物之多形體可藉由比較物理化學性質（諸如溶解度、溶解速率、穩定性、生體可用率）而彼此區分。多形體亦可具有不同的光譜，其可選自但不限於X射線粉末繞射

(XRPD)、單晶X射線繞射、熱重分析(TGA)、紅外光譜法、拉曼光譜法、固態核磁共振(NMR)、示差掃描量熱法(DSC)、偏光顯微術(PLM)、高溫載台顯微術、或動態溶劑吸附。

【0021】 用語「非晶(amorphous)」係指以非結晶狀態存在之化學部分的固體形式。非晶固體係不具有特徵形狀或形式之晶體。亦即，非晶形式缺乏長程結構順序。非晶形式之表徵可由所屬技術領域中具有通常知識者執行，包括但不限於XRPD、TGA、紅外光譜法、拉曼光譜法、固態NMR、DSC、掃描式電子顯微鏡、動態溶劑吸附、雷射繞射、溶解、MET分析、密度測定法、黏度測定法、高壓液相層析法(HPLC)、逆向氣相層析法、或其組合。在一些態樣中，非晶樣本不包含其他形式，亦即，樣本係100% w/w非晶。非晶樣本亦可含有結晶之固體。在某些態樣中，非晶形式可含有固體，使得樣本至少約99% w/w非晶、至少約95% w/w非晶、至少約90% w/w非晶、至少約85% w/w非晶、至少約80% w/w非晶、或類似者。

【0022】 用語「結晶(crystalline)」係指化學部分之固態形式，其中原子、分子、或離子以高度有序之結構組合，該結構在所有方向上延伸。因此，「結晶」包括化合物I之所有晶形，包括其鹽類。晶形之表徵可由所屬技術領域中具有通常知識者執行，包括但不限於XRPD或DSC。一般而言，XRPD圖含有尖銳的強度峰。此與通常含有寬峰而無識別峰之非晶形式之XRPD圖形成對比。晶形可係完全結晶或部分結晶。在一些態樣中，結晶樣本可係100% w/w結晶。結晶樣本亦可含有非晶之固體。在某些態樣中，晶形可含有固體，使得樣本至少約99% w/w結晶、至少約95% w/w結晶、至少約90% w/w結晶、至少約85% w/w結晶、至少約80% w/w結晶、或類似者。

【0023】 如本文中所使用，用語「無水(anhydrous)」或「水合物(anhydrate)」係指如本文所述之結晶或非晶形式，其實質上缺乏水。在一些態樣中，無水形式含有小於約1% w/w的水。在其他態樣中，無水形式含有小於約0.9%、約0.8%、約0.7%、約0.6%、約0.5%、約0.4%、約0.3%、約0.2%、約0.1% w/w的水。

【0024】 如本文所提供，所有溫度值可變化。此類變化可取決於儀器類型、儀器參數、實驗室技術、及/或實驗室條件。除非另有定義，否則所敘述之溫度可變化。在一些態樣中，本文所指出之溫度變化係約0.1°、約0.5°、約1°、約2°、約3°、約4°、或約5°。

【0025】 類似地，獲自XRPD圖之2θ值亦可變化。此類變化可取決於儀器類型、儀器參數、實驗室技術、樣本（包括粒度、雜質等）、及/或實驗室條件。除非另有定義，否則XRPD圖及/或2θ峰值可變化。在某些態樣中，2θ峰值變化（更高或更低）約0.05°、約0.1°、約0.15°、或約0.2°。在其他態樣中，2θ峰值中之一或多者係更高約0.05°、約0.1°、約0.15°、或約0.2°。在進一步態樣中，2θ峰值之一或多者係更低約0.05°、約0.1°、約0.15°、或約0.2°。

【0026】 如本文中所使用，用語「對應於(corresponds to)」可用於參考某些光譜。因此，「對應於」包括與另一光譜相同或實質上類似之光譜。所屬技術領域中具有通常知識者將能夠比較此類光譜並判定光譜是否對應於另一者。因此，用語「對應於」在本文中用於比較XRPD圖、DSC熱分析圖、及其他者。在一些態樣中，當2θ值在上述誤差範圍內時，一個XRPD圖對應於另一個XRPD圖。在其他態樣中，當峰具有相同2θ峰值但一或多個峰具有不同高度（強度）時，一個XRPD圖對應於另一個XRPD圖。在進一步態樣中，當峰具

有相同 2θ 峰值但一或多個峰具有不同峰面積時，一個XRPD圖對應於另一個XRPD圖。在又其他態樣中，當峰具有相同 2θ 峰值但一或多個峰模糊時，一個XRPD圖對應於另一個XRPD圖。此類模糊峰可歸因於雜質、賦形劑、或類似者。此類模糊峰一般不防礙晶形之表徵。

【0027】 本揭露亦提供阿替卡普蘭之晶形I。阿替卡普蘭之晶形I可藉由多種技術表徵，包括但不限於X射線繞射及示差掃描量熱法。在一些實施例中，阿替卡普蘭之晶形I之特徵在於X射線繞射。阿替卡普蘭之晶形I之特徵在於 2θ (± 0.2)為 4.6° 、 17.3° 、 17.4° 、 18.0° 、及 24.0° 之四或更多個X射線繞射圖形峰。在一些實施例中，阿替卡普蘭之晶形I之特徵在於 2θ (± 0.2)為 4.6° 、 17.3° 、 17.4° 、 18.0° 、及 24.0° 之X射線繞射圖形峰。在進一步實施例中，阿替卡普蘭之晶形I之特徵在於 2θ (± 0.2)為 4.6° 、 13.9° 、 17.3° 、 17.4° 、 18.0° 、及 24.0° 之四或更多個X射線繞射圖形峰。在其他實施例中，阿替卡普蘭之晶形I之特徵在於 2θ (± 0.2)為 4.6° 、 17.3° 、 17.4° 、 18.0° 、及 24.0° 之四或更多個X射線繞射圖形峰及 2θ (± 0.2)為 3.8° 、 7.7° 、 10.1° 、 19.7° 、 21.8° 、 22.4° 、 23.1° 、及 25.3° 之一或多個額外峰。在進一步實施例中，阿替卡普蘭之晶形I之特徵在於 2θ (± 0.2)為 4.6° 、 17.3° 、 17.4° 、 18.0° 、及 24.0° 之四或更多個X射線繞射圖形峰及 2θ (± 0.2)為 3.8° 、 6.9° 、 7.7° 、 10.1° 、 11.6° 、 14.1° 、 14.7° 、 15.5° 、 18.8° 、 19.4° 、 19.7° 、 20.5° 、 21.8° 、 22.4° 、 23.1° 、 24.7° 、 25.3° 、 28.2° 、及 29.5° 之一或多個額外峰。在又其他實施例中，阿替卡普蘭之晶形I之特徵在於 2θ (± 0.2)為 4.6° 、 17.3° 、 17.4° 、 18.0° 、及 24.0° 之四或更多個X射線繞射圖形峰及 2θ (± 0.2)為 3.8° 、 6.9° 、 7.7° 、 10.1° 、 11.6° 、 12.5° 、 14.1° 、 14.7° 、 15.5° 、 18.8° 、 19.4° 、 19.7° 、 20.5° 、 21.8° 、 22.4° 、 23.1° 、 24.7° 、 26.6° 、 25.3° 、 27.0° 、 28.2° 、 28.9° 、

29.5°、及30.3°之一或多個額外峰。在又其他實施例中，阿替卡普蘭之晶形I之特徵在於 $2\theta (\pm 0.2)$ 為4.6°、17.3°、17.4°、18.0°、及24.0°之四或更多個X射線繞射圖形峰及如表1中所示之一或多個額外峰。

表 1	表 1	表 1	表 1
位置(2 θ)	位置(2 θ)	位置(2 θ)	位置(2 θ)
3.8	14.7	20.2	24.4
6.5	15.2	20.5	24.7
6.9	15.5	20.9	25.3
7.7	18.2	21.6	26.5
10.1	18.5	21.8	26.6
11.6	18.8	22.4	27.0
12.5	19.1	22.8	28.2
13.8	19.4	22.9	28.9
14.1	19.7	23.1	29.5

【0028】 在再進一步實施例中，阿替卡普蘭之晶形I之特徵在於表2中之X射線繞射圖形峰。

表 2	表 2	表 2	表 2
位置(2 θ)	位置(2 θ)	位置(2 θ)	位置(2 θ)
3.8	14.7	20.5	27.0
4.6	15.5	21.8	28.2
6.9	17.3	22.4	28.9
7.7	17.4	23.1	29.5
10.1	18.0	24.0	30.3
11.6	18.8	24.7	
12.5	19.4	25.3	
14.1	19.7	26.6	

【0029】 在其他實施例中，阿替卡普蘭之晶形I之特徵在於表3中之X射線繞射圖形峰。

表 3	表 3	表 3	表 3
位置(2θ)	位置(2θ)	位置(2θ)	位置(2θ)
3.8	15.2	20.2	24.7
4.6	15.5	20.5	25.3
6.5	17.3	20.9	26.5
6.9	17.4	21.6	26.6
7.7	18.0	21.8	27.0
10.1	18.2	22.4	28.2
11.6	18.5	22.8	28.9
12.5	18.8	22.9	29.5
13.8	19.1	23.1	30.3
14.1	19.4	24.0	
14.7	19.7	24.4	

【0030】 在進一步實施例中，阿替卡普蘭之晶形I之特徵在於對應於圖6之X射線粉末繞射圖形。

【0031】 阿替卡普蘭之晶形I亦可藉由示差掃描量熱法表徵。在一些實施例中，阿替卡普蘭之晶形I之特徵在於包含約92.9°C之T_{開始}之示差掃描量熱法熱分析圖。在其他實施例中，阿替卡普蘭之晶形I之特徵在於包含約101.7°C之峰溫度之示差掃描量熱法熱分析圖。在其他實施例中，阿替卡普蘭之晶形I之特徵在於對應於圖7之示差掃描量熱法熱分析圖。

【0032】 本揭露亦提供阿替卡普蘭之晶形II。阿替卡普蘭之晶形II可藉由多種技術表徵，包括但不限於X射線繞射及示差掃描量熱法。在一些實施例中，阿替卡普蘭之晶形II之特徵在於X射線繞射。在其他實施例中，阿替卡普

蘭之晶形II之特徵在於 $2\theta (\pm 0.2)$ 為 3.1° 、 19.0° 、 24.0° 、 24.3° 、或 26.2° 之四或更多個X射線繞射圖形峰。在進一步實施例中，阿替卡普蘭之晶形II之特徵在於 $2\theta (\pm 0.2)$ 為 3.1° 、 19.0° 、 24.0° 、 24.3° 、或 26.2° 之四或更多個X射線繞射圖形峰及 $2\theta (\pm 0.2)$ 為 12.9° 、 14.6° 、 20.8° 、 22.7° 、及 23.5° 之一或多個額外峰。在又其他實施例中，阿替卡普蘭之晶形II之特徵在於 $2\theta (\pm 0.2)$ 為 3.1° 、 19.0° 、 24.0° 、 24.3° 、或 26.2° 之四或更多個X射線繞射圖形峰及 $2\theta (\pm 0.2)$ 為 11.9° 、 12.9° 、 14.6° 、 17.4° 、 20.8° 、 22.7° 、 23.5° 、 25.5° 、及 28.4° 之一或多個額外峰。在再進一步實施例中，阿替卡普蘭之晶形II之特徵在於 $2\theta (\pm 0.2)$ 為 3.1° 、 19.0° 、 24.0° 、 24.3° 、或 26.2° 之四或更多個X射線繞射圖形峰及 $2\theta (\pm 0.2)$ 為 6.2° 、 9.3° 、 11.9° 、 12.9° 、 14.6° 、 16.7° 、 17.4° 、 20.8° 、 22.7° 、 23.5° 、 25.5° 、 27.6° 、 28.4° 、及 29.5° 之一或多個額外峰。在其他實施例中，阿替卡普蘭之晶形II之特徵在於 $2\theta (\pm 0.2)$ 為 3.1° 、 19.0° 、 24.0° 、 24.3° 、或 26.2° 之四或更多個X射線繞射圖形峰及表4之一或多個額外峰。

表 4	表 4	表 4	表 4
峰(2 θ)	峰(2 θ)	峰(2 θ)	峰(2 θ)
3.1	15.5	21.6	26.9
6.2	16.7	22.2	27.6
9.3	17.4	22.7	28.4
11.9	18.0	23.1	28.8
12.1	18.2	23.5	29.5
12.4	19.0	24.0	30.1
12.9	19.7	24.3	30.7
13.4	20.4	24.8	
14.6	20.8	25.5	
15.2	21.4	26.2	

【0033】 在進一步實施例中，阿替卡普蘭之晶形II之特徵在於表5中之X射線繞射圖形峰。

表 5	表 5	表 5	表 5
峰(2 θ)	峰(2 θ)	峰(2 θ)	峰(2 θ)
3.1	14.6	22.7	26.2
6.2	16.7	23.5	27.7
9.3	17.4	24.0	28.4
11.9	19.0	24.3	29.5
12.9	20.8	25.5	

【0034】 在再其他實施例中，阿替卡普蘭之晶形II之特徵在於表6中之X射線繞射圖形峰。

表 6	表 6	表 6	表 6
峰(2 θ)	峰(2 θ)	峰(2 θ)	峰(2 θ)
3.1	16.7	22.7	28.8
6.2	17.4	23.1	29.5
9.3	18.0	23.5	30.1
11.9	18.2	24.0	30.7
12.1	19.0	24.3	
12.4	19.7	24.8	
12.9	20.4	25.5	
13.4	20.8	26.2	
14.6	21.4	27.0	
15.2	21.6	27.7	
15.5	22.2	28.4	

【0035】 在又進一步實施例中，阿替卡普蘭之晶形II之特徵在於對應於圖8之X射線粉末繞射圖形。

【0036】 阿替卡普蘭之晶形II亦可藉由示差掃描量熱法表徵。在一些實施例中，阿替卡普蘭之晶形II之特徵在於包含約74.7°C及約96.2°C之一或兩個吸熱之示差掃描量熱法熱分析圖。在其他態樣中，阿替卡普蘭之晶形II之特徵在於包含102.4°C之峰溫度(T_m)之示差掃描量熱法熱分析圖。在進一步實施例中，阿替卡普蘭之晶形II之特徵在於對應於圖9之示差掃描量熱法熱分析圖。

【0037】 本揭露進一步提供阿替卡普蘭之晶形III。阿替卡普蘭之晶形III可藉由多種技術表徵，包括但不限於X射線繞射及示差掃描量熱法。在一些實施例中，阿替卡普蘭之晶形III之特徵在於X射線繞射。在其他實施例中，阿替卡普蘭之晶形III之特徵在於 2θ (± 0.2)為4.1°、9.0°、17.6°、18.0°、或21.4°之四或更多個X射線繞射圖形峰。在進一步實施例中，阿替卡普蘭之晶形III之特徵在於 2θ (± 0.2)為4.1°、9.0°、17.6°、18.0°、或21.4°之四或更多個X射線繞射圖形峰及在16.4°、20.1°、20.3°、24.1°、及25.7°之一或多個額外峰。在又其他實施例中，阿替卡普蘭之晶形III之特徵在於 2θ (± 0.2)為4.1°、9.0°、17.6°、18.0°、或21.4°之四或更多個X射線繞射圖形峰及在15.1°、16.4°、20.0°、20.1°、20.3°、24.1°、25.0°、25.7°、26.2°、及28.8°之一或多個額外峰。在再進一步實施例中，阿替卡普蘭之晶形III之特徵在於 2θ (± 0.2)為4.1°、9.0°、17.6°、18.0°、或21.4°之四或更多個X射線繞射圖形峰及在8.2°、9.7°、12.0°、13.5°、15.1°、16.4°、19.4°、28.4°、20.0°、20.1°、20.3°、24.1°、25.0°、25.7°、26.2°、28.8°、及30.0°C處之一或多個額外峰。在其他實施例中，阿替卡

普蘭之晶形III之特徵在於 $2\theta (\pm 0.2)$ 為 3.1° 、 19.0° 、 24.0° 、 24.3° 、或 26.2° 之四或更多個X射線繞射圖形峰及表7之一或多個額外峰。

表 7	表 7	表 7	表 7
位置(2 θ)	位置(2 θ)	位置(2 θ)	位置(2 θ)
4.1	18.6	26.23	33.0
8.2	19.4	26.4	33.2
9.0	19.7	27.1	33.6
9.7	20.1	28.4	33.9
10.7	20.3	28.6	34.4
12.0	20.6	28.8	35.4
12.3	21.4	20.0	36.0
13.5	22.2	30.2	36.4
15.1	24.1	30.5	37.0
16.4	24.4	31.2	38.2
16.8	25.0	31.8	38.5
17.6	25.2	32.2	39.5
18.0	25.7	32.5	

【0038】 在再其他實施例中，阿替卡普蘭之晶形III之特徵在於表8中之X射線繞射圖形峰。

位置(2 θ)	位置(2 θ)	位置(2 θ)	位置(2 θ)
4.1	15.1	20.1	26.3
8.2	16.4	20.3	28.4
9.0	17.6	21.4	28.8
9.7	18.0	24.1	30.0
12.0	19.4	25.0	
13.5	19.7	25.7	

【0039】 在再其他實施例中，阿替卡普蘭之晶形III之特徵在於表9中之X射線繞射圖形峰。

表 9	表 9	表 9	表 9
位置(2θ)	位置(2θ)	位置(2θ)	位置(2θ)
4.1	18.6	26.3	33.0
8.2	19.4	26.4	33.2
9.0	19.7	27.1	33.6
9.7	20.1	28.4	33.9
10.7	20.3	28.6	34.4
12.0	20.6	28.8	35.4
12.3	21.4	30.0	36.0
13.5	22.2	30.2	36.4
15.1	24.1	30.5	37.0
16.4	24.4	31.2	38.2
16.8	25.0	31.8	38.5
17.6	25.2	32.2	39.5
18.0	25.7	32.5	

【0040】 在進一步實施例中，阿替卡普蘭之晶形III之特徵在於對應於圖1之X射線粉末繞射圖形。

【0041】 阿替卡普蘭之晶形III亦可藉由示差掃描量熱法表徵。在一些實施例中，示差掃描量熱法熱分析圖包含在約121℃之峰溫度(T_m)。在其他實施例中，阿替卡普蘭之晶形III之特徵在於對應於圖4之示差掃描量熱法熱分析圖。

【0042】 本揭露亦提供一種阿替卡普蘭之非晶形式。在某些實施例中，非晶形式之特徵在於包含約45.5℃之玻璃轉移溫度(T_g)之示差掃描量熱法熱分析圖。在其他實施例中，阿替卡普蘭之非晶形式之特徵在於對應於圖3之示差

掃描量熱法熱分析圖。在又其他實施例中，阿替卡普蘭之非晶形式之特徵在於包含約43.8°C之 $T_{\text{開始}}$ 之示差掃描量熱法熱分析圖。在進一步實施例中，阿替卡普蘭之非晶形式之特徵在於對應於圖12之mDSC熱分析圖。

治療方法

【0043】 在本發明之一個態樣中，提供用於治療患有更嚴重的憂鬱症類型（亦即重度憂鬱症）之患者之方法。在一些實施例中，患者經歷中度至重度失樂症。因為單獨的MDD很難治療，患有失樂症之患者的治療甚至更成問題，因為其等衡量樂趣的能力受損。因此，此類患者由於無效藥物、重複及不必要的醫療預約、缺乏患者順從性(patient compliance)、總體患者挫折、及其他者，通常接受不足治療。此外，已知抗憂鬱劑具有各種副作用，諸如重量增加、代謝副作用、錐體外症狀、靜坐不能、認知損傷、及其他者。因此，患者會選擇不服用或停止服用抗憂鬱劑以避免或預防任何副作用。

【0044】 本文所述之方法在使用阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭管理患者之憂鬱症及失樂症方面係有效的。所欲的是，該等方法成功地允許患者管理其等之憂鬱症，同時降低失樂症。在特定實施例中，根據所述方法治療之患者具有中度至重度失樂症。如本文中所使用，用語「失樂症(anhedonia)」係指體驗日常活動之樂趣的能力缺乏或下降。用語失樂症包括喪失感官體驗（亦即，觸覺、味覺、嗅覺）、以及社會互動的樂趣。在一些實施例中，失樂症及情緒低落係用於作為部分MDD之重度憂鬱症發作的診斷標準。失樂症亦描述酬賞相關行為（亦稱為樂趣循環，諸如想要、喜歡、及學習）中之一或多個組分之缺陷。樂趣循環可分

成三個階段：慾望萌發階段（以想要為主）、圓滿階段（以喜歡為主）、及滿足階段（以學習為主）。慾望萌發階段(appetitive phase)之特徵在於獲得酬賞之初始能量消耗；圓滿階段(consummatory phase)係享受酬賞；及滿足階段(satiety phase)之特徵在於學習及回饋整合。

【0045】 為了評估對失樂症的潛在影響，可使用失樂症量表。例如，斯奈思-漢密爾頓快感量表(SHAPS)分析係用於測量失樂症的有效量表。SHAPS係一種對象完成的量表，其中對象對其在進行一系列活動或經歷時是否體驗樂趣進行評分。SHAPS係一種自我報導的14項工具，為了評估享樂能力而開發。對象對其在進行一系列活動或經歷時是否體驗樂趣進行評分。對象可將答案評級為1至4，其中1指示「完全同意」，2指示「同意」，3指示「不同意」，及4指示「完全不同意」。將對象之項目反應加總以提供14至56之範圍之總評分。較高的總SHAPS評分指示較高的目前失樂症水平。醫師/臨床判斷可用於單獨或與失樂症量表結合評估失樂症。

【0046】 在一些實施例中，患者患有中度失樂症。在其他實施例中，患者患有重度失樂症。中度或重度失樂症之評估一般係由醫師/臨床判斷及/或藉由一或多種測試判定，其提供患者是否患有失樂症之深入見解。例如，失樂症之嚴重性可使用SHAPS方法來判定。在一些實施例中，患有中度或重度失樂症之患者被視為具有高失樂症水平。例如，具有38或更大之SHAPS評分之患者被視為患有中度至重度失樂症，其可被視為高失樂症水平。在一些實施例中，高失樂症水平係由至少約40、約42、約44、約46、約48、約50、約52、約54、約56、約58、或更高之SHAPS評分所反映。患有輕度或未患有失樂症之患者將被視為具有低失樂症水平，其係由醫師/臨床判斷及/或一或多項測試評估。例

如，具有小於38之SHAPS評分之患者被視為患有低失樂症。在某些實施例中，患有輕度失樂症之患者可具有20至小於38之SHAPS評分，例如20至約36、約22至約36、約24至約36、約26至約36、約26至約34、約26至約32、約26至約30、約26至約28、約28至約36、約28至約36、約30至約36、約32至約36、約34至約36、約20至約34、約22至約34、約24至約34、約26至約32、約26至約30、約26至約28、約28至約36、約28至約34、約28至約32、約28至約30、約30至約36、約30至約34、約30至約32、約32至約36、約32至約34、或約34至約36之SHAPS評分。一般而言，小於20之SHAPS評分可被視為對應於正常享樂功能，並且出於本揭露之目的，將屬於低失樂症類別，例如小於38之SHAPS評分。

【0047】 在一些實施例中，患者之失樂症係從高失樂症水平降低至低失樂症水平。在又其他實施例中，患者之失樂症降低至少約40%，如藉由用阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭治療後失樂症量表中總評分自基線之變化所測量。在又其他實施例中，患者之失樂症降低至少約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、或約95%，如藉由用阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭治療後失樂症量表中總評分自基線之變化所測量。在再進一步實施例中，在又其他實施例中，患者之失樂症降低約40至約90%、約50至約90%、約60至約90%、約70至約90%、約80至約90%、約40至約80%、約50至約80%、約60至約80%、約70至約80%、約40至約70%、約50至約70%、約60至約70%、約40至約60%、約50至約60%、或約50至約60%，如藉由用阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭治療後失樂症量表中總評分自基線之變化所測量。在其他實施例中，患者之失

樂症經改善，亦即降低100%，如藉由用阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭治療後失樂症量表中總評分自基線之變化所測量。

【0048】 可相對於在用阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭治療之前所測量之患者之失樂症來測量在用阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭起始治療之後的失樂症之降低，亦即基線失樂症測量值。如此做時，治療臨床醫師能夠計算在用阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭治療之後自基線到任何時間點的實時失樂症測量值之失樂症變化。因此，可使用用於測量失樂症之標準方法，諸如失樂症量表，例如SHAPS。

【0049】 所欲的是，在用阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭起始治療之前不超過約1週獲得基線失樂症測量值。在一些實施例中，在用阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭治療之前約7天、約6天、約5天、約4天、約3天、約2天、或約1天獲得基線失樂症測量值。在進一步實施例中，在用阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭起始治療之前約24小時、約18小時、約12小時、約8小時、約4小時、約2小時、約1小時、約30分鐘、或約15分鐘獲得基線失樂症測量值。

【0050】 患者的失樂症之變化將取決於若干因素，包括但不限於失樂症嚴重性、患者對阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭晶形III、或非晶阿替卡普蘭的靈敏度、其他正在投予之藥劑、及其他因素。在一些

實施例中，在用阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭治療約3週之後，患者之失樂症降低。在其他實施例中，在用阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭治療約3週之後，患者之失樂症降低。在進一步實施例中，在用阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭治療約3週至約6週之後，且在某些實施例中，直至第6週，患者之失樂症降低。在某些實施例中，患者之失樂症降低至少約40%，如藉由用阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭治療約6週後失樂症量表中總評分自基線之變化所測量。在進一步實施例中，患者之失樂症在約3週內降低，且在一些實施例中，在約3週至約6週內降低，如藉由失樂症量表中總評分自基線之變化及/或由醫師/臨床判斷所測量。

【0051】 發現本文所述之方法不僅改善患者之憂鬱及失樂症症狀，而且導致更少的抗憂鬱劑副作用。這樣做可造成較少的缺勤（亦即更多的訪視或與醫師之互動）、更好的認知功能、與健康相關之生活品質之改善、更加關注並參與日常活動、家庭及人際關係之改善、在工作場所中之工作能力、較少的住院、及其他者。

【0052】 除非另有說明，否則本文中所使用之用語「對象(subject)」及「患者(patient)」係指已為治療、觀察、或實驗標的之人類。較佳的是，對象已經歷及/或展現至少一種待治療及/或預防之疾病或病症的症狀。在一些實施例中，患者係成人。如本文中所使用，如本文中所使用之用語「成人(adult)」係指約18歲或更大之人類。在某些態樣中，患者係老年人，亦即大於或等於65歲。

【0053】 除非另有說明，否則本文中所使用之用語「治療 (treating/treatment)」及類似用語應包括對於對象或患者（較佳係哺乳動物，更佳係人類）之管理及照護，以達到防治疾病、病況、或病症的目的，並且包括投予本文中所述之化合物以預防症狀及併發症的發生、減輕症狀或併發症之一或多者、或消除疾病、病況、或病症。

【0054】 如本文中所使用，用語「憂鬱症(depression)」（亦稱為憂鬱症 (depressive disorder)）包括重度憂鬱症、持續性憂鬱症、季節性情感性病症 (seasonal affective disorder)、產後憂鬱症、經期前情緒病症、反應性憂鬱症、失樂症、憂鬱病質(melancholic)、中期憂鬱症、晚期憂鬱症、雙極性憂鬱症 (bipolar depression)、由於可識別的壓力源導致之憂鬱症、難治型憂鬱症 (treatment resistant depression)、或其組合。在某些實施例中，憂鬱症係重度憂鬱症。在其他實施例中，重度憂鬱症係具有憂鬱特徵或焦慮窘迫。在進一步實施例中，憂鬱症係難治性憂鬱症。在其他實施例中，憂鬱症係具有自殺意念之重度憂鬱症。

【0055】 如所屬技術領域中已知，若患者在相同兩週期間展現出五或更多種症狀，係與之前功能不同之變化，則被認為患有重度憂鬱症；必須存在情緒低落及/或失去興趣/樂趣；排除明顯歸因於另一種醫療病況之症狀。參見例如表11。

表 11

- | |
|---|
| 1.情緒低落：一天中大部分，幾乎每天；可為主觀的（例如感到悲傷、空虛、絕望），或由其他人觀察到（例如出現流淚）；在兒童及青少年中，可能是易受刺激的情緒 |
| 2.失去興趣/樂趣：一天中大部分，幾乎每天，對所有（或幾乎所有）活動的興趣/樂趣明顯減少；可係主觀的或由其他人觀察到 |

- 3.重量減輕或增加：顯著的重量的減輕（沒有節食）或增加（一個月內體重變化>5%），或幾乎每天食慾減少或增加；在兒童中，可能無法如預期增加重量
- 4.失眠或嗜睡：幾乎每天
- 5.精神運動性激躁或遲滯：幾乎每天且由其他人觀察到（不僅是主觀上的不安或緩慢）
- 6.疲勞：或能量喪失，幾乎每天
- 7.感到無價值或過度/不適當的內疚：幾乎每天；內疚可能是妄想的；不僅僅是因為生病而自責或內疚
- 8.注意力下降：幾乎每天；可能優柔寡斷；可係主觀的或由其他人觀察到
- 9.死亡/自殺的想法：反復出現死亡的想法（不僅是害怕死亡）、反復出現自殺意念而無具體計劃、或自殺未遂、或有具體自殺計劃

【0056】 在一些實施例中，待診斷患有MDD亦符合下列標準：

- 1.症狀引起社交、職業、或其他重要功能領域方面臨床上顯著的窘迫或損害
- 2.發作不能歸因於物質或另一種醫療病況之生理效應
- 3.發作不能藉由情感性精神分裂症、精神分裂症、類精神分裂症、妄想症、或其他指定及未指定之精神分裂症類群及其他精神病症更好地解釋
- 4.無躁狂症或輕躁症發作病史

【0057】 重度憂鬱症可分類為輕度、中度、或重度。在一些實施例中，MDD係輕度的。在其他實施例中，MDD係中度的。在進一步實施例中，MDD係重度的。如本文中所使用，「輕度MDD」適用於幾乎沒有（若有的話）超過進行診斷所需症狀之患者，該等症狀之強度雖令人窘迫但可管理，且該等症狀引起社交或職業功能上的輕微損害。輕度MDD可係單次發作(ICD-10 F32.0)或反復發作(ICD-10 F33.0)。「中度MDD」適用於許多症狀、症狀強度、及/或功能損害介於指定為「輕度」及「重度」之間之患者。中度MDD可係單次發作(ICD-10 F32.1)或反復發作(ICD-10 F33.1)。「重度MDD」適用於症狀的數目實質上超過進行診斷所需的數目之患者，該等症狀之強度嚴重令人窘迫且不可

管理，且該等症狀顯著干擾社交及職業功能，並且緊急症狀控制係必需的。在一些實施例中，重度MDD可係單次發作(ICD-10 F32.2)或反復發作(ICD-10 F33.2)。在其他實施例中，MDD係根據表12之DSM-5定義分類。

表 12：MDD 之 DSM-5 標準	
1.情緒低落 2.失去興趣/樂趣（失樂症）	至少 1 項
1.重量減輕或增加 2.睡眠問題 3.精神運動性激躁或遲滯 4.內疚或無價值 5.注意力下降 6.自殺傾向 7.疲勞	至少 5 項
1.症狀引起顯著的窘迫或損害 2.不歸因於醫療病況 3.排除精神分裂症 4.無狂躁症或輕躁症病史	必須具有全部 4 項

【0058】 可用於診斷或監測患有MDD之患者的若干量表係所屬技術領域已知的。此等量表之實例包括但不限於蒙哥馬利-艾森貝格憂鬱症評定量表(MADRS)、臨床總體印象-嚴重性(Clinical Global Impression – Severity, CGI-S)量表、重度憂鬱症症狀量表(Symptoms of Major Depressive Disorder Scale, SMDDS)、治療經驗之自我評估(Self-Assessment of Treatment Experience, SATE)量表、及麻省總醫院抗憂鬱治療反應問卷（(Massachusetts General Hospital (MGH) Antidepressant Treatment Response Questionnaire (ATRQ)，亦即 MGH-ATRQ)）。

【0059】 在一些實施例中，MADRS用於診斷及/或監測患者。MADRS係一種用於抗憂鬱研究之10項評定量表。其係由臨床醫師管理且經設計以用於患有MDD之對象，以測量憂鬱症狀之總體嚴重性。MADRS量表係經驗證、可靠、及可被衛生監管機構接受為在重度憂鬱症中判定功效之主要量表。在一些實施例中，使用MADRS之結構化面談指南(Structured Interview Guide for the MADRS, SIGMA)來管理MADRS。量表由10個項目組成，其各者之評分皆從0（項目不存在或正常）至6（症狀嚴重或持續存在），加總之可能總評分為60。評分愈高代表病況愈嚴重。MADRS評估明顯的悲傷、報導的悲傷、內心緊張、嗜睡、專注、厭倦、無法感受（興趣水平）、悲觀的想法、自殺的想法。

【0060】 在其他實施例中，CGI-S用於診斷及/或監測患者之憂鬱症。CGI-S係一種在評估時評定對象疾病的嚴重性之量表，相對於臨床醫師對具有相同診斷及治療改善的對象之過去經驗。CGI-S提供由臨床醫師判定之對象疾病的嚴重性之總體彙總量度，其中考慮所有可用資訊，包括對對象之病史、心理社會環境、症狀、行為、及症狀對對象運作能力的影響之了解。CGI-S以0至7之等級評估精神病理學之嚴重性。在評定時根據下列標準評估對象之精神疾病之嚴重性：0=未評估；1=正常（完全沒有生病）；2=邊緣型精神上生病；3=輕度生病；4=中度生病；5=明顯生病；6=重度生病；7=生病最嚴重的患者中。

【0061】 在進一步實施例中，SMDDS用於診斷及/或監測患者之憂鬱症。SMDDS係患者之主觀評定。SMDDS係一種16項之PRO量度。各項均由對象根據5點李克特量表(Likert scale)評定。對象使用0（「完全沒有」或「從不」）至4（「極度」或「總是」）之間的評定量表回應各問題。總評分在0至

60之範圍內。SMDDS使用7天回憶期及口頭評定量表。評分愈高指示憂鬱的症狀愈嚴重。

【0062】 在又其他實施例中，SATE用於診斷及/或監測患者之憂鬱症。SATE係當對象無法完成其他評估時進行的一至三份問卷，亦即遠離臨床環境，諸如在家。SATE可用於評估對象之憂鬱症症狀在短時間內之改善或惡化。對於評定總體憂鬱症，對象從經改善、未改變、或變得更差中選擇一個選項；對於憂鬱症改善，對象從輕微改善、改善很多、改善非常多中選擇一個選項，並且對於憂鬱症變差，對象從輕微變差、更差、非常差中選擇一個選項。參見表13。

表 13：SATE 問卷
問題 1：自開始本研究用藥以來，總體而言，您認為您的憂鬱症係：
☐ 經改善
☐ 變差
☐ 未改變
若對象選擇答案 1（經改善），則接下來問的問題係：
問題 2：您的憂鬱症改善多少？
☐ 輕微改善
☐ 改善很多
☐ 改善非常多
若對象選擇答案 3（變差），則接下來問的問題係：
問題 3：您的憂鬱症變差多少？
☐ 輕微變差
☐ 更差
☐ 非常差

【0063】 MGH-ATRQ係一種自評定量表，用於判定患有MDD之患者之難治性(treatment resistance)。該問卷檢查抗憂鬱治療史，使用特定錨點來界定各抗憂鬱劑試驗之劑量及持續時間是否充分，以及症狀改善的程度。MGH-ATRQ允許判定憂鬱症之難治性且係所屬技術領域中具有通常知識者已知的。

【0064】 在某些實施例中，患者對其他抗憂鬱療法反應不足。如本文中所述，「反應不足(inadequate response)」係指患者從起始治療開始經歷憂鬱症狀嚴重程度小於約50%降低。一般而言，反應不足係在憂鬱症當下/活躍發作期間。在一些實施例中，反應不足係指患者從起始治療開始經歷憂鬱症狀嚴重程度約26至小於約50%降低。在其他實施例中，反應不足係指患者從起始治療開始經歷憂鬱症狀嚴重程度約26至約49、約26至約45、約26至約40、約26至約35、約26至約30、約30至約49、約30至約45、約30至約40、約30至約35、約35至約49、約35至約45、約35至約40、約40至約49、或約40至約45%降低。患者之反應可藉由本文所述之一或多個量表及/或由醫師/臨床判斷來測量。在一些實施例中，藉由MGH-ATRQ、MADRS、或SHAPS測量反應不足。在進一步實施例中，藉由MGH-ATRQ測量反應不足。

【0065】 在據說患者對治療具有部分反應的情況下，此係指自初始治療以來一些輕微至中度症狀改善，但一些初始症狀仍存在且對患者造成困擾，並且此等持續性症狀仍影響行為及功能。例如，患者的動力、生產力、及對其日常活動中之關注仍可能受到損害。

【0066】 本文中所使用之用語「其他抗憂鬱療法」係指用於治療患有憂鬱症之患者的抗憂鬱劑藥物或非藥理學治療。在一些態樣中，其他抗憂鬱療法

係抗憂鬱劑藥物。在其他態樣中，其他抗憂鬱療法係非藥理學治療。在進一步態樣中，其他抗憂鬱療法係除阿替卡普蘭以外之抗憂鬱劑藥物。

【0067】 抗憂鬱劑藥物係可用於治療憂鬱症之任何藥劑。合適的實例包括但不限於單胺氧化酶抑制劑、三環類、四環類、非環類、三唑并吡啶類、選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)、血清素受體拮抗劑、血清素正腎上腺素再吸收抑制劑(SNRI)、正腎上腺素及特異性血清基能藥劑、正腎上腺素再吸收抑制劑、或抗精神性藥物（典型或非典型抗精神性藥物）。單胺氧化酶抑制劑之實例包括苯乙肼(phenelzine)、反苯環丙胺(tranylcypromine)、嗎氯貝胺(moclobemide)、及類似者。三環類之實例包括丙咪嗪(imipramine)、阿米曲替林(amitriptyline)、地昔帕明(desipramine)、去甲替林(nortriptyline)、多塞平(doxepin)、普羅替林(protriptyline)、曲米帕明(trimipramine)、氯米帕明(clomipramine)、阿莫沙平(amoxapine)、及類似者。四環類之實例包括麥普替林(maprotiline)、及類似者。非環類之實例包括諾米芬辛(nomifensine)、及類似者。三唑并吡啶類之實例包括查諾頓(trazodone)、及類似者。SSRI之實例包括氟西汀(flouxetine)、舍曲林(sertraline)、帕羅西汀(paroxetine)、西它普蘭(citalopram)、西它普蘭、草酸依西普蘭(escitalopram)、氟伏沙明(flvoxamine)、及類似者。血清素受體拮抗劑之實例包括奈法唑酮(nefazadone)、及類似者。SNRI之實例包括文拉法辛(venlafaxine)、米那普侖(milnacipran)、去甲文拉法辛(desvenlafaxine)、度洛西汀(duloxetine)、左旋體米那普侖(levomilnacipran)、及類似者。正腎上腺素及特異性血清基能藥劑之實例包括米氮平(mirtazapine)、及類似者。正腎上腺素再吸收抑制劑之實例包括瑞波西汀(reboxetine)、艾迪西汀(edivoxetine)、及類似者。典型抗精神性藥物之實

例包括啡噻吡（例如氯丙吡 (chlorpromazine)、硫利達吡 (thioridazine)、氟奮乃靜(fluphenazine)、奮乃靜(perphenazine)、三氟拉吡 (trifluoperazine)、左美丙吡 (levomepromazin))、硫吡噻 (thioxanthene)（例如硫噻吡(thiothixene)、氟吡噻吡(flupentixol))、丁噻苯（例如氟吡啶醇(haloperidol)、二苯氧氮吡 (dibenzoxazepine)（例如洛沙平(loxapine)、二氫吡啶酮（例如嗎啶酮 (molindone))、經取代之苯甲噻胺（例如磺必利(sulpride)、胺磺必利 (amisulpride))、及類似者。非典型抗精神性藥物之實例包括帕潘立酮 (paliperidone)、氯氮平(clozapine)、利培酮(risperidone)、奧氮平(olanzapine)、喹硫平(quetiapine)、佐替吡(zotepine)、齊拉西酮(ziprasidone)、伊潘立酮 (iloperidone)、吡羅匹隆(perospirone)、波那舍林(blonanserin)、舍吡啶 (sertindole)、ORG-5222、索尼吡啶(sonepiprazole)、阿立吡啶(aripiprazole)、奈莫必利(nemonapride)、SR-31742、CX-516、SC-111、NE-100、二丙戊酸（情緒穩定劑）、及類似者。在進一步實施例中，抗憂鬱劑藥物包括天然產物（諸如卡法根(Kava-Kava)、聖約翰草(St John's wort)、及類似者）或膳食補充劑（諸如S-腺苷甲硫胺酸、及類似者）。在又其他實施例中，抗憂鬱劑藥物包括神經肽（諸如促甲狀腺釋放激素及類似者）或靶向神經肽受體之化合物（諸如神經激肽受體拮抗劑及類似者）。在再進一步實施例中，抗憂鬱劑藥物係激素，諸如三碘甲狀腺素、及類似者。在其他實施例中，抗憂鬱劑藥物係SSRI、SNRI、或其組合。較佳地，抗憂鬱劑係SSRI，其係草酸依西普蘭、舍曲林、帕羅西汀、氟西汀、或西它普蘭。在其他實施例中，抗憂鬱劑藥物係SNRI，其係文拉法辛、度洛西汀、沃替西汀(vortioxetine)、或去甲文拉法辛。

【0068】 本文中所使用之非藥理學治療可由所屬技術領域中具有通常知識者選擇。在一些實施例中，非藥理學治療係精神療法、跨顱磁刺激、或類似者。

【0069】 用於其他抗憂鬱療法之治療有效量/劑量水平及劑量方案可容易地由所屬技術領域中具有通常知識者判定。例如，經核准銷售之藥劑的治療劑量及方案係公開可用的，例如於包裝標籤上、標準劑量指南中、標準劑量指南參考中列出的，諸如美國醫師桌上參考書（Medical Economics Company或線上<http://www.pdrel.com>）或其他來源。

【0070】 在一些實施例中，其他抗憂鬱療法可包括一種抗憂鬱劑藥物。在其他實施例中，其他抗憂鬱療法包括二或更多種抗憂鬱劑藥物。在進一步實施例中，其他抗憂鬱療法包括兩種抗憂鬱劑藥物。在又其他實施例中，其他抗憂鬱療法包括三種抗憂鬱劑藥物。主治醫師將能夠選擇如本文所述使用之合適的抗憂鬱劑療法。

【0071】 在某些實施例中，患者在接受阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭前接受其他抗憂鬱療法治療。在一些實施例中，患者正在接受其他抗憂鬱療法，其包含SSRI、SNRI、或其組合。在其他實施例中，患者在用阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭起始治療之前停止用其他抗憂鬱療法治療。

【0072】 亦由本文所述之方法所涵蓋者包括具有有效量之一或多種抗憂鬱劑的輔助治療。如本文中所使用，用語「輔助治療(adjunctive treatment)」及「輔助療法(adjunctive therapy)」應意指藉由與一或多種抗憂鬱劑組合投予阿替

卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭治療有需要之患者，其中阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭及（多種）抗憂鬱劑係藉由任何合適的手段，同時、依序、分開、或以單一醫藥調配物投予。

【0073】 在一些態樣中，阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭係與目前正向患者投予之其他（多種）抗憂鬱劑一起輔助投予，該等抗憂鬱劑包括患者對其反應不足之目前的（多種）抗憂鬱劑，亦即無法治療患者之抗憂鬱劑。在其他實施例中，阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭係與先前未投予至患者之（多種）抗憂鬱劑（亦即新的抗憂鬱劑）輔助投予。在再其他實施例中，阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭係以使用先前投予至患者之抗憂鬱劑之方案投予。

【0074】 當阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭及其他（多種）抗憂鬱劑以分開的劑型投予時，各活性化合物每天投予的劑量數可相同或不同，且更一般而言係不同的。抗憂鬱劑可按照主治醫師的處方及/或由其標籤給藥，並且阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭係如本文所述給藥。一般而言，患者在用抗憂鬱劑及阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭並行治療時，其中兩者皆由其規定的給藥方案投予。阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭及（多種）抗憂鬱劑可根據同時或交替方案，在療法之過程期間在相同或不同時間，以分開或單一的形式並行投予。

【0075】 阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭及（多種）抗憂鬱劑可經由相同或不同投予途徑投予。合適的投予方法之實例包括但不限於：口服投予、靜脈投予(iv)、鼻內投予(in)、肌肉內投予(im)、皮下投予(sc)、經皮投予、頰投予、或直腸投予。在一些實施例中，阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭係口服投予。

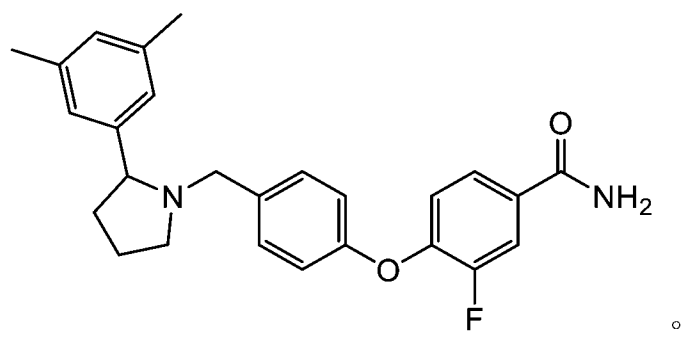
【0076】 用如本文所述之阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭治療相較於所屬技術領域中之治療具有數個優點。在一些實施例中，患者未經歷與其他抗憂鬱劑（亦即除阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭以外之抗憂鬱劑）相關之許多副作用。在某些態樣中，患者在用阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭治療期間未經歷重量增加。如本文中所使用，用語「重量增加」係指患者之重量相對於患者在服用阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭之前的重量或是患者在初始投予阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭時所評估的重量增加。在某些實施例中，相對於患者在服用阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭之前的重量，患者實際上可看到整體重量減少。在進一步實施例中，患者之重量穩定，亦即未增加或減少。在某些實施例中，患者未經歷臨床相關之重量增加，其特徵為 $\geq 7\%$ 之重量增加。

【0077】 此與許多其他抗憂鬱劑相反，其中重量增加（包括臨床相關的重量增加）係常見但不幸的副作用。

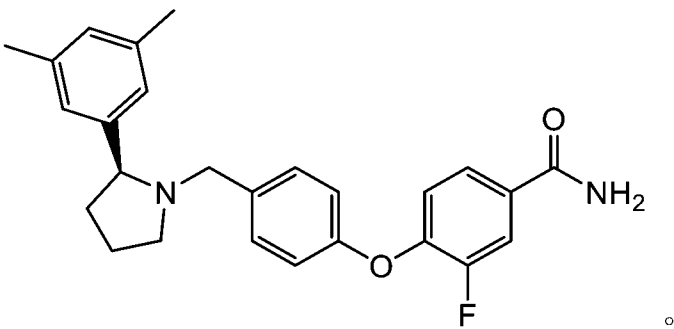
【0078】 在進一步態樣中，患者在用阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭治療期間未經歷性功能降低。如本文中所使用，用語「性功能降低(decrease in sexual functioning)」係指人類性衝動（亦即性功能）之一或多種組分降低或減小。在一些實施例中，性功能包含性衝動、性興奮、陰道潤滑、勃起、性高潮達成、或性高潮滿足之一或多者。在其他實施例中，性功能包含性衝動。在進一步實施例中，性功能包含陰道潤滑滿足。在進一步實施例中，性功能包含性高潮達成。在又其他實施例中，性功能包含性高潮滿足。所欲的是，在初始投予阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭時評估患者的性功能。因此，可將服用阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭時患者的性功能與投予阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭之前患者的性功能進行比較。可藉由使用標準量表及技術（諸如亞利桑那性經驗量表(Arizona Sexual Experience Arizona Sevent Experience Scale, ASEX)）評估性功能。ASEX係用於研究阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭對性功能是否具有進一步正面或負面影響。ASEX係對患者投予之5項評定量表，用於量化性衝動、性興奮、陰道潤滑或陰莖勃起、達到性高潮及滿足的能力。評分範圍從5至30，並且有兩種不同版本的量表可用（男性及女性）。

【0079】 其他量表可用於判定本文中所使用以治療患者之方法之有效性。實例包括認知及身體功能問卷(Cognitive and Physical Functioning Questionnaire, CPFQ)、卡羅林斯嗜睡量表(Karolinska Sleepiness Scale, KSS)、及愉悅時間經驗量表(Temporal Experience of Pleasure Scale, TEPS)。CPFQ係一種簡要的自我報告量表，其提供關於輔助治療對認知及執行功能（包括注意力、記憶力、及精神敏銳度）方面的影響之額外資訊。患有MDD之對象時常被報導在此區域之功能有困難。KSS係一項對象報告的評估，用於按1至9之等級對嗜睡進行評級，範圍從「極度警覺」(1)至「非常嗜睡，努力保持清醒，與睡眠作鬥爭」(9)。TEPS包括18個項目，2個子量表，其經設計以區分預期性(anticipatory)樂趣與消費性(consummatory)樂趣。

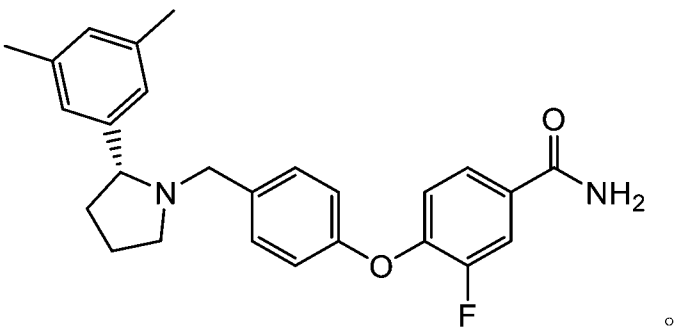
【0080】 如本文中所使用，除非另有說明，否則用語「阿替卡普蘭(aticaprant)」係指3-氟-4-4-2-(3,5-二甲基苯基)吡咯啉-1-基-甲基苯氧基苯甲醯胺，亦即以下化合物：



且亦稱為JNJ-67953964、CERC-501、及LY-2456302。在一些實施例中，「阿替卡普蘭」係指阿替卡普蘭之(S)-鏡像異構物，亦即以下化合物：



亦稱為(S)阿替卡普蘭或(S)-3-氟-4-4-2-(3,5-二甲基苯基)吡咯啉-1-基-甲基苯氧基
苯甲醯胺。在其他實施例中，本文所述之方法中所使用之標象實質上不含(R)-
鏡像異構物，亦即，(R)-阿替卡普蘭或(R)-3-氟-4-4-2-(3,5-二甲基苯基)吡咯啉-
1-基-甲基苯氧基苯甲醯胺，其具有以下結構：



【0081】 在其他實施例中，以阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形
II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭之重量計，阿替卡普蘭之晶形I、
阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭含有小於約10
重量%的阿替卡普蘭之(R)-鏡像異構物。在進一步實施例中，以阿替卡普蘭之
晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭之重量
計，阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶
阿替卡普蘭含有小於約10、約9、約8、約7、約6、約5、約4、約3、約2、約

1、約0.5、約0.1、約0.005、或約0.001重量%的阿替卡普蘭之(R)-鏡像異構物。在又其他實施例中，以阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭之重量計，阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭含有約0.001至約10重量%的阿替卡普蘭之(R)-鏡像異構物。在再進一步實施例中，以阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭之重量計，阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭含有0.001至約10%、約0.001至約5%、約0.001至約1%、約0.001至約0.5%、約0.001至約0.1%、約0.1至約5%、約0.1至約1%、約0.1至約5%、或約0.5至約5重量%的阿替卡普蘭之(R)-鏡像異構物。

【0082】 本文所述之方法包括向患者投予有效量之阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭。如本文中所使用之用語「有效量(effective amount)」意指能在人類中引發生物或醫學反應之活性化合物或藥劑的量，該反應由研究者、醫師、或其他臨床醫師所尋求，且包括減輕欲治療的疾病或病症之症狀之一或多者。在一些實施例中，阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭係以如由主治醫師所判定之有效量使用。在其他實施例中，其他（多種）抗憂鬱劑係以有效量單獨或與阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭組合使用。

【0083】 根據本文所述之方法用於投予之阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭之量可由所屬技術領域中具有通常知識者判定，且除非另有說明，否則可基於阿替卡普蘭之晶形I、

阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭游離鹼基礎所述。亦即，該等量指示排除例如溶劑（諸如溶劑合物中的溶劑）或相對離子（諸如醫藥上可接受之鹽中的相對離子）所投予之阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭分子之量。在一些實施例中，阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭之有效量係小於約60 mg。在其他實施例中，阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭之有效量係約0.5 mg、約1 mg、約2 mg、約4 mg、約5 mg、約10 mg、約15 mg、約20 mg、25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約55 mg、或約60 mg。在進一步實施例中，阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭之有效量係約1至約50 mg、約5至約50 mg、約10至約50 mg、約20至約50 mg、約30至約50 mg、約40至約50 mg、約1至約45 mg、約2至約45 mg、約5至約45 mg、約10至約45 mg、約20至約45 mg、約30至約45 mg、約30至約40 mg、約30至約35 mg、約1至約40 mg、約5至約40 mg、約10至約40 mg、約20至約40 mg、約30至約40 mg、約1至約35 mg、約2至約35 mg、約5至約35 mg、約10至約35 mg、約20至約35 mg、約25至約35 mg、約30至約35 mg、約1至約30、約2至約30 mg、約5至約30 mg、約10至約30 mg、約20至約30 mg、約25至約30 mg、約1至約20 mg、約2至約20 mg、約5至約20 mg、約10至約20 mg、約15至約20 mg、約1至約15 mg、約2至約15 mg、約5至約15 mg、約10至約15 mg、約1至約10 mg、約2至約10 mg、或約5至約10 mg。在又其他實施例中，阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭之有效量約5至約15 mg。在再進

一步實施例中，阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭之有效量係約10 mg。

醫藥組成物

【0084】 本文中所使用之用語「組成物(composition)」意欲涵蓋包含特定量之特定成分的產品，以及任何由特定成分以特定量組合所直接或間接形成之產品。較佳的醫藥組成物含有阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭作為活性成分，根據習知醫藥混配技術與醫藥載劑混合，其中載劑可採用各種形式，其取決於用於投予所欲之製劑形式。合適的醫藥上可接受之載劑係所屬技術領域所熟知。有關一些這類醫藥上可接受之載劑的描述可見於美國藥學會(American Pharmaceutical Association)和英國藥學會(Pharmaceutical Society of Great Britain)所出版的The Handbook of Pharmaceutical Excipients。

【0085】 配製醫藥組成物之方法係已述於眾多文獻中，例如 Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volumes 1-3, 由Lieberman等人編輯；Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1-2, 由Avis等人編輯；及Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1-2, 由Lieberman等人編輯；Marcel Dekker, Inc出版。

【0086】 在某些實施例中，用於本文中之醫藥組成物，該組成物進一步包含一或多種緩衝劑、防腐劑、滲透劑、潤濕劑、界面活性劑、增溶劑、增稠劑、著色劑、抗氧化劑、乳化劑、等張劑、懸浮劑、及/或黏度增加劑。

【0087】 在一些實施例中，醫藥組成物包含一或多種緩衝劑及/或緩衝劑系統（亦即共軛酸-鹼對）。如本文中所使用，用語「緩衝劑(buffer)」應意指任何固體或液體組成物（較佳為水性、液體組成物），當其添加至水性調配物中時調整該調配物之pH。所屬技術領域中具有通常知識者將認知到，緩衝劑可以任何方向（朝向更酸性、更鹼性、或更中性pH）調整水性調配物之pH。較佳地，緩衝劑係醫藥上可接受的。可用於本文所述之水性調配物中之緩衝劑的合適實例包括但不限於檸檬酸、磷酸二氫鈉、磷酸氫二鈉、乙酸、硼酸、硼酸鈉、琥珀酸、酒石酸、蘋果酸、乳酸、反丁烯二酸、及類似者。

【0088】 可選地，本文中之醫藥組成物可含有防腐劑。如本文中所使用，除非另有說明，否則用語「抗微生物防腐劑(antimicrobial preservative)」及「防腐劑(preservative)」係指添加至醫藥組成物以保護其等對抗微生物降解或微生物生長之任何物質。就此而言，微生物生長通常扮演必要角色，亦即防腐劑提供避免微生物污染之主要目的。亦可所欲地分別避免微生物對活性成分及賦形劑之任何影響，亦即避免微生物降解。防腐劑之代表性實例包括但不限於氯化苯二甲脞鎂(benzalkonium chloride)、氯化苯索寧(benzethonium chloride)、苯甲酸、苯甲酸鈉、苯甲醇、溴硝丙二醇(bronopol)、西曲溴鎂(cetrimide)、氯化十六烷基吡啶(cetylpyridinium chloride)、氯己定(chlorhexidine)、氯丁醇、氯甲苯酚(chlorocresol)、氯二甲酚、甲酚、乙醇、甘油、海克替啶(hexetidine)、咪唑啉基脲(imidurea)、苯酚、苯氧乙醇、苯乙醇、硝酸苯汞、丙二醇、丙酸鈉、硫柳汞(thimerosal)、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸丙酯、對羥基苯甲酸丁酯、對羥基苯甲酸異丁酯、對羥基苯甲酸苄酯、山梨酸、及山梨酸鉀。

【0089】 本文中所使用之用語「滲透劑(penetration agent)」、「滲透增強劑(penetration enhancer)」、及「滲透劑(penetrant)」係指增加或促進阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭的吸收及/或生體可用率之任何物質。較佳地，在投予後，滲透劑增加或促進阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭的吸收及/或生體可用率。合適的實例包括但不限於十四烷基麥芽糖苷、甘膽酸鈉、牛磺熊去氧膽酸、卵磷脂及類似者；及幾丁聚醣(chitosan)（及鹽類）、及表面活性成分，諸如氯化苯二甲烴銨、十二烷基硫酸鈉、多庫酯鈉、聚山梨醇酯、月桂醇聚醚-9 (laureth-9)、辛苯聚醇(octoxynol)、去氧膽酸鈉、聚精胺酸、及類似者。較佳地，選擇滲透劑以符合下列一般要求中之一或多者：

- (a)有效增加阿替卡普蘭之晶形 I、阿替卡普蘭之晶形 II、阿替卡普蘭之晶形 III、或非晶阿替卡普蘭之吸收，較佳地以暫時及/或可逆的方式；
- (b)為藥理學惰性；
- (c)為非過敏性、非毒性、及/或非刺激性；
- (d)為高度有效（少量即有效）；
- (e)與醫藥組成物之其他組分相容；
- (f)為無氣味、無色、及/或無味；
- (g)其被監管機構接受；及
- (h)不昂貴且純度高。

【0090】 本文使用之醫藥組成物可進一步含有一或多種額外賦形劑，例如潤濕劑、界面活性劑組分、增溶劑、增稠劑、著色劑、抗氧化劑組分、及類似者。

【0091】 合適的抗氧化劑組分之實例（若使用）包括但不限於下列之一或多者：亞硫酸鹽；抗壞血酸；抗壞血酸鹽，諸如抗壞血酸鈉、抗壞血酸鈣、或抗壞血酸鉀；抗壞血基棕櫚酸酯；反丁烯二酸；乙二胺四乙酸或其鈉鹽或鈣鹽；生育酚；沒食子酸酯，諸如沒食子酸丙酯、沒食子酸辛酯、或沒食子酸十二酯；維生素E；及其混合物。抗氧化劑組分為液體組成物提供長期穩定性。

【0092】 可包括增溶劑及乳化劑以促進活性成分或其他賦形劑更均勻分散，其一般不可溶於液體載劑中。合適的乳化劑之實例（若使用）包括但不限於例如明膠、膽固醇、阿拉伯樹膠、黃芪膠、果膠、甲基纖維素、卡波姆、及其混合物。合適的增溶劑之實例包括聚乙二醇、甘油、D-甘露醇、海藻糖、苯甲酸苄酯、乙醇、三胺基甲烷、膽固醇、三乙醇胺、碳酸鈉、檸檬酸鈉、水楊酸鈉、醋酸鈉、及其混合物。增溶劑或乳化劑可以足以將活性成分（亦即阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭）溶解或分散在載體中之量存在。

【0093】 合適的等滲劑（若使用）可包括氯化鈉、甘油、D-甘露醇、D-山梨糖醇、葡萄糖、及其混合物。

【0094】 懸浮劑或黏度增加劑亦可添加至醫藥組成物中。合適的實例包括但不限於羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、微晶纖維素、卡波姆、果膠、海藻酸鈉、幾丁聚醣鹽、結蘭膠、泊洛沙姆、聚乙烯吡咯啶酮、黃原膠、及類似者。

【0095】 有利地，阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭可每天投予一次，或每天總劑量可分成每天兩次、三次、或四次劑量投予。

【0096】 如本文所述，特定言之，患者在用阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭治療前對於其他抗憂鬱療法反應不足。因此，在特定實施例中，本揭露係關於如本文所述使用之阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭，其中患者在用阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭治療前對於其他抗憂鬱療法反應不足。在進一步特定實施例中，本揭露亦關於如本文所述之阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭在製造藥物之用途，其中患者在用阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭治療前對於其他抗憂鬱療法反應不足。在進一步特定實施例中，本揭露進一步關於如本文所述之包裝或醫藥產品，其中該患者在用阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭治療前對於其他抗憂鬱療法反應不足。此類抗憂鬱療法可特別選自選擇性血清素再吸收抑制劑(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)、血清素-正腎上腺素再吸收抑制劑(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)、或其組合。

【0097】 如本文所述，阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭可用作為輔助治療，或者換言之，作為附加物結合，或與一或多種抗憂鬱劑組合，例如患者可能已經或亦被投予一或多種抗憂鬱劑。因此，在進一步特定實施例中，本揭露係關於如本文所述使用之阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭，其包含投予阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭，其係作為具有有效量之一或多種抗憂鬱劑的輔助

治療。在進一步特定實施例中，本揭露係關於如本文所述使用之阿替卡普蘭，其包含與有效量之一或多種抗憂鬱劑結合投予阿替卡普蘭。在進一步特定實施例中，本揭露係關於如本文所述使用之阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭，其包含與有效量之一或多種抗憂鬱劑組合投予阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭。在進一步特定實施例中，本揭露亦關於如本文所述之阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭在製造藥劑之用途，其中該治療包含投予有效量之阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭，其係作為具有有效量之一或多種抗憂鬱劑的輔助治療。在進一步特定實施例中，本揭露亦關於如本文所述之阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭之用途，其中該治療包含與有效量之一或多種抗憂鬱劑結合投予有效量之阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭。在進一步特定實施例中，本揭露亦關於如本文所述之阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭之用途，其中該治療包含與有效量之一或多種抗憂鬱劑組合投予有效量之阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭。在進一步特定實施例中，本揭露進一步關於如本文所述之包裝或醫藥產品，其中用於治療之說明書指示投予有效量之阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭，其係作為具有有效量之一或多種抗憂鬱劑的輔助治療。在進一步特定實施例中，本揭露進一步關於如本文所述之包裝或醫藥產品，其中用於治療之說明書指示與有效

量之一或多種抗憂鬱劑結合投予有效量之阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭。在進一步特定實施例中，本揭露進一步關於如本文所述之包裝或醫藥品，其中用於治療之說明書指示與有效量之一或多種抗憂鬱劑組合投予有效量之阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭。此類一或多種抗憂鬱劑可選自選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)、血清素-正腎上腺素再吸收抑制劑(SNRI)、或其組合。

【0098】 如已經描述者，本揭露係關於如本文所述使用之阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭。在特定實施例中，阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭係S-阿替卡普蘭。在本揭露之進一步實施例中，如本文所述使用之阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭（特別是S-阿替卡普蘭）將係以約2至約35 mg之量投予，更特定言之，以約10 mg之量投予。在又進一步實施例中，如本文所述使用之阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭（特別是S-阿替卡普蘭）係口服投予。此外，在進一步特定實施例中，本揭露係關於如本文所述使用之阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭（特別是S-阿替卡普蘭）每天投予一次。本揭露亦關於如本文所述之阿替卡普蘭在製造藥劑中之用途。在特定實施例中，阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭係S-阿替卡普蘭。在如本文所述之用途之進一步實施例中，投予約2至約35 mg的阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形

III、或非晶阿替卡普蘭，更特定言之，約10 mg。在用途之又進一步實施例中，口服投予阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭。此外，在用途之進一步特定實施例中，每天投予一次阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭，特別是S-阿替卡普蘭。在進一步特定實施例中，本揭露進一步關於如本文所述之包裝或醫藥產品，其中阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭特別是S-阿替卡普蘭。在如本文所述之包裝或醫藥產品之進一步實施例中，用於治療之說明書指示投予約2至約35 mg的阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭，更特定言之，約10 mg。在如本文所述之包裝或醫藥產品之又進一步實施例中，用於治療之說明書指示阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭（特別是S-阿替卡普蘭）係用於口服投予。此外，在如本文所述之包裝或醫藥產品之進一步特定實施例中，用於治療之說明書指示阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭（特別是S-阿替卡普蘭）係用於每天投予一次。

【0099】 有利地，阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭之投予不會導致治療期間重量增加，包括臨床相關重量增加。因此，在進一步特定實施例中，本揭露係關於如本文所述使用之阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭，其中該患者在用阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭治療期間未經歷重量增加。在進一步特定實施例中，本揭露係關於如本文所定義之用途，其中該患者在用阿替卡普蘭之晶

形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭治療期間未經歷重量增加。在進一步特定實施例中，本揭露進一步關於如本文所述之包裝或醫藥產品，其中該患者在用阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭治療期間未經歷重量增加。在初始投予阿替卡普蘭時可特別評估患者之體重。

【0100】 亦意外觀察到，基於初始投予時間之評估，患者在用阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭治療期間未經歷性功能降低。因此，在進一步特定實施例中，本揭露係關於如本文所述使用之阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭，其中該患者在用阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭治療期間未經歷性功能降低。在進一步特定實施例中，本揭露係關於如本文所述之用途，其中該患者在用阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭治療期間未經歷性功能降低。在進一步特定實施例中，本揭露係關於如本文所述之包裝或醫藥產品，其中該患者在用阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭治療期間未經歷性功能降低。此類用語「性功能(sexual functioning)」包含性衝動、性興奮、陰道潤滑、勃起、性高潮達成、或性高潮滿足。可藉由所屬技術領域中具有通常知識者已知之方法評估性滿足，例如藉由應用亞利桑那性經驗量表(ASEX)。

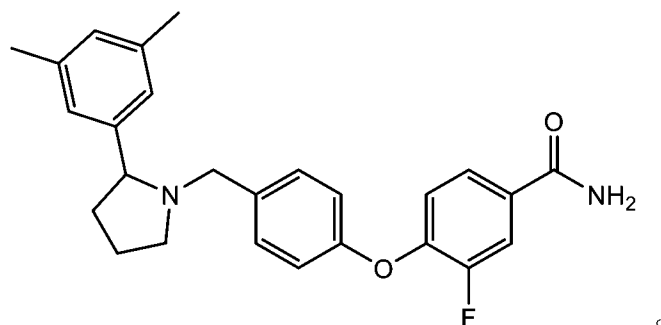
【0101】 如已描述，患者患有失樂症。在某些態樣中，失樂症係中度的。在其他態樣中，失樂症係重度的。失樂症可透過失樂症量表測量，例如斯奈思漢密爾頓快感量表(Snaith Hamilton Pleasure Scale, SHAPS)。因此，在特定

實施例中，本揭露係關於如本文所述使用之阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭，其中患者之失樂症降低至少約40%，如藉由用阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭治療約6週後失樂症量表中總評分自基線之變化所測量，更特定言之，患者之失樂症在約3週至約6週內降低，如藉由失樂症量表中總評分自基線之變化所測量。在進一步特定實施例中，失樂症量表係斯奈思漢密爾頓快感量表(SHAPS)。因此，在特定實施例中，本揭露係關於如本文所述之用途，其中患者之失樂症降低至少約40%，如藉由用阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭治療約6週後失樂症量表中總評分自基線之變化所測量，更特定言之，患者之失樂症在約3週至約6週內降低，如藉由失樂症量表中總評分自基線之變化所測量。在進一步特定實施例中，失樂症量表係斯奈思漢密爾頓快感量表(SHAPS)。在進一步特定實施例中，本揭露係關於如本文所述之包裝或醫藥產品，其中患者之失樂症降低至少約40%，如藉由用阿替卡普蘭之晶形I、阿替卡普蘭之晶形II、阿替卡普蘭之晶形III、或非晶阿替卡普蘭治療6週後失樂症量表中總評分自基線之變化所測量，更特定言之，患者之失樂症在約3週至約6週內降低，如藉由失樂症量表中總評分自基線之變化所測量。在進一步特定實施例中，失樂症量表係斯奈思漢密爾頓快感量表(SHAPS)。

實施例

【0102】 本發明亦提供下列非限制性實施例：

【0103】 實施例1係阿替卡普蘭之晶形I，其特徵在於 $2\theta (\pm 0.2)$ 為 4.6° 、 17.3° 、 17.4° 、 18.0° 、及 24.0° 之四或更多個X射線繞射圖形峰，其中阿替卡普蘭具有以下結構：



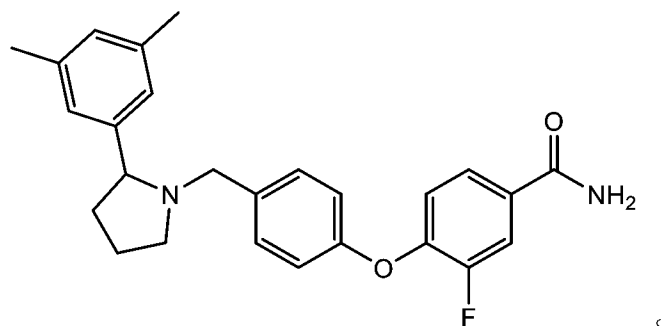
【0104】 實施例2係阿替卡普蘭之晶形I，其特徵在於對應於圖6之X射線粉末繞射圖形。

【0105】 實施例3係如實施例1或2之阿替卡普蘭之晶形I，其特徵在於包含在約 92.9°C 之一個吸熱之示差掃描量熱法熱分析圖。

【0106】 實施例4係如實施例1至3中任一者所述之阿替卡普蘭之晶形I，其特徵在於對應於圖7之示差掃描量熱法熱分析圖。

【0107】 實施例5係如實施例1至4中任一者所述之阿替卡普蘭之晶形I，其係無水的。

【0108】 實施例6係阿替卡普蘭之晶形II，其特徵在於 $2\theta (\pm 0.2)$ 為 3.1° 、 19.0° 、 24.0° 、 24.3° 、或 26.2° 之四或更多個X射線繞射圖形峰，其中阿替卡普蘭具有以下結構：



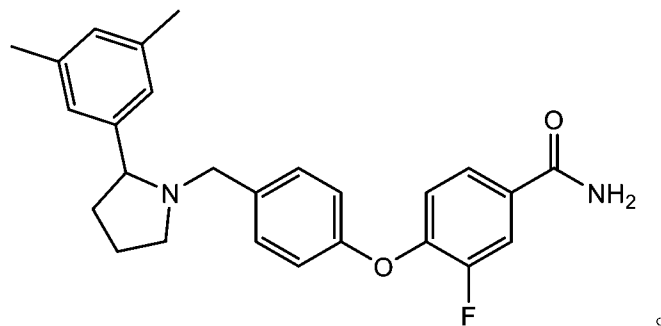
【0109】 實施例7係如實施例6之阿替卡普蘭之晶形II，其特徵在於對應於圖8之X射線粉末繞射圖形。

【0110】 實施例8係如實施例6或7之阿替卡普蘭之晶形II，其特徵在於包含約74.7°C及約96.2°C之一或兩個吸熱之示差掃描量熱法熱分析圖。

【0111】 實施例9係如實施例6至8中任一者所述之阿替卡普蘭之晶形II，其特徵在於對應於圖9之示差掃描量熱法熱分析圖。

【0112】 實施例10係如實施例6至9中任一者所述之阿替卡普蘭之晶形II，其係無水的。

【0113】 實施例11係阿替卡普蘭之晶形III，其特徵在於 $2\theta (\pm 0.2)$ 為 4.1° 、 9.0° 、 17.6° 、 18.0° 、或 21.4° 之四或更多個X射線繞射圖形峰，其中阿替卡普蘭具有以下結構：



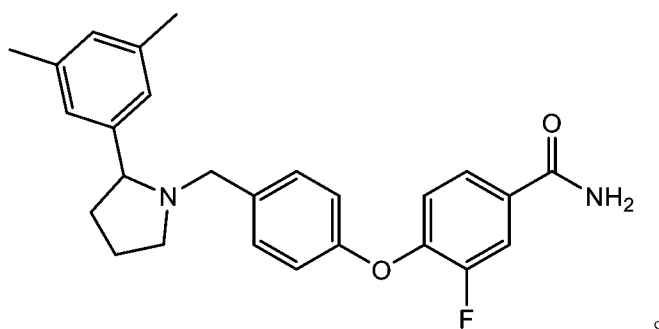
【0114】 實施例12係如實施例11之阿替卡普蘭之晶形III，其特徵在於對應於圖1之X射線粉末繞射圖形。

【0115】 實施例13係如實施例11或12之阿替卡普蘭之晶形III，其特徵在於約121°C之峰溫度(T_m)。

【0116】 實施例14係如實施例11至13中任一者所述之阿替卡普蘭之晶形III，其特徵在於對應於圖4之示差掃描量熱法熱分析圖。

【0117】 實施例15係如實施例11至14中任一者所述之阿替卡普蘭之晶形III，其係無水的。

【0118】 實施例16係阿替卡普蘭之非晶形式，其中阿替卡普蘭具有以下結構：



【0119】 實施例17係如實施例16之非晶形式，其特徵在於包含約45.5°C之 T_g 之示差掃描量熱法熱分析圖。

【0120】 實施例18係如實施例16或17之阿替卡普蘭之非晶形式，其特徵在於對應於圖3之示差掃描量熱法熱分析圖。

【0121】 實施例19係一種醫藥組成物，其包含如實施例1至15中任一者所述之阿替卡普蘭之晶形或如實施例16至18中任一者所述之阿替卡普蘭之非晶形式。

【0122】 實施例20係一種用結晶阿替卡普蘭治療人類患者之重度憂鬱症之方法。

【0123】 實施例21係一種治療人類患者之重度憂鬱症之方法，其包含向人類患者投予結晶阿替卡普蘭，其中該患者先前對於其他抗憂鬱療法之反應不足。

【0124】 實施例22係一種治療人類患者之重度憂鬱症之方法，其包含向有需要之人類患者投予有效量之如實施例1至15中任一者所述之阿替卡普蘭之晶形或如實施例16至18中任一者所述之阿替卡普蘭之非晶形式。

【0125】 實施例23係如實施例22所述之方法，其中該治療包含投予有效量之阿替卡普蘭之晶形或阿替卡普蘭之非晶形式。

【0126】 實施例24係如實施例22或23所述之方法，其中該患者在用阿替卡普蘭之晶形或阿替卡普蘭之非晶形式治療前對於其他抗憂鬱療法反應不足。

【0127】 實施例25係如實施例21、23、或24中任一者所述之方法，其中該其他抗憂鬱療法係選擇性血清素再吸收抑制劑、血清素-正腎上腺素再吸收抑制劑、或其組合。

【0128】 實施例26係如實施例20至25中任一者所述之方法，其進一步包含具有有效量之一或多種抗憂鬱劑的輔助治療。

【0129】 實施例27係如實施例20至26中任一者所述之方法，其中該一或多種抗憂鬱劑係選擇性血清素再吸收抑制劑、血清素-正腎上腺素再吸收抑制劑、或其組合。

【0130】 實施例28係如實施例20至27中任一者所述之方法，其中該阿替卡普蘭之晶形係S-阿替卡普蘭之晶形或該阿替卡普蘭之非晶形式係S-阿替卡普蘭之非晶形式。

【0131】 實施例29係如實施例20至28中任一者所述之方法，其中該有效量之阿替卡普蘭之晶形或阿替卡普蘭之非晶形式係約2至約35 mg。

【0132】 實施例30係如實施例29所述之方法，其中該有效量之阿替卡普蘭之晶形或阿替卡普蘭之非晶形式係約10 mg。

【0133】 實施例31係如實施例20至30中任一者所述之方法，其中該阿替卡普蘭之晶形或該阿替卡普蘭之非晶形式係口服投予。

【0134】 實施例32係如實施例20至31中任一者所述之方法，其中該阿替卡普蘭之晶形或該阿替卡普蘭之非晶形式係每天投予一次。

【0135】 實施例33係如實施例20至32中任一者所述之方法，其中該患者患有失樂症。

【0136】 實施例34係如實施例20至33中任一者所述之方法，其中該患者患有中度失樂症。

【0137】 實施例35係如實施例20至33中任一者所述之方法，其中該患者患有重度失樂症。

【0138】 實施例36係如實施例22至35中任一者所述之方法，其中該患者在用阿替卡普蘭之晶形或阿替卡普蘭之非晶形式治療期間未經歷重量增加。

【0139】 實施例37係如實施例36所述之方法，其中在初始投予該阿替卡普蘭之晶形或該阿替卡普蘭之非晶形式時評估患者之體重。

【0140】 實施例38係如實施例20至37中任一者所述之方法，其中該患者在用阿替卡普蘭之晶形或阿替卡普蘭之非晶形式治療期間未經歷性功能降低。

【0141】 實施例39係如實施例38所述之方法，其中在初始投予該阿替卡普蘭之晶形或該阿替卡普蘭之非晶形式時評估該患者之性功能。

【0142】 實施例40係如實施例38或39所述之方法，其中該性功能包含性衝動、性興奮、陰道潤滑、勃起、性高潮達成、或性高潮滿足。

【0143】 實施例41係如實施例38至40中任一者所述之方法，其中藉由亞利桑那性經驗量表評估性功能。

【0144】 實施例42係如實施例33至35中任一者所述之方法，其中該患者之失樂症降低至少40%，如藉由在用阿替卡普蘭之晶形或阿替卡普蘭之非晶形式治療6週後失樂症量表中之總評分自基線之變化所測量。

【0145】 實施例43係如實施例33至35及42中任一者所述之方法，其中該患者之失樂症在約3週至約6週內降低，如藉由失樂症量表中總評分自基線之變化所測量。

【0146】 實施例44係如實施例42或43所述之方法，其中該失樂症量表係斯奈思漢密爾頓快感量表。

【0147】 實施例45係阿替卡普蘭之晶形，其係用於治療人類患者之重度憂鬱症。

【0148】 實施例46係如實施例1至15中任一者所述之阿替卡普蘭之晶形，其係用於治療人類患者之重度憂鬱症，其中該患者先前對於其他抗憂鬱療法之反應不足。

【0149】 實施例47係如實施例1至15中任一者所述之阿替卡普蘭之晶形，其係用於治療人類患者之重度憂鬱症。

【0150】 實施例48係如實施例47所述之阿替卡普蘭之晶形，其中該治療包含投予有效量之阿替卡普蘭之晶形或阿替卡普蘭之非晶形式。

【0151】 實施例49係如實施例47或48所述之阿替卡普蘭之晶形，其中該患者在用阿替卡普蘭之晶形或阿替卡普蘭之非晶形式治療前對於其他抗憂鬱療法反應不足。

【0152】 實施例50係如實施例46或49中任一者所述之阿替卡普蘭之晶形，其中該其他抗憂鬱療法係選擇性血清素再吸收抑制劑、血清素-正腎上腺素再吸收抑制劑、或其組合。

【0153】 實施例51係如實施例45至50中任一者所述之阿替卡普蘭之晶形，其進一步包含具有有效量之一或多種抗憂鬱劑的輔助治療。

【0154】 實施例52係如實施例45至51中任一者所述之阿替卡普蘭之晶形，其中該一或多種抗憂鬱劑係選擇性血清素再吸收抑制劑、血清素-正腎上腺素再吸收抑制劑、或其組合。

【0155】 實施例53係如實施例45至52中任一者所述之阿替卡普蘭之晶形，其中該阿替卡普蘭之晶形係S-阿替卡普蘭之晶形或該阿替卡普蘭之非晶形式係S-阿替卡普蘭之非晶形式。

【0156】 實施例54係如實施例45至53中任一者所述之阿替卡普蘭之晶形，其中該有效量之阿替卡普蘭之晶形或阿替卡普蘭之非晶形式係約2至約35 mg。

【0157】 實施例55係如實施例54所述之阿替卡普蘭之晶形，其中該有效量之阿替卡普蘭之晶形或阿替卡普蘭之非晶形式係約10 mg。

【0158】 實施例56係如實施例45至55中任一者所述之阿替卡普蘭之晶形，其中該阿替卡普蘭之晶形或該阿替卡普蘭之非晶形式係口服投予。

【0159】 實施例57係如實施例45至56中任一者所述之阿替卡普蘭之晶形，其中該阿替卡普蘭之晶形或該阿替卡普蘭之非晶形式係每天投予一次。

【0160】 實施例58係如實施例45至57中任一者所述之阿替卡普蘭之晶形，其中該患者患有失樂症。

【0161】 實施例59係如實施例45至58中任一者所述之阿替卡普蘭之晶形，其中該患者患有中度失樂症。

【0162】 實施例60係如實施例45至58中任一者所述之阿替卡普蘭之晶形，其中該患者患有重度失樂症。

【0163】 實施例61係如實施例47至60中任一者所述之阿替卡普蘭之晶形，其中該患者在用阿替卡普蘭之晶形或阿替卡普蘭之非晶形式治療期間未經歷重量增加。

【0164】 實施例62係如實施例61所述之阿替卡普蘭之晶形，其中在初始投予該阿替卡普蘭之晶形或該阿替卡普蘭之非晶形式時評估患者之體重。

【0165】 實施例63係如實施例45至62中任一者所述之阿替卡普蘭之晶形，其中該患者在用阿替卡普蘭之晶形或阿替卡普蘭之非晶形式治療期間未經歷性功能降低。

【0166】 實施例64係如實施例63所述之阿替卡普蘭之晶形，其中在初始投予該阿替卡普蘭之晶形或該阿替卡普蘭之非晶形式時評估該患者之性功能。

【0167】 實施例65係如實施例63或64所述之阿替卡普蘭之晶形，其中該性功能包含性衝動、性興奮、陰道潤滑、勃起、性高潮達成、或性高潮滿足。

【0168】 實施例66係如實施例63至65中任一者所述之阿替卡普蘭之晶形，其中藉由亞利桑那性經驗量表評估性功能。

【0169】 實施例67係如實施例58至60中任一者所述之阿替卡普蘭之晶形，其中該患者之失樂症降低至少40%，如藉由在用阿替卡普蘭之晶形或阿替卡普蘭之非晶形式治療6週後失樂症量表中總評分自基線之變化所測量。

【0170】 實施例68係如實施例58至60及67中任一者所述之阿替卡普蘭之晶形，其中該患者之失樂症在約3週至約6週內降低，如藉由失樂症量表中總評分自基線之變化所測量。

【0171】 實施例69係如實施例67或68所述之阿替卡普蘭之晶形，其中該失樂症量表係斯奈思漢密爾頓快感量表。

【0172】 實施例70係阿替卡普蘭之非晶形式，其係用於治療人類患者之重度憂鬱症。

【0173】 實施例71係如實施例16至18中任一者所述之阿替卡普蘭之非晶形式，其係用於治療人類患者之重度憂鬱症，其中該患者先前對於其他抗憂鬱療法之反應不足。

【0174】 實施例72係如實施例16至18中任一者所述之阿替卡普蘭之非晶形式，其係用於治療人類患者之重度憂鬱症。

【0175】 實施例73係如實施例72所述之阿替卡普蘭之非晶形式，其中該治療包含投予有效量之阿替卡普蘭之晶形或阿替卡普蘭之非晶形式。

【0176】 實施例74係如實施例72或73所述之阿替卡普蘭之非晶形式，其中該患者在用阿替卡普蘭之晶形或阿替卡普蘭之非晶形式治療前對於其他抗憂鬱療法反應不足。

【0177】 實施例75係如實施例71或74中任一者所述之阿替卡普蘭之非晶形式，其中該其他抗憂鬱療法係選擇性血清素再吸收抑制劑、血清素-正腎上腺素再吸收抑制劑、或其組合。

【0178】 實施例76係如實施例70至75中任一者所述之阿替卡普蘭之非晶形式，其進一步包含具有有效量之一或多種抗憂鬱劑輔助治療。

【0179】 實施例77係如實施例70至76中任一者所述之阿替卡普蘭之非晶形式，其中該一或多種抗憂鬱劑係選擇性血清素再吸收抑制劑、血清素-正腎上腺素再吸收抑制劑、或其組合。

【0180】 實施例78係如實施例70至77中任一者所述之阿替卡普蘭之非晶形式，其中該阿替卡普蘭之晶形係S-阿替卡普蘭之晶形或該阿替卡普蘭之非晶形式係S-阿替卡普蘭之非晶形式。

【0181】 實施例79係如實施例70至78中任一者所述之阿替卡普蘭之非晶形式，其中該有效量之阿替卡普蘭之晶形或阿替卡普蘭之非晶形式係約2至約35 mg。

【0182】 實施例80係如實施例79所述之阿替卡普蘭之非晶形式，其中該有效量之阿替卡普蘭之晶形或阿替卡普蘭之非晶形式係約10 mg。

【0183】 實施例81係如實施例70至80中任一者之阿替卡普蘭之非晶形式，其中該阿替卡普蘭之晶形或該阿替卡普蘭之非晶形式係口服投予。

【0184】 實施例82係如實施例70至81中任一者之阿替卡普蘭之非晶形式，其中該阿替卡普蘭之晶形或該阿替卡普蘭之非晶形式係每天投予一次。

【0185】 實施例83係如實施例70至82中任一者所述之阿替卡普蘭之非晶形式，其中該患者患有失樂症。

【0186】 實施例84係如實施例70至83中任一者所述之阿替卡普蘭之非晶形式，其中該患者患有中度失樂症。

【0187】 實施例85係如實施例70至84中任一者所述之阿替卡普蘭之非晶形式，其中該患者患有重度失樂症。

【0188】 實施例86係如實施例72至85中任一者所述之阿替卡普蘭之晶形，其中該患者在用阿替卡普蘭之晶形或阿替卡普蘭之非晶形式治療期間未經歷重量增加。

【0189】 實施例87係如實施例86所述之阿替卡普蘭之非晶形式，其中在初始投予該阿替卡普蘭之晶形或該阿替卡普蘭之非晶形式時評估患者之體重。

【0190】 實施例88係如實施例70至87中任一者所述之阿替卡普蘭之非晶形式，其中該患者在用阿替卡普蘭之晶形或阿替卡普蘭之非晶形式治療期間未經歷性功能降低。

【0191】 實施例89係如實施例88所述之阿替卡普蘭之非晶形式，其中在初始投予該阿替卡普蘭之晶形或該阿替卡普蘭之非晶形式時評估該患者之性功能。

【0192】 實施例90係如實施例88或89所述之阿替卡普蘭之非晶形式，其中該性功能包含性衝動、性興奮、陰道潤滑、勃起、性高潮達成、或性高潮滿足。

【0193】 實施例91係如實施例88至90中任一者所述之阿替卡普蘭之非晶形式，其中藉由亞利桑那性經驗量表評估性功能。

【0194】 實施例92係如實施例83至85中任一者所述之阿替卡普蘭之非晶形式，其中該患者之失樂症降低至少40%，如藉由在用阿替卡普蘭之晶形或阿替卡普蘭之非晶形式治療6週後失樂症量表中總評分自基線之變化所測量。

【0195】 實施例93係如實施例83至85及92中任一者所述之阿替卡普蘭之非晶形式，其中該患者之失樂症在約3週至約6週內降低，如藉由失樂症量表中總評分自基線之變化所測量。

【0196】 實施例94係如實施例92或93所述之阿替卡普蘭之非晶形式，其中該失樂症量表係斯奈思漢密爾頓快感量表。

【0197】 實施例95係阿替卡普蘭之晶形或阿替卡普蘭之非晶形式用於製造用於治療人類患者之重度憂鬱症之藥物之用途。

【0198】 實施例96係如實施例1至15中任一者所述之阿替卡普蘭之晶形或如實施例16至18中任一者所述之阿替卡普蘭之非晶形式在製備用於治療人類患者之重度憂鬱症之藥物之用途，其中該患者先前對於其他抗憂鬱療法之反應不足。

【0199】 實施例97係如實施例1至15中任一者所述之阿替卡普蘭之晶形或如實施例16至18中任一者所述之阿替卡普蘭之非晶形式在製備用於治療人類患者之重度憂鬱症之藥物之用途。

【0200】 實施例98係如實施例97所述之用途，其中該治療包含投予有效量之阿替卡普蘭之晶形或阿替卡普蘭之非晶形式。

【0201】 實施例99係如實施例97或98所述之用途，其中該患者在用阿替卡普蘭之晶形或阿替卡普蘭之非晶形式治療前對於其他抗憂鬱療法反應不足。

【0202】 實施例100係如實施例96或99中任一者所述之用途，其中該其他抗憂鬱療法係選擇性血清素再吸收抑制劑、血清素-正腎上腺素再吸收抑制劑、或其組合。

【0203】 實施例101係如實施例95至100中任一者所述之用途，其進一步包含具有有效量之一或多種抗憂鬱劑的輔助治療。

【0204】 實施例102係如實施例95至101中任一者所述之用途，其中該一或多種抗憂鬱劑係選擇性血清素再吸收抑制劑、血清素-正腎上腺素再吸收抑制劑、或其組合。

【0205】 實施例103係如實施例95至102中任一者所述之阿替卡普蘭之非晶形式，其中該阿替卡普蘭之晶形係S-阿替卡普蘭之晶形或該阿替卡普蘭之非晶形式係S-阿替卡普蘭之非晶形式。

【0206】 實施例104係如實施例95至103中任一者所述之阿替卡普蘭之非晶形式，其中該有效量之阿替卡普蘭之晶形或阿替卡普蘭之非晶形式係約2至約35 mg。

【0207】 實施例105係如實施例104之阿替卡普蘭之非晶形式，其中該有效量之阿替卡普蘭之晶形或阿替卡普蘭之非晶形式係約10 mg。

【0208】 實施例106係如實施例95至105中任一者之阿替卡普蘭之非晶形式，其中該阿替卡普蘭之晶形或該阿替卡普蘭之非晶形式係口服投予。

【0209】 實施例107係如實施例95至106中任一者之阿替卡普蘭之非晶形式，其中該阿替卡普蘭之晶形或該阿替卡普蘭之非晶形式係每天投予一次。

【0210】 實施例108係如實施例95至107中任一者所述之阿替卡普蘭之非晶形式，其中該患者患有失樂症。

【0211】 實施例109係如實施例95至83中任一者所述之阿替卡普蘭之非晶形式，其中該患者患有中度失樂症。

【0212】 實施例110係如實施例95至84中任一者所述之阿替卡普蘭之非晶形式，其中該患者患有重度失樂症。

【0213】 實施例111係如實施例77至85中任一者所述之阿替卡普蘭之晶形，其中該患者在用阿替卡普蘭之晶形或阿替卡普蘭之非晶形式治療期間未經歷重量增加。

【0214】 實施例112係如實施例111所述之阿替卡普蘭之非晶形式，其中在初始投予該阿替卡普蘭之晶形或該阿替卡普蘭之非晶形式時評估患者之體重。

【0215】 實施例113係如實施例95至112中任一者所述之阿替卡普蘭之非晶形式，其中該患者在用阿替卡普蘭之晶形或阿替卡普蘭之非晶形式治療期間未經歷性功能降低。

【0216】 實施例114係如實施例113所述之阿替卡普蘭之非晶形式，其中在初始投予該阿替卡普蘭之晶形或該阿替卡普蘭之非晶形式時評估該患者之性功能。

【0217】 實施例115係如實施例113或114所述之阿替卡普蘭之非晶形式，其中該性功能包含性衝動、性興奮、陰道潤滑、勃起、性高潮達成、或性高潮滿足。

【0218】 實施例116係如實施例113至114中任一者所述之阿替卡普蘭之非晶形式，其中藉由亞利桑那性經驗量表評估性功能。

【0219】 實施例117係如實施例108至110中任一者所述之阿替卡普蘭之非晶形式，其中該患者之失樂症降低至少40%，如藉由在用阿替卡普蘭之晶形或阿替卡普蘭之非晶形式治療6週後失樂症量表中總評分自基線之變化所測量。

【0220】 實施例118係如實施例108至110及117中任一者所述之阿替卡普蘭之非晶形式，其中該患者之失樂症在約3週至約6週內降低，如藉由失樂症量表中總評分自基線之變化所測量。

【0221】 實施例119係如實施例117或118所述之阿替卡普蘭之非晶形式，其中該失樂症量表係斯奈思漢密爾頓快感量表。

【0222】 實施例120係包裝或醫藥產品，其包含(i)如實施例1至15中任一者所述之阿替卡普蘭之晶形、如實施例16至18中任一者所述之阿替卡普蘭之非晶形式、或其組合，及(ii)用於治療患有失樂症之人類患者之重度憂鬱症之說明書。

【0223】 下列實例係提出用以協助了解本發明，並非意圖且不應理解為以任何方式限制後述請求項所載發明。

縮寫			
頭字語	意義	頭字語	意義
¹ H NMR	質子核磁共振	MEK	甲基乙基酮（2-丁酮）
CAN	乙腈	MeOH	甲醇
ATR	減弱全反射	MIBK	甲基乙基酮
BDE	吹掃蒸發(blow-down evaporation)	N/A	不適用
ca.	大約	NBP	N-丁基-2-吡咯啉酮
CA(PEG) _n	羧基-PEG-胺（n = #乙二醇單元）	NMR	核磁共振
CCD	電荷耦合偵測器	PLM	偏光顯微術
DCM	二氯甲烷	PTFE	聚四氟乙烯
DMAc	N,N-二甲基乙醯胺	PMMA	聚甲基丙烯酸甲酯
DMF	N,N-二甲基甲醯胺	PVA	聚丙烯酸乙烯酯
DMI	1,3-二甲基-2-咪唑啉酮	PVP	聚乙烯吡咯啉酮
DMPU	N,N'-二甲基仲丙基脲	RH	相對濕度
DMSO	二甲亞砜	RT	室溫
DSC	示差掃描量熱法	SCXRD	單晶 X 射線繞射
DVS	動態蒸氣吸附	SEM	掃描式電子顯微鏡
Eq	均等物	SM	起始材料
EtOH	乙醇	TBME	三級丁基甲基醚
FTIR	紅外傅立葉轉換	t-BuOH	三級丁醇
GVS	重力蒸氣吸附法	TFA	三氟乙酸
HPLC	高效液相層析	TGA	熱重分析
IC	離子層析法	THF	四氫呋喃
ID	識別	USP	美國藥典
IPA	2-丙醇	vol	體積
mDSC	調變示差掃描量熱法	XRPD	X 射線粉末繞射

實例 1：儀器及方法細節

A.X 射線粉末繞射(XRPD)

Bruker AXS D8 Advance

【0224】 使用Cu K α 輻射(40 kV, 40 mA)及裝配有Ge單色儀之 θ -2 θ 測角計，在Bruker D8繞射儀上收集XRPD繞射圖。入射光束通過2.0 mm發散狹縫，接著通過0.2 mm防散射狹縫及刀邊。繞射光束通過具有2.5°索勒狹縫之8.0 mm接收狹縫，接著通過Lynxeye偵測器。用於數據收集及分析之軟體分別係Diffrac Plus XRD Commander及Diffrac Plus EVA。

【0225】 使樣本在環境條件下按原樣使用粉末作為平盤樣品運行。將樣本在經拋光、零背景(510)矽晶圓上藉由溫和壓至平坦表面上或填充至切割腔中來製備。將樣本在其自身平面上旋轉。

【0226】 標準Pharmorphix數據收集方法之細節係：

- 角範圍：2 至 42° 2 θ
- 步距：0.05° 2 θ
- 收集時間：0.5 秒/步（總收集時間：6.40 分鐘）

【0227】 當需要時，使用其他用於數據收集之方法，細節如表14中所示。

表 14：額外 D8 XRPD 方法	
4 分鐘方法	
角範圍	2 至 31° 2 θ
步距	0.06 ° 2 θ
每步時間	0.5 秒/步

PANalytical Empyrean

【0228】 在PANalytical Empyrean繞射儀上使用穿透幾何中之Cu K α 輻射 (45 kV, 40 mA)，收集XRPD繞射圖。在入射光束上使用0.5°狹縫、4 mm遮罩及具有聚焦鏡之0.04 rad索勒狹縫。置於繞射光束上之PIXcel^{3D}偵測器裝配有接收狹縫及0.04 rad索勒狹縫。用於數據收集之軟體係使用X' Pert Operator Interface之X' Pert Data Collector。使用DiffraC Plus EVA或HighScore Plus分析並呈現數據。

【0229】 將樣本在金屬或Millipore 96孔盤中以穿透模式製備並分析。在金屬孔盤上之金屬片材與粉末（大約1至2 mg）之間按原樣使用X射線透明膜。將Millipore盤用於從懸浮液中分離並分析固體，藉由在輕度真空下過濾之前將少量懸浮液直接添加至盤中。

【0230】 用於金屬盤之掃描模式使用gonio掃描軸，而2 θ 掃描係用於Millipore盤。

【0231】 標準篩選數據收集方法之細節係：

- 角範圍：2.5 至 32.0° 2 θ
- 步距：0.0130° 2 θ
- 收集時間：12.75 秒/步（總收集時間為 2.07 分鐘）

【0232】 用於數據收集之軟體係X' Pert Data Collector並使用DiffraC Plus EVA分析並呈現數據。勛

B.核磁共振(NMR)

【0233】 在配備有自動取樣器並由DRX 400主控台控制之Bruker 400 MHz儀器上收集 ^1H NMR光譜。除非另有說明，否則在DMSO- d_6 溶劑中製備樣本。使用標準Bruker-負載實驗，使用Topspin軟體內之ICON-NMR組態獲取自動化實驗(^1H)。使用ACD Spectrus處理器進行離線分析。

C. 示差掃描量熱法(DSC)

TA Instruments Q2000

【0234】 在配備有50位自動取樣器之TA Instruments Q2000上收集DSC數據。一般而言，將0.5至3 mg之各樣本在針孔鋁盤中，以 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 從 25°C 加熱至 275°C 。在樣本之上維持50 mL/min之乾燥氮氣吹掃。

【0235】 使用 $2^\circ\text{C}/\text{min}$ 之潛在加熱速率及每60秒 $\pm 0.636^\circ\text{C}$ （振幅）之溫度調變參數進行調變溫度DSC。

【0236】 儀器控制軟體係Advantage for Q Series及Thermal Advantage，並使用Universal Analysis或TRIOS分析數據。

TA Instruments Discovery DSC

【0237】 在配備有50位自動取樣器之TA Instruments Discovery DSC上收集DSC數據。一般而言，將0.5至3 mg之各樣本在針孔鋁盤中，以 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 從 25°C 加熱至 275°C 。在樣本之上維持50 mL/min之乾燥氮氣吹掃。

【0238】 儀器控制軟體係TRIOS，並使用TRIOS或Universal Analysis分析數據。

D.熱重分析(TGA)

TA Instruments Q500

【0239】 在配備有16位自動取樣器之TA Instruments Q500 TGA上收集TGA數據。一般而言，將1至5 mg之各樣本裝載在預先扣重之鋁DSC盤中，並以10°C/min從環境溫度加熱至350°C。在樣本之上維持60 mL/min之氮氣吹掃。

【0240】 儀器控制軟體係Advantage for Q Series及Thermal Advantage，並使用Universal Analysis或TRIOS分析數據。

TA Instruments Discovery TGA

【0241】 在配備有25位自動取樣器之TA Instruments Discovery TGA上收集TGA數據。一般而言，將1至5 mg之各樣本裝載在預先扣重之鋁DSC盤中，並以10°C/min從環境溫度加熱至350°C。在樣本之上維持25 mL/min之氮氣吹掃。

【0242】 儀器控制軟體係TRIOS，並使用TRIOS或Universal Analysis分析數據。

E.偏光顯微術(PLM)

Leica LM/DM 偏光顯微鏡

【0243】 在具有用於影像擷取之數位視訊攝影機之Leica LM/DM偏光顯微鏡上分析樣本。將少量之各樣本放置於載玻片上，有或沒有浸沒油，並用蓋玻片覆蓋。用適當放大倍數及耦接至λ假色濾波器之部分偏光觀察樣本。使用StudioCapture或Image ProPlus軟體擷取影像。

Nikon LM/DM 偏光顯微鏡

【0244】 在Nikon SMZ1500偏光顯微鏡上研究樣本，其中數位視訊攝影機連接至DS攝影機控制單元DS-L2用於影像擷取。用適當放大倍數及耦接至 λ 假色濾波器之部分偏光觀察樣本。

F.掃描電子顯微鏡(SEM)

【0245】 在Phenom Pro SEM上收集數據。使用導電雙面黏著膠帶將少量樣本安裝至鋁短柱上。使用濺鍍塗佈機(20 mA, 120 s)施加金之薄層。

G.重力蒸氣吸附法(GVS)

【0246】 使用藉由DVS Intrinsic Control軟體控制之SMS DVS Intrinsic分吸附分析儀來獲得吸附等溫線。藉由儀器控制器將樣本溫度保持在25°C下。藉由將乾燥及潮濕氮氣流混合來控制濕度，總流速為200 mL/min。藉由位於樣本附近之經校準之Rotronic探針（動態範圍為1.0至100%RH）測量相對濕度。隨%RH變動之樣本之重量變化（質量弛豫）由微量天平（準確度 ± 0.005 mg）持續監測。

【0247】 一般而言，在環境條件下將5至30 mg樣本放置於扣重的網狀不銹鋼籃中。在40%RH及25°C（典型的室內條件）下裝載及卸載樣本。如下文所概述進行水分吸附等溫線（每個完整循環掃描2次）。在25°C下在0至90%RH範圍內以10%RH間隔進行標準等溫線。一般而言，進行雙循環（4次掃描）。使用DVS分析套件在Microsoft Excel內進行數據分析。參見表15。

表 15：用於 SMS DVS Intrinsic 實驗之方法	
參數	值
吸附-掃描 1	40 – 90
脫附、吸附-掃描 2	90 – 0, 0 – 40
間隔(%RH)	10
掃描數	4
流速(ml/min)	200
溫度(°C)	25
穩定性(°C/min)	0.2
吸附時間（小時）	6 小時逾時
循環數	2

【0248】 在完成等溫線後回收樣本並藉由XRPD重新分析。

H.藉由 HPLC 之化學純度判定

【0249】 在配備二極體陣列偵測器及使用OpenLAB軟體之Agilent HP1100/Infinity II 1260系列系統上進行純度分析。完整方法細節提供於表16 中。

表 16：用於化學純度判定之 HPLC 方法	
參數	值
方法類型	逆相梯度洗提
樣本製備	0.2 mg/ml 於乙腈：水 1:1
管柱	Supelco Ascentis Express C18 2.7 µm 100 x 4.6 mm
管柱溫度(°C)	25
注射(µL)	5
偵測：波長，帶寬(nm)	255, 90

流速(ml/min)	2		
相 A	0.1% TFA 於水中		
相 B	0.085% TFA 於乙腈中		
時程	時間(min)	相 A %	相 B %
	0	95	5
	6	5	95
	6.2	95	5
	8	95	5

I.離子層析法(IC)

【0250】 使用IC MagicNet軟體在配備858 Professional自動進樣器及800 Dosino劑量單位監測器之Metrohm 930 Compact IC Flex上收集數據。將準確稱重之樣本在合適的溶劑中製備成儲備溶液。藉由與所分析之離子之已知濃度的標準溶液比較來達成定量。除非另有說明，否則一式兩份進行分析並給出平均值。參見表17A及17B。

表 17A：用於陽離子層析法之 IC 方法	
參數	值
方法類型	陽離子交換
管柱	Metrosep C 4 – 250 (4.0 x 250 mm)
管柱溫度(°C)	環境
注射(µL)	各種
偵測	傳導性偵測器
流速(ml/min)	0.9
洗提液	1.7 mM 硝酸 0.7 mM 二吡啶甲酸於 5%丙酮水溶液中

表 17B：用於陰離子層析法之 IC 方法	
參數	值

方法類型	陰離子交換
管柱	Metrosep A Supp 5 – 150 (4.0 x 150 mm)
管柱溫度(°C)	環境
注射(μL)	各種
偵測	傳導性偵測器
流速(mL/min)	0.7
洗提液	3.2 mM 碳酸鈉 1.0 mM 碳酸氫鈉於 5%丙酮水溶液中

J.單晶 X 射線繞射(SCXRD)

【0251】 在配備有Oxford Cryosystems Cobra冷卻裝置之Rigaku Oxford Diffraction Supernova Dual Source, Cu at Zero, Atlas CCD繞射儀上收集數據。使用Cu K α 或Mo K α 輻射收集數據，如實驗表中所述。使用Bruker AXS SHELXTL套件或OLEX結晶軟體解析及細化結構。完整細節可見於CIF中。除非另有說明，否則附接至碳之氫原子以幾何形狀放置且允許以加騎各向同性位移參數(riding isotropic displacement parameter)來細化(refine)。附接至雜原子之氫原子係以差分傅立葉合成定位且允許以各向同性位移參數自由細化。產生晶體結構之參考繞射圖，如描述於Macrae, “Mercury: Visualization and analysis of crystal structures,” 2006, J. Appl. Cryst., Vol. 39, pp. 453-457。

K.拉曼光譜法

- 【0252】 在Renishaw inVia Qontor上收集數據。儀器控制、數據分析及呈現軟體係WiRE。
- 【0253】 方法：激發源， λ_{ex} = 633 nm或785 nm雷射，適當地衰減以避免樣本降解。

【0254】 拉曼位移範圍：100–5000 cm^{-1} ；暴露時間：0.02 -10 s；累積：1-3次。

L.紅外傅立葉轉換(*FTIR*)

【0255】 在配備有通用衰減全反射(*Attenuated Total Reflectance, ATR*)取樣配件之Perkin-Elmer Spectrum One上收集從4000至650 cm^{-1} 經歷16次掃描之數據。使用光譜軟體收集數據並使用ACD Spectrus Processor處理。

實例 2 -技術

A.結晶技術

【0256】 對於晶形之研究，在各種溶劑或溶劑混合物中進行成熟實驗（或漿料熟化），且經受熱-冷循環。

成熟腔室程序

【0257】 將用於成熟之懸浮液放置於平台振盪器培育箱（Heidolph Titramax /培育箱1000）中，並經受自環境至大約50°C之一系列熱-冷循環。此係藉由每4小時打開或關閉加熱來達成。整個過程均維持振盪。

Polar Bear 程序

【0258】 將懸浮液在Polar Bear (Cambridge Reactor Design)中在50°C下攪拌。然後將樣本冷卻至25°C並且再攪拌4小時。在此時間之後，將樣本加熱回到50°C。然後重複該循環。

冷卻結晶

【0259】 藉由降低澄清溶液之溫度來獲得結晶。

控制蒸發

【0260】 藉由透明之無粒子溶液的控制蒸發產生結晶。在大約恆定溫度下，自系統移除溶劑，從而增加溶質濃度。當達到某個最大過飽和度時獲得晶體成核及生長。

藉由反溶劑添加之沈澱/結晶

【0261】 反溶劑結晶（或淹沒結晶）用於自溶液中沈澱材料。結晶包括將可混溶之反溶劑添加至溶質溶液中，降低溶質之原始溶解度，增加過飽和度，並因此導致其沈澱。

藉由溶劑沈積或溶劑層擴散之結晶

【0262】 溶劑擴散結晶用於自溶液中緩慢沈澱材料。將材料溶解在小瓶中之適當溶劑中，並且非常緩慢地添加可混溶之反溶劑使其停留在溶劑層上。然後關閉小瓶。

【0263】 所選擇之反溶劑可以任何比例與溶劑混溶，並且溶質相對地不溶於其中。此外，反溶劑需要密度梯度以逐漸擴散至溶劑層中，降低整體溶解度且最終導致材料結晶。

B. 熱技術

【0264】 溶劑合物/水合物之去溶劑化（乾燥後）

【0265】 使用各種環境條件，諸如溫度及壓力用於固態水合相或溶劑合相中之去溶劑阿替卡普蘭。

C. 研磨技術

【0266】 在本文中單獨使用研磨並且是經由聚合物輔助研磨(polymer-assisted grinding, POLAG)。POLAG，一種液體輔助研磨的替代方法，係一種使用與研磨相關的聚合物來促進及/或加速機械化學反應之機械化學方法。

【0267】 行星式碾磨程序：將阿替卡普蘭及相關聚合物放置於樣本小瓶中，並添加兩種不銹鋼研磨珠（直徑3 mm）。使用具有Automaxion配接器之行星式Fritsch研磨機(Pulverisette 6)以500 rpm之速度將混合物研磨2小時。在研磨之後，將所有樣本藉由XRPD初始分析。

實例 3 -非晶阿替卡普蘭之生成及表徵

【0268】 冷凍乾燥及快速蒸發技術皆用於產生非晶阿替卡普蘭。

A. 冷凍乾燥

【0269】 將阿替卡普蘭之形式III (20 mg)稱重至3個HPLC小瓶中。各小瓶用10 vol (250 µL)的相關溶劑在25°C下處理並振盪。將於*t*-BuOH中之樣本放置在90°C下持續幾秒，其中獲得溶液。使用0.45 µm PTFE膜Acrodisc過濾器過

濾溶液，之後在丙酮/乾冰浴中冷凍5分鐘。然後將樣本冷凍乾燥隔夜。所得固體係藉由XRPD表徵。

【0270】 形式III顯示出在室溫下可溶於70% THF/H₂O中（雙相），及在90°C下可溶於*t*-BuOH中。結果顯示於表18中。

表 18：來自非晶生成之結果			
溶劑	溶劑量	觀測值	XRPD
<i>t</i> -BuOH	250 µL/ 10 vol	不溶 (在 90°C 下可溶)	非晶形
THF/H ₂ O (70%)	250 µL/ 10 vol	可溶，雙相溶膠	非晶形

【0271】 XRPD分析顯示，冷凍乾燥方法成功地從*t*-BuOH及70% THF/H₂O中產生非晶材料。參見圖2。來自THF/水之樣本¹H NMR顯示存在殘餘的THF（峰太小無法積分），且發現玻璃轉移溫度為56.8°C。參見非晶阿替卡普蘭之mDSC（圖3）。

【0272】 非晶阿替卡普蘭在40°C/75% RH下靜態儲存1週之後，獲得形式II。

B.吹掃蒸發(BDE)程序

【0273】 THF及乙酮用作溶劑來探測BDE，作為一種用於產生非晶阿替卡普蘭之技術。在室溫下將阿替卡普蘭之形式III (30 mg)溶解於5體積(150 µL)的丙酮中並震盪以獲得澄清溶液。使用60°C N₂以30 L/min之流速藉由BDE移除溶劑持續40 min。此材料隨後在5及50°C下用於多形體篩選。

【0274】 製備新鮮的非晶阿替卡普蘭在40°C/75% RH下靜態儲存1週。兩種溶劑皆產生非晶阿替卡普蘭。藉由mDSC判定T_g為45.5°C。參見表19之非晶阿替卡普蘭之表徵。

表 19：非晶阿替卡普蘭之表徵	
¹ H-NMR	存在殘餘丙酮(0.2 mol. eq.)
mDSC	對樣本進行 mDSC T _g = 45.5°C
HPLC 純度	99.7%
DSC	GFA III 類

實例 4 -多形體篩選

A.溶解度評估

【0275】 將阿替卡普蘭之形式III (20 mg)分配至具有磁性攪拌棒之琥珀色HPLC小瓶中。將各小瓶用相關溶劑(5 vol)在室溫下處理，並在300 rpm下攪拌10分鐘。若仍觀察到懸浮液，則將阿替卡普蘭之形式III (20 mg)分配至具有磁性攪拌棒之琥珀色HPLC小瓶(x 49)中。將各小瓶用相關溶劑(5 vol)在室溫下處理，並在300 rpm下攪拌10分鐘。若仍觀察到懸浮液，則添加增加體積的溶劑直到材料完全溶解或直到已使用最大80體積（表20）為止。將所有樣本加熱至50°C，並保持1小時。然後將樣本以0.1°C/min之速率冷卻至5°C，並且使其留置攪拌隔夜。使此時其餘任何懸浮液在室溫/50°C下經受成熟2週。

【0276】 在24小時之後使其餘溶液蒸發至乾，並在正壓下藉由過濾分離懸浮液，且藉由XRPD分析所有固體。使用圖13之示意圖進一步處理膠或油。

【0277】 溶解度評估結果顯示於表20中。自水、DMSO（在25/50℃下形成的膠之成熟之後8天）、二乙醚（結晶）、DCM（結晶）、庚烷、3-甲基-1-丁醇、水/甲醇(20%)、硝基甲烷、氯仿（結晶）、及環己烷中獲得阿替卡普蘭之形式III。

表 20：溶解度評估之結果		
溶劑	結晶點/治療	XRPD
水	漿液在-25℃/50℃下循環（10 天）	形式 III
乙腈	緩慢蒸發（1 週），接著進行超音波處理	非晶形
乙酸異丙酯	1.緩慢蒸發（1 週）， 2.超音波處理(1 hr)， 3.真空烘箱（40℃/16 小時） 4.添加反溶劑（庚烷）	非晶形
DMSO	1.緩慢蒸發（2 週），在 40℃下之真空烘箱 24h 2.緩慢蒸發 3.成熟 25/50℃，5 天 4.超音波處理，約 1.5 h 5.添加正庚烷，成熟 25/50℃，2 天 6.膠狀白色固體，成熟 25/50℃/8 天	形式 III
MIBK	緩慢蒸發（1 週，超音波處理(1 hr)	非晶形
庚烷	未溶解- 25℃/50℃循環（10 天）	形式 III
3-甲基-1-丁醇	蒸發(2w)	形式 III
20% 水/MeOH	10℃冷卻並保持 1 小時	形式 III
硝基甲烷	10℃冷卻並保持 1 小時	形式 III
環己烷	未溶解- 25℃/50℃循環（10 天）	形式 III
DMAc	1.緩慢蒸發（2 週），在 40℃下之真空烘箱 24h 2.緩慢蒸發 3.成熟 25/50℃，8 天	形式 III

B.低溫多形性篩選

【0278】 低溫多形體篩選係在5°C 下使用非晶阿替卡普蘭進行。使用非晶阿替卡普蘭(30 mg)，由BDE在上文所述之章節「吹掃蒸發(Blow-Down Evaporation, BDE)程序」中產生。將各小瓶以給定體積用表21中所述之溶劑處理，以在5°C 下產生漿料，並在500 rpm下攪拌10分鐘。對於在10分鐘時轉化成漿料之澄清溶液，取小等分試樣並藉由XRPD分析。將保持為澄清溶液之任何樣本放在一邊並冷卻至室溫隔夜，且稍後用反溶劑處理。低溫多形體篩選之結果可見於表21中。

表 21：來自低溫、及後續反溶劑多形體篩選之結果				
溶劑	溶劑 (vol.)	治療	24h 之後的形式	14 天之後的形式
甲醇	10	XRPD	形式 III	形式 III
2-丙醇	10	H ₂ O 反溶劑(250 µL)	形式 III	形式 III
1-丙醇	5	H ₂ O 反溶劑(2:1)	形式 III	形式 III
丙酮	5	H ₂ O 反溶劑(5:1)成熟 25/50°C	非晶形	形式 III
乙酸異丙酯	10	H ₂ O 反溶劑(2:1)：雙相溶膠真空烘箱 50°C	非晶形	非晶形
TBME	15	H ₂ O 反溶劑(1:1)：雙相溶膠真空烘箱 50°C	非晶形	非晶形
MEK	5	H ₂ O 反溶劑(5:1)	形式 III	形式 III
NBP	5	H ₂ O 反溶劑(5:1)在真空烘箱中移除溶劑，50 °C	形式 III	形式 III
MIBK	5	1.H ₂ O 反溶劑(1:1) 2.蒸發至乾 3.成熟 25/50°C	形式 II 及形式 III	形式 II 及形式 III
DMF	5	H ₂ O 反溶劑(1:1) 成熟 25/50°C	非晶形	形式 III
DMPU	5	H ₂ O 反溶劑(5:1) 成熟 25/50°C/4 天	形式 III	形式 III
10%		H ₂ O 反溶劑(1:1)	形式 III	形式 III

水/甲醇	40	成熟 25/50°C/4 天		
5%水/EtOH	15	XRPD	形式 III	形式 III
20% 水/甲醇	40	無	形式 III	形式 III
10%水/IPA	15	XRPD	形式 III	形式 III
10%水 /ACN	25	H ₂ O 反溶劑(1:1)	形式 III	形式 III
吡啶	5	H ₂ O 反溶劑(5:1) 成熟 25/50°C/4 天	形式 III	形式 III
1 -甲基吡 咯啶	5	H ₂ O 反溶劑(5:1)	形式 III	形式 III
DMAc	5	H ₂ O 反溶劑(1:1) 成熟 25/50°C/4 天	形式 III	形式 III

【0279】 大部分樣本在十分鐘內產生澄清溶液，且在24 h之後仍為溶液。十分鐘之後形成混濁溶液之樣本在一小時內形成懸浮液。自1-丙醇、2-丙醇、丙酮、MEK、NBP、DMF、DMI、DMPU、10%水/甲醇、5%水/EtOH、20%水/甲醇、10%水/IPA、10%水/ACN、吡啶、1-甲基吡咯啶、及DMAc獲得形式III。

【0280】 將14天之後保持為溶液之樣本留置在室溫下平衡，並用作為反溶劑之水處理，以誘導沈澱。參見表21。以1:1之反溶劑/溶劑比例開始處理樣本，增加至2:1、3:1、或5:1，直到出現沈澱為止。3 h之後，藉由在Millipore孔盤上過濾分離任何固體/懸浮液，並藉由XRPD分析。

【0281】 在用反溶劑處理之樣本中，用1-丙醇及2-丙醇、丙酮、MEK、NBP、DMF、DMI、DMPU、10%水/甲醇、10%水/ACN、吡啶、1-甲基吡咯啶及DMAc獲得形式III。

C.高溫多形體篩選

【0282】 高溫多形體篩選係在50℃下使用非晶阿替卡普蘭進行。如在低溫篩選中所述進程序，除了樣本初始在50℃下振盪10分鐘。記錄初始觀察結果，並在1 h及24 h時間點時再次觀察。若澄清溶液在10分鐘時轉化成漿料，則取等分試樣並藉由XRPD分析。7天之後，藉由XRPD重新分析懸浮液。將24 h之後保持為澄清溶液之任何樣本冷卻至室溫，且稍後用反溶劑處理。高溫多形體篩選之結果可見於表22中。

表 22：來自高溫、及後續反溶劑多形體篩選之結果				
溶劑	初始溶劑 (vol.)	治療	24 小時之後的形式	14 天之後的形式
水	10	XRPD	非晶形	非晶形
丙酮	5	庚烷 5:1	形式 III	形式 III
乙酸乙酯	10	庚烷 5:1	形式 I	形式 I
乙腈	5	庚烷 3:1	形式 III	形式 III
乙酸異丙酯	5	庚烷 3:1	形式 III	形式 III
MEK	5	庚烷 5:1	形式 III	形式 III
NBP	5	庚烷 5:1 1.蒸發 2.成熟 25/50℃	形式 III	形式 III
二乙醚	5	庚烷 1:1	形式 I	形式 I
MIBK	5	庚烷 5:1	形式 III	形式 III
DMF	5	庚烷 2:1 1.蒸發 2.成熟 25℃/50℃	形式 III	形式 III
DMI	5	庚烷 2:1 1.蒸發至乾 2.成熟 25/50℃ 3.超音波處理約 1 h 4.真空烘箱：50℃/6 h	非晶形	非晶形

2-甲基 THF	5	庚烷 5:1	形式 III	形式 III
1-甲氧基-2-丙醇	5	庚烷 5:1 1.蒸發至乾 2.成熟 25/50°C	形式 III	形式 III
3-甲基-1-丁醇	5	庚烷 5:1 1.蒸發至乾 2.成熟 25/50°C	形式 III	形式 III
10% 水/甲醇	10	庚烷 5:1 1.蒸發至乾 2.成熟 25/50°C	形式 III	形式 III
20% 水/甲醇	10	1.庚烷 1:1 2.XRPD：5 天之後重複分析	非晶形	形式 III
10%水/EtOH	5	庚烷 5:1 緩慢蒸發	形式 III	形式 III
10%水/ACN	5	庚烷 3:1	形式 III	形式 III
PEG 400	5	庚烷 5:1 1.蒸發至乾 2.成熟 25/50°C	混合物形式 II/形式 III	混合物形 式 II/形式 III
環丁砜	5	庚烷 5:1 1.蒸發至乾 2.成熟 25/50°C 3.超音波處理約 1 h 4.真空烘箱：50°C/6 h	非晶形	非晶形
1-戊醇	5	蒸發至乾	形式 III	形式 III
甲酸	5	庚烷 5:1 1.蒸發至乾 2.成熟 25/50°C 3.超音波處理約 1 h 4.真空烘箱：50°C/6 h	非晶形	非晶形
DMAc	5	庚烷 5:1 1.蒸發至乾 2.成熟 25/50°C 3.超音波處理約 1 h 4.真空烘箱：50°C/2 d h 5.添加 150 µL H ₂ O 6.成熟 25/50°C，5 天	非晶形	非晶形

【0283】 將在50°C下7天之後保持為溶液之樣本冷卻至室溫，並用正庚烷處理。最初以1:1之反溶劑/溶劑比處理樣本，進行觀察並在攪拌(300 rpm/10 mins)十分鐘之後再次觀察。添加額外體積之反溶劑直到沈澱物形成。若獲得稀薄的白色懸浮液，或者估計過濾後回收率差，則亦添加額外的反溶劑。在3及16 h之後記錄進一步的觀察結果，取出懸浮液之等分試樣並藉由XRPD分析。藉由如表22中詳述之進一步處理使形成的膠結晶。添加反溶劑之結果亦可見於表22中。自將庚烷之反溶劑添加至數個溶劑系統中獲得形式III。

D.溫度循環多形體篩選

【0284】 在非晶阿替卡普蘭上進行溫度循環篩選(25/50°C)。將樣本用表23中之溶劑（2.5至5 vol，取決於溶解度）處理。在將樣本放置於平台振盪器培育箱上在25/50°C下以4 h循環程式化之前，進行初始觀察。在一天及7天之後進行觀察，並藉由XRPD分析任何固體。將保持為溶液之樣本用冷的反溶劑（正庚烷或水）處理，之後放回成熟腔室中。

【0285】 類似於先前兩個篩選，大部分樣本在添加溶劑時產生溶液，並在7天之後保持溶液狀態。在具有庚烷及20%水/甲醇之樣本中觀察到懸浮液，並在用水及10%水/丙酮之樣本中形成膠。庚烷中之懸浮液在24 h之後顯示為形式III，在7天之後仍為形式III。其餘樣本形成溶液並用反溶劑處理。

【0286】 在溫度循環篩選中形成溶液之樣本在逆向反溶劑篩選中使用反溶劑-水或庚烷處理。

【0287】 根據溶劑的混溶性，以5:1反溶劑：溶劑比例，用水或正庚烷作為反溶劑處理溶液。製備含有給定量之相關反溶劑之小瓶並放置於冰箱中約2 h。將來自成熟篩選之溶液保持在室溫下約4 h，之後添加至反溶劑樣本中。取固體之等分試樣並藉由XRPD分析。參見表23。

表 23：來自溫度循環多形體、及後續逆向反溶劑(reverse-antisolvent)篩選之結果				
溶劑	溶劑量	反溶劑/量	進一步處理	XRPD
水	150 µL/5 vol	N/A	N/A	形式 II
甲醇	75 µL/2.5 vol	水/375 µL	25/50°C 2 天	形式 II
乙醇	75 µL/2.5 vol	水/375 µL	25/50°C 2 天	形式 II
2-丙醇	300 µL/10 vol	水/375 µL	25/50°C 2 天	形式 II
1-丙醇	75 µL/2.5 vol	水/375 µL	25/50°C 2 天	形式 II
TBME	75 µL/2.5 vol	庚烷/375 µL	非晶形	非晶形
DMSO	75 µL/2.5 vol	水/375 µL	1.25/50°C 2.超音波處理 3 h	非晶形
t-BuOH/水(1:1)	75 µL/2.5 vol	N/A	25/50°C 隔夜	形式 III
10% 水/甲醇	75 µL/2.5 vol	水/375 µL	25/50°C 隔夜	形式 II
10% 水/丙酮	75 µL/2.5 vol	N/A	N/A	形式 II/形式 III
PEG 400	75 µL/2.5 vol	水/375 µL	1.25/50°C, 2 天數 2.超音波處理 3 h	非晶形
吡啶	75 µL/2.5 vol	水/375 µL	25/50°C 2 天	形式 III
1-戊醇	75 µL/2.5 vol	水/375 µL	移除蓋用於蒸發/2 週之後固體	形式 III

E.溶劑沈積（溶劑層擴散）篩選

【0288】 製備形式III之儲備溶液。參見表24。

表 24：阿替卡普蘭之形式 III 在 DMSO 及 <i>t</i> -BuOH 中之儲備溶液		
溶劑	量(mg)	量溶劑
DMSO	90	1.2 mL (13.3 vol)
<i>t</i> -BuOH	30	300 (10 vol)/ 50°C

【0289】 接著將溶液分成相關小瓶數，每HPLC小瓶給出30 mg。將於DMSO及*t*-BuOH中之樣本放置於冷凍庫中約1 h，之後移出並用5:1反溶劑/溶劑比例之相關反溶劑處理。將反溶劑緩慢添加至冷凍溶液中。然後使樣本留置在室溫下靜置。溶劑沈積篩選之結果可見於表25中。

表 25：來自溶劑沉積篩選之結果			
溶劑	反溶劑/沉積的量	進一步處理	XPRD
DMSO	水/ 1.5 mL	N/A	形式 II
<i>t</i> -BuOH	環己烷	冰箱/6 天 移除蓋以用於蒸發/6 天	形式 II

【0290】 將6天之後未產生固體之溶液自冰箱移出並移除蓋子以蒸發溶劑。在留置蒸發6天之後，在*t* -BuOH/環己烷中之樣本中亦產生了固體，藉由XRPD顯示為形式II。經由真空過濾分離*t*-BuOH樣本，並留置在真空下乾燥2 h。在此時間之後，覆蓋並留置隔夜。

F.溶劑界面結晶篩選

【0291】 藉由利用不互溶之溶劑/反溶劑組合來進行溶劑界面篩選。最初製備阿替卡普蘭之形式III之儲備溶液。參見表26。接著將溶液分成小瓶，每小瓶給出30 mg。以5:1反溶劑/溶劑比例用相關反溶劑處理樣本。然後使樣本留置在室溫下靜置。將保持為溶液之樣本放置於冰箱中，並藉由XRPD分析所產生之固體。

表 26：用於界面結晶篩選之儲備溶液的細節		
溶劑	量(mg)	量溶劑
MEK	30	150 µL (5 vol)
<i>t</i> -BuOH	60	600 µL (10 vol) / 50°C
2-甲基-THF	30	150 µL (5 vol)

【0292】 溶劑界面結晶篩選結果顯示於表27中。在*t*-BuOH/水系統中，在將反溶劑添加至冷凍的*t*-BuOH中之後不久，形成由膠狀固體組成之白色懸浮液。膠在RT/50°C下成熟產生白色固體，在藉由XRPD分析之後發現其為形式II。形式II亦由在MEK/水及2-甲基THF中之系統產生，最初產生膠狀並在成熟之後產生形式II。

表 27：來自界面結晶篩選之結果			
溶劑	反溶劑/沈積的	進一步處理	XPRD
<i>t</i> -BuOH	水/1.5 mL	白色固體	形式 II
MEK	水/750 µL	冰箱/6 天蒸發成熟 RT/50°C/4 天	形式 II
2-甲基-THF	水/750 µL	冰箱/6 天 蒸發成熟 RT/50°C/4 天	形式 II

K.形式 I、形式 II、及形式 III 之表徵

形式 I

【0293】 在篩選中從乙酸乙酯及MEK中獲得形式I（兩者皆透過溶劑蒸發）。亦自庚烷反溶劑添加至乙酸乙酯及二乙醚中之溶液獲得。分離來自乙酸乙酯溶解度評估之樣本且藉由XRPD、¹H NMR、及DSC（圖7）表徵，並在升高的溫度及濕度下靜態儲存。結果顯示於表30中。

表 30：形式 I 之表徵	
¹ H NMR	● 匹配結構 ● 約 0.1 mol. eq. 乙酸乙酯
DSC	寬的吸熱，開始 92.9°C (57.4 J/g)
40°C/75% RH 1 週	形式 I

【0294】 DSC顯示在92.9°C (57.4 J/g)下之寬的吸熱。在靜態儲存之後，顯示樣本保持為形式I。此等發現顯示形式I可能係無水形式，其在升高的溫度及濕度下儲存之後保持穩定。

形式 II

【0295】 如上所述，形式II係從非晶阿替卡普蘭在40°C/75% RH下靜態儲存1週獲得，且亦在非晶形之篩選中觀察到若干次。形式II係無水的，並且展現低黏度，在升高的溫度及濕度條件（40°C/75% RH及25°C/97% RH）下透過GVS分析及靜態儲存保持穩定。

形式 III

【0296】 形式III展現所欲之固態特性且似乎為最穩定的形式。此外，可容易地從許多溶劑（包括甲醇、20%甲醇/水、10%水/IPA、及5%水/乙醇之溶液）中獲得，在5°C下結晶。在形式III上進行表徵，並且結果顯示於表31中。

表 31：用於形式 III 之表徵數據	
XRPD	結晶
¹ H-NMR	● 與所提出之結構一致
HPLC 純度	99.3%
IC	不存在陽離子/陰離子
DSC	● 吸熱 121.0°C, 75 J/g。 ● 未觀察到降解
PLM	小針狀
TGA	● 在降解之前未觀察到重量損失。 ● 降解開始約 250°C
GVS	● 0.4%在 90%RH 下最大吸收 ● 未觀察到遲滯 ● GVS 之後 XRPD 不變

【0297】 藉由XRPD發現阿替卡普蘭之形式III為結晶。¹H NMR顯示材料與所提出之結構一致，其中存在殘餘的乙酸乙酯。離子層析法顯示不存在陽離子/陰離子，且HPLC顯示99.8%純度。DSC（以10°C/min自20加熱至131°C）顯示121°C之峰溫度。參見圖12。非晶形式在兩個循環中循環（循環1 =自131冷卻至-40°C；循環2 =以10°C/min自-40°加熱至131°C）得到退火玻璃。參見圖5。

實例 5 -熱力學穩定性關係

A.競爭性漿料

【0298】 用形式I、形式II、及形式III進行競爭性漿化實驗以判定穩定性之相對順序。在5及50°C之六種不同溶劑系統中進行漿化實驗。

B.飽和溶液之製備

【0299】 在不同溶劑系統中製備形式III之飽和溶液。參見表32。各小瓶填充有相關溶劑（各者1.5 mL），並將其放置在相關溫度下平衡。在此時間之後，添加小刮勺固體直至固體不再溶解。使樣本在5°C及50°C下攪拌約2週或更長，如所述。

表 32：溶劑
乙腈
20% MeOH/H ₂ O
2-丙醇
乙酸異丙酯
環己烷
Me-THF/60%庚烷

C.形式 I 及 II 之混合物之製備

【0300】 將形式III (180 mg)及形式II (180 mg)組合至4 mL小瓶中。將樣本放置於渦流式摻合器上30分鐘，之後取小量樣本並藉由XRPD分析以確認混合物。稱量10 mg之該混合物，並改為使用形式I及形式II之混合物作為競爭性漿液中之晶種。向各小瓶中添加形式I及II之混合物(7 mg)。參見表33。

表 33：形式 I、II、及 III 之競爭性漿料實驗	
溶劑	溫度

	5°C				50°C		
	約 15 小時	7 天	18 天	56 天	約 15 小時	7 天	18 天
2-丙醇	晶體	形式 III	N/A	N/A	形式 III/ 形式 II	形式 III/ 形式 II	形式 III
乙酸異丙酯	形式 III	形式 III	N/A	N/A	形式 III	形式 III	N/A
環己烷	形式 II/ 形式 III	形式 II/ 形式 III	形式 II/ 形式 III	形式 III	形式 III	形式 III	N/A
Me-THF/60% 庚烷	形式 III	形式 III	N/A	N/A	形式 III	形式 III	N/A

【0301】 在15 h之後，數個樣本轉化成形式III。在15天之後，大部分的樣本轉化成形式III，且在56天之後所有樣本均已轉化成形式III（20% MeOH/H₂O及環己烷（兩者皆在5°C下）花較長時間轉化）。此指示形式III在此等條件下係最穩定的形式。

實例 6 -形式 I 按比例放大

A.路徑 1 -自乙酸乙酯/正庚烷(0.5 g)溶液沈澱

【0302】 將阿替卡普蘭之形式III (0.5 g)稱量至大瓶中。將固體溶解於乙酸乙酯（2.5 mL/5體積）中。將溶液留置蒸發（鬆開瓶蓋）隔夜。第二天早上，仍保持溶液。將樣本放置於真空烘箱中約1 h，以進一步濃縮溶液。在此時間之後，白色沈澱物已開始形成。將懸浮液留置在室溫下隔夜，之後獲得白色固體。將固體放置於50°C之真空烘箱中約2.5 h以移除任何殘餘的乙酸乙酯，之後藉由XRPD重新分析。發現初始懸浮液係形式I。在真空烘箱中乾燥之後，此轉化成形式III。

B.路徑 2 -乙酸乙酯(0.5 g)溶液之蒸發

【0303】 將來自路徑1之樣本再溶解於乙酸乙酯（體積減小至2 mL）中。樣本留置未加蓋，並在第二天觀察到白色沈澱物。將樣本放置於真空烘箱中乾燥3天。判定固體為形式III。

C.路徑 3 -將庚烷反溶劑添加至二乙醚(0.5 g)溶液中

【0304】 在大瓶中將形式III (0.5 g)溶解於乙酸乙酯(2.5 mL/5 vol)中。將溶液留置蒸發（移除瓶蓋）隔夜。第二天早上，已形成膠狀物，在膠狀物中長出少量白色固體。取固體之等分試樣並藉由XRPD分析。在24 h之後，樣本已完全變成固體，長出非常精細的針狀。發現固體為形式II及III之混合物。

D.路徑 4 至路徑 8 –庚烷反溶劑添加至二乙醚(100 mg)溶液

【0305】 進行較小規模的實驗以重新製備形式I。使用在不同溫度下之不同尺寸的小瓶。添加形式III (100 mg)放入至五個小瓶中，添加乙酸乙酯(500 µL)，從而使固體溶解。將各小瓶放置於相關條件下，移除瓶蓋，除非表34中另有指明。一旦觀察到固體，取小量樣本並藉由XRPD分析。

表 34：來自路徑 4 至路徑 8 之固體分析			
小瓶類型	溫度(°C)	細節	XRPD
HPLC	5	移除蓋，將樣本放置在北極熊上	形式 III
HPLC	40	鬆開蓋，將樣本放置在北極熊上	形式 III
4 mL	5	移除蓋，將樣本放置在北極熊上	形式 II
4 mL	40	移除蓋，將樣本放置於烘箱中	形式 I/形式 III
4 mL	50	移除蓋，將樣本放置於真空烘箱中	形式 I/形式 III

實例 7 -形式 II（1 g 規模）按比例放大

【0306】 將形式III (1 g)稱重至50 mL Duran瓶中。將固體溶解於DMSO (13.3 mL/13.3 vol)中，並將溶液放置於冷凍庫中約30分鐘。向冷凍溶液中緩慢添加水（以10 mL等分試樣在瓶壁周圍以旋轉方式添加以最小化固體擾動），直至總共添加50 mL水。幾乎立即在冷凍溶劑層之頂部形成白色懸浮液。將懸浮液留置靜置四天。在此時間之後，樣本看起來更均勻（不再是兩層）、在頂部有輕微白色沈澱，且在容器底部係膠狀固體。放置樣本用於成熟隔夜（25/50 °C - 4 h循環）。第二天早上，觀察到固體卡在容器壁周圍，將其用刮勺鬆動/破碎。取小量樣本並藉由XRPD分析。藉由XRPD仍可看出非晶含量，故將樣本放回成熟腔室中再放置一天。在此時間之後，觀察到結晶度改善，並藉由真空過濾/乾燥分離樣本。上述方法成功地以大規模製備形式II。參見表35。

表 35：形式 II 按比例放大	
細節	XRPD
在成熟腔室中儲存之後	形式 II+非晶形
額外成熟 1 天之後	形式 II

【0307】 形式II從水/DMSO之溶劑層擴散成功地按比例放大(1 g)，並發現係無水的且展現出低吸濕性。樣本在GVS後分析保持呈形式II。參見圖10及圖11。存在由較小粒子（尺寸<10 μm）組成的大黏聚物，以及在黏聚物中存在板（長度約60 μm），及更大的脊狀粒子（長度約120 μm）。在升高的溫度及濕度條件下靜態儲存1週之後，形式II保持穩定。

【0308】 經分離固體之¹H NMR顯示存在殘餘DMSO (0.08 mol. eq)。

TGA顯示小質量損失環境- 108°C (0.95%/~0.05 mol. eq. DMSO)，以及108至255 °C之額外質量損失，歸因於開始分解。XRPD顯示於圖8中。DSC分析顯示在74.7°C (4.7 J/g)之吸熱，與在96.2°C之第二個更尖銳之吸熱重疊（開始，51.3 J/g）。參見圖9。GVS分析顯示，形式II係略微吸濕的。在第一個循環中從40至90% RH觀察到質量吸收為0.26%，質量損失為0.57%。在第二吸附循環中觀察到類似的質量水吸收(0.25%)，其中所有的水均在第二脫附循環中再次損失，並觀察到略微遲滯。參見圖10至圖11。GVS後XRPD分析顯示樣本保持為形式II。HPLC分析顯示純度為99.7%。藉由SEM/PLM之顯微鏡分析顯示存在不規則粒子。粒度範圍<10 µm且至多約200 µm。存在由較小粒子（尺寸<10 µm）組成的大黏聚物，在黏聚物中存在板（長度約60 µm），以及更大的脊狀粒子（長度約120 µm）。在升高的溫度及濕度條件（40°C/75% RH及25°C/97% RH）下靜態儲存顯示樣本保持為形式II。參見表36。

表 36：形式 II 之表徵，以 1 g 規模製備	
¹ H NMR	殘餘的 DMSO (0.08 mol. eq)
TGA	- 在-108°C 環境下觀察到 0.95%質量損失； - 觀察到 1.08%質量損失 108 至 255°C（接近分解開始）
DSC	吸熱開始 74.7°C (4.7 J/g)，與在 96.2°C 之第二個更尖銳之吸熱重疊（開始，51.3 J/g）
GVS	- 樣本展現低黏度。 - 在 40 至 90% RH 觀察到 0.26%之質量吸收，並在第一脫附循環觀察到 0.57%之質量損失。 - 在第二吸附循環中觀察到降低的質量水吸收% (0.25%)，其中所有的水均在第二脫附循環中再次損失，並觀察到略微遲滯。 - GVS 後 XRPD：形式 II
HPLC	99.6%

PLM	不規則粒子，寬度至多 200 μm	
SEM	● 粒子形狀：不規則。 ● 粒度範圍<10 μm 至約 150 μm。 ● 存在由較小粒子（尺寸<10 μm）組成的大黏聚物，在黏聚物中亦存在板（長度約 60 μm）。 ● 更大的脊狀粒子（長度約 120 μm）。	
靜置儲存 （10 天）	40°C / 75% RH	形式 II
	25°C / 97% RH	形式 II

實例 8

【0309】 此係一項多中心、安慰劑對照、隨機、雙盲研究，用於對 SSRI/SNRI 治療反應不足之患有 MDD 的對象。阿替卡普蘭被評估為一種輔助療法；因此，符合條件之對象在整個研究過程中保持不變地接受其 SSRI/SNRI 治療。至少 50% 的募集對象必須係失樂的（如藉由 SHAPS 總評分 ≥ 20 所測量）。

A. 目的

【0310】 主要目標係在作為輔助治療投予對 SSRI / SNRI 治療有部分反應之患有 MDD 之對象時，評估阿替卡普蘭與安慰劑相比在降低憂鬱症症狀方面之功效，如藉由在安慰劑導入期期間無反應者在 MADRS 自基線之變化所評估。

【0311】 次要目標為：

- i. 當作為輔助治療投予對 SSRI/SNRI 治療有部分反應之患有 MDD 之對象時，評估阿替卡普蘭與安慰劑相比在降低憂鬱症症狀方面之功效，如藉由在安慰劑導入期期間反應者及非反應者在 MADRS 自基線之變化所評估。

- ii. 在與 SSRI 或 SNRI 組合使用時，研究患有 MDD 之對象用輔助阿替卡普蘭治療的總體安全性及耐受性。
- iii. 研究阿替卡普蘭相對於安慰劑對憂鬱症相關之失樂症的影響，如藉由 SHAPS 所評估。
- iv. 為了使用臨床總體印象-嚴重性(CGI-S)研究阿替卡普蘭對憂鬱症之症狀的影響，患者報導了重度憂鬱症症狀量表(SMDDS)、及治療經驗之自我評估(SATE)。
- v. 使用 HAM-A 研究阿替卡普蘭對焦慮症狀的影響，並使用 HAM-A₆ 分量表研究阿替卡普蘭對焦慮核心症狀的影響。
- vi 評估患有 MDD 之對象之阿替卡普蘭血漿 PK 並探索其與功效及安全性參數之關係。

【0312】 次要探索目標包括：

- i. 使用 CPFQ 探索阿替卡普蘭對認知及執行功能方面的影響。
- ii. 探索可能與阿替卡普蘭之臨床反應、無反應、或安全性及耐受性參數相關的情緒相關生物標記物（包括但不限於生長因子、HPA 軸標記物、免疫系統活化、代謝標記物）及遺傳/表觀遺傳變化。

B.研究設計

【0313】 對於各對象，研究由兩個階段組成：至多5週之篩選期及持續11週之雙盲治療期。參見圖14。

【0314】 篩選用已准許的SSRI/SNRI起始治療並且對該治療反應不足或僅部分反應之患有MDD之對象。評估包括MINI、抗憂鬱治療史問卷(Treatment History Questionnaire, TRQ)、及MADRS。

【0315】 治療期由3個階段組成。隱藏持續時間之安慰劑導入期，之後對象進入雙盲治療期，其等被隨機分配至10 mg阿替卡普蘭（兩個5 mg膠囊）或繼續服用安慰劑持續6週。各膠囊在硬明膠膠囊中含有阿替卡普蘭(5 mg)、微晶纖維素(94.95 mg)、及硬脂酸鎂(0.05 mg)。完成治療期之對象，進入停藥期並在治療期的其餘時間內用安慰劑治療。各對象之總持續時間大約係16週。有11個排定訪視，包括篩選。整體流程圖顯示於圖14中。

【0316】 在第1天前35至2天內篩選對象，以確定其等符合納入及排除標準之資格。使用MADRS之結構化面談指南評估憂鬱症之症狀。

雙盲治療期

【0317】 雙盲治療期之持續時間係11週分成3個時期。對象在第1天訪視完成後接受藥物治療。第2天在家中服用第一劑量。在空腹條件下服用所有藥物。在訪視3、4、及5時，在安慰劑導入期的持續時間內，將對象重新隨機分配成盲化對象。在雙盲期期間，對象每1至2週至門診中心訪視。參見表37。

表 37：時間及事件排程(TES)											
階段	篩選					^a 雙盲治療期					
訪視編號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	^b 11 或 EW
週（結束）	-5 至 0	0	1	2	3	4	6	7	8	9	11
天	-35 至 -2	1	8	15	22	29	43	50	57	64	78
安全性評估											

身體及神經檢查	X	X				X					X
ASEX		X			X	X	X			X	X
KSS		X			X	X	X			X	X
根據 C-SSRS 之自殺傾向	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
給藥											
隨機化		X	X	X	X						
供應新藥物		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
口服劑量藥物 ^d						第 2 天直至且包括第 78 天 ^e					
給藥之後之膳食		X ^l	X ^l	X ^l	X ^l	X ^l	X ^l	X ^l	X ^l	X ^l	X ^l
臨床評估											
結構化面談指南 MADRS	X ^j	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
結構化面談指南 SIGH-A		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CGI-S		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SMDDS		X			X	X	X			X	
CPFQ		X			X	X	X			X	
SHAPS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SATE ^k											在家時每週一次
持續對象審查											
對象參與之評估 ^k	X										在家時至多 3 次
不良事件											連續的
併用藥物											連續的

EW = 早期退出；a. 訪視應在排定日的±3 天內（基於訪視 2，非基於前次訪視）進行。b. 若對象在雙盲治療期結束之前停止治療，則應完成 EW 訪視。d. 在家：在空腹條件下。在門診日：使用先前訪視時分配之泡殼(blisters)。在完成預給藥評估之後處於空腹條件下。e. 當訪視 11 計畫在至多 3 天後時，繼續用藥。j. 在第一次篩選訪視期間，且在訪視 2 之前至多 4 天以電話方式進行，若在篩選及訪視 2 之 MADRS 評定之間已相隔 2 週或更久的時間。k. 在對象的智慧型手機上使用 Q1.6-app。l. 在現場攝入藥物後的早餐、午餐、或晚餐。

【0318】 導入期：在臨床站點/單位成功完成基線檢查訪視的對象，在整個導入期的持續時間用安慰劑治療。

【0319】 治療期：在導入期結束時，將安慰劑導入反應者及安慰劑導入無反應者以1:1比例隨機分組接受安慰劑或10 mg阿替卡普蘭持續6週。對於各對象，對象維持對隨機分組之確切時機、反應標準、及藥物治療指派盲化。

【0320】 停藥期：在第11週結束前完成雙盲治療期之對象進入停藥期，並在治療期的其餘時間內用安慰劑治療。

C.劑量及投予

【0321】 阿替卡普蘭係以5 mg膠囊供應。安慰劑係以匹配膠囊供應。所有對象服用2個膠囊QD。在第2天至第78天在空腹條件下用一些水每天服用膠囊（給藥前空腹至少4小時）。早餐之前服用藥物。若對象在早餐之前已忘記服用藥物，此係在接下來的餐點之前完成，最晚在同一天的晚餐時完成。若對象在晚餐之後才記起，則省略該天之劑量，並在次日早餐之前服用該劑量。

【0322】 當訪視11計劃在至多3天後進行時，對象持續用藥直至訪視11為止。

【0323】 膠囊整個吞入，而沒有咀嚼、分割、溶解、或壓碎。在服用藥物之後，對象至少30分鐘不能進食或喝水。

【0324】 在雙盲期的第2天在空腹條件下服用第一劑。藥物之劑量係：

- 10 mg 阿替卡普蘭：2 個膠囊之 5 mg 阿替卡普蘭
- 安慰劑：2 個安慰劑膠囊。

【0325】 基於安全數據之盲化審查結果，將藥物劑量如所需調整至5 mg QD。當已決定降低劑量時，此僅適用於新對象且藥物之劑量係：

- 5 mg 阿替卡普蘭：1 個膠囊之 5 mg 阿替卡普蘭

- 安慰劑：1 個安慰劑膠囊。

【0326】 如本文中所使用，富集之ITT分析集(eITT)定義為隨機分入治療期中之所有收案導入安慰劑無反應者，在治療期接受至少一劑研究藥物，並在治療期期間進行至少一次基線後MADRS評估。類似地，完整ITT分析集(fITT)定義為隨機分入治療期中之所有收案對象，在治療期接受至少一劑研究藥物，並在治療期期間進行至少一次治療基線後MADRS評估。

D.臨床評估

【0327】 (i)憂鬱症：蒙哥馬利-艾森貝格憂鬱評定量表(MADRS)、臨床總體印象-嚴重性(CGI-S)、重度憂鬱症症狀量表(SMDDS)、及治療經驗之自我評估(SATE)

【0328】 (ii)失樂症：斯奈思-漢密爾頓快感量表(SHAPS)

【0329】 (iii)焦慮：漢密爾頓焦慮量表(Hamilton Anxiety scale, SIGH-A)及HAM-A6之結構化面談指南

【0330】 (iv)對認知的影響：認知及身體功能問卷(CPFQ)

【0331】 (v)安全性評估

【0332】 執行標準安全性評估包括身體及神經檢查、生命體徵、12導程ECG、臨床化學、血液學、及尿液分析。基於先前研究中GI主訴之觀察，將包括PGI、PGII、G17、及Hp IgG之組添加到臨床實驗室測試組中以測試胃黏膜狀態。

【0333】 (vi)自殺意念：C-SSRS

【0334】 (vii)探索：CPFQ

- 【0335】 (viii)中樞鎮靜效果：卡羅林斯嗜睡量表
- 【0336】 (ix)性功能障礙：ASEX

E.患者群體

【0337】 在184名對象中，169名隨機分入治療期中並包括在安全性群體中，而166名對象被視為完整ITT群體。在完整ITT群體中之166名對象中，121名(73%)係導入安慰劑無反應者（富集之ITT群體），及其餘45名(27%)係導入安慰劑反應者。在富集群體中之121名對象中，112名(92.6%)係白人且84名(69.4%)係女性。平均年齡係41.6歲，範圍在19至64歲。所有對象在治療基線患有失樂症（定義為SHAPS總評分 ≥ 20 ）。在43.8%之對象中觀察到高失樂症水平（定義為SHAPS總評分 ≥ 38 ）。通常，治療組相對於基線特性係類似的。用於eITT及安全性分析之對象人口統計資訊提供於表38及39中。

表 38：人口統計資訊及基線特性之彙總；完整安全性分析

	安慰劑 (N=84)	阿替卡普蘭 10 mg (N=85)	總計 (N=169)
年齡（歲）			
N	84	85	169
平均值(SD)	42.1 (12.54)	43.0 (12.81)	42.6 (12.65)
中位數	43.5	43.0	43.0
範圍	(19; 64)	(21; 64)	(19; 64)
性別			
N	84	85	169
女性	62 (73.8%)	60 (70.6%)	122 (72.2%)
男性	22 (26.2%)	25 (29.4%)	47 (27.8%)
種族			

N	84	85	169
美洲印第安人或阿拉斯加原住民	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
亞洲人	2 (2.4%)	2 (2.4%)	4 (2.4%)
黑人或非裔美國人	2 (2.4%)	5 (5.9%)	7 (4.1%)
白人	79 (94.0%)	78 (91.8%)	157 (92.9%)

族裔

N	84	85	169
西班牙裔或拉丁裔	10 (11.9%)	13 (15.3%)	23 (13.6%)
非西班牙人或非拉丁裔	74 (88.1%)	72 (84.7%)	146 (86.4%)

國家

N	84	85	169
德國	4 (4.8%)	5 (5.9%)	9 (5.3%)
摩爾多瓦	15 (17.9%)	14 (16.5%)	29 (17.2%)
俄羅斯	25 (29.8%)	21 (24.7%)	46 (27.2%)
烏克蘭	9 (10.7%)	7 (8.2%)	16 (9.5%)
英國	10 (11.9%)	15 (17.6%)	25 (14.8%)
美國	21 (25.0%)	23 (27.1%)	44 (26.0%)

基線身高(cm)

N	84	85	169
平均值(SD)	167.4 (7.91)	168.2 (8.64)	167.8 (8.27)
中位數	167.5	167.6	167.6
範圍	(150; 183)	(152; 195)	(150; 195)

基線體重(kg)

N	84	85	169
平均值(SD)	76.2 (14.73)	78.7 (15.23)	77.4 (14.99)
中位數	75.3	78.9	77.1
範圍	(47; 116)	(42; 119)	(42; 119)

基線 BMI (kg/m²)

N	84	85	169
平均值(SD)	27.2 (4.92)	27.7 (4.56)	27.5 (4.73)
中位數	26.6	28.1	27.6
範圍	(19; 35)	(18; 35)	(18; 35)

基線存在失樂症

N	84	85	169
---	----	----	-----

否	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
是	84 (100.0%)	84 (98.8%)	168 (99.4%)
導入反應狀態			
N	84	85	169
否	62 (73.8%)	62 (72.9%)	124 (73.4%)
是	22 (26.2%)	23 (27.1%)	45 (26.6%)

表 39：人口統計資訊及基線特性之彙總；eITT

	安慰劑 (N=61)	阿替卡普蘭 10 mg (N=60)	總計 (N=121)
年齡（歲）			
N	61	60	121
平均值(SD)	41.6 (12.34)	41.6 (12.78)	41.6 (12.51)
中位數	43.0	40.5	42.0
範圍	(19; 64)	(21; 64)	(19; 64)
性別			
N	61	60	121
女性	42 (68.9%)	42 (70.0%)	84 (69.4%)
男性	19 (31.1%)	18 (30.0%)	37 (30.6%)
種族			
N	61	60	121
美洲印第安人或阿拉斯加原住民	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)
亞洲人	2 (3.3%)	1 (1.7%)	3 (2.5%)
黑人或非裔美國人	2 (3.3%)	3 (5.0%)	5 (4.1%)
白人	56 (91.8%)	56 (93.3%)	112 (92.6%)
族裔			
N	61	60	121
西班牙裔或拉丁裔	3 (4.9%)	7 (11.7%)	10 (8.3%)
非西班牙人或非拉丁裔	58 (95.1%)	53 (88.3%)	111 (91.7%)
國家			
N	61	60	121
德國	4 (6.6%)	4 (6.7%)	8 (6.6%)

摩爾多瓦	15 (24.6%)	14 (23.3%)	29 (24.0%)
俄羅斯	19 (31.1%)	18 (30.0%)	37 (30.6%)
烏克蘭	7 (11.5%)	5 (8.3%)	12 (9.9%)
英國	6 (9.8%)	10 (16.7%)	16 (13.2%)
美國	10 (16.4%)	9 (15.0%)	19 (15.7%)
基線身高(cm)			
N	61	60	121
平均值(SD)	168.1 (8.19)	167.3 (8.10)	167.7 (8.13)
中位數	168.0	166.3	167.0
範圍	(151; 183)	(152; 186)	(151; 186)
基線體重(kg)			
N	61	60	121
平均值(SD)	74.7 (14.19)	76.8 (15.12)	75.7 (14.63)
中位數	74.2	77.1	75.6
範圍	(47; 116)	(42; 119)	(42; 119)
基線 BMI (kg/m²)			
N	61	60	121
平均值(SD)	26.4 (4.67)	27.3 (4.36)	26.9 (4.52)
中位數	25.7	27.8	26.7
範圍	(19; 35)	(18; 35)	(18; 35)
基線存在失樂症			
N	61	60	121
否	0	0	0
是	61 (100.0%)	60 (100.0%)	121 (100.0%)
導入反應狀態			
N	61	60	121
否	61 (100.0%)	60 (100.0%)	121 (100.0%)
是	0	0	0

E.功效之評估

【0338】 在導入期結束時，根據基於MADRS相對於導入基線降低之雙盲反應標準評估對象之反應狀態。導入安慰劑反應者及導入安慰劑無反應者在

治療期中以1:1比例隨機分配至阿替卡普蘭或安慰劑。藉由導入反應狀態分層隨機化（無反應者：在導入期結束時之MADRS總評分自基線降低<30%相對於反應者：在導入期結束時自基線降低 $\geq 30\%$ ）及存在/不存在失樂症（存在定義為SHAPS總評分 ≥ 20 ）。

【0339】 治療持續時間研究由兩個階段組成：至多5週之篩選期及11週之雙盲治療期。試驗之雙盲治療期由3個階段組成。第一階段係3週的安慰劑導入期，之後對象進入治療期，其等被隨機分配至阿替卡普蘭或繼續服用安慰劑持續6週。成功完成治療期之對象在2週停藥期（亦即第3期）期間用安慰劑治療。各對象之總持續時間大約係16週。

【0340】 用於功效之主要分析集：功效分析係基於eITT集，其定義為隨機分入治療期中之所有收案導入安慰劑無反應者，接受至少一劑藥物，並在治療期期間進行至少一次基線後MADRS評估。主要分析集用於所有功效終點。

【0341】 用於功效之次要分析集：次要分析集係定義為隨機分入治療期中之所有收案對象，接受至少一劑藥物，並在治療期期間進行至少一次基線後MADRS評估。次要分析集用於所有功效終點，以檢查在一般群體中之效果，其可用於設計開發程式之後續研究。

【0342】 用於安全性之分析集：安全性分析係基於完整安全性分析集，定義為在治療期中接受至少一劑藥物之所有收案對象。

【0343】 eITT及fITT皆呈現功效終點。

【0344】 顯著性水平：以0.20（單側）之顯著性水平進行主要功效終點之分析。以0.20（雙側）之顯著性水平進行次要功效終點之分析。對於多個比較沒有進行調整。

F.結果

【0345】 (i)主要終點在安慰劑導入期期間之無反應者中在治療第6週之

MADRS總評分自治療基線之變化

富集之 ITT 分析集

【0346】 治療基線時的平均值(SD) MADRS總評分係29.0 (4.61)，範圍從19至41。參見圖15。在治療第6週之MADRS總評分之自治療基線之平均值變化(SD)阿替卡普蘭為-10.2 (8.44)及安慰劑為-8.2 (8.53)。所觀察到之效應量係0.23。參見表40至表42及圖18。

表 40：導入期及治療期開始時之基線精神病學評定量表彙總；eITT 分析集

	MADRS 總評分			SHAPS 總評分		
	N	平均值 (SD)	中位數 (範圍)	N	平均值 (SD)	中位數 (範圍)
導入基線						
安慰劑	61	33.4 (4.25)	34.0 (26; 42)	61	38.0 (6.28)	38.0 (22; 55)
阿替卡普蘭	60	32.5 (4.18)	32.0 (25; 45)	60	38.3 (5.66)	38.0 (21; 53)
總計	121	32.9 (4.22)	33.0 (25; 45)	121	38.1 (5.96)	38.0 (21; 55)
治療基線						
安慰劑	61	29.2 (5.47)	29.0 (19; 41)	61	36.8 (5.75)	37.0 (23; 50)
阿替卡普蘭	60	28.7 (3.58)	28.5 (21; 36)	60	36.4 (5.16)	36.5 (20; 49)
總計	121	29.0 (4.61)	29.0 (19; 41)	121	36.6 (5.45)	37.0 (20; 50)

表 41：MADRS 總評分：治療期期間安慰劑之平均值變化；eITT 分析集

分析訪視 治療	N	自基線之平 均值變化 (SD)	安慰劑之平均值變化 (合併 SD)	90% CI 用於平 均值變化 安慰劑	效應量
------------	---	-----------------------	----------------------	---------------------------	-----

治療第 1 週					
安慰劑	61	-2.2 (3.73)			
阿替卡普蘭	60	-3.3 (5.21)	-1.1 (4.52)	[-2.4,0.3]	-0.24
治療第 3 週					
安慰劑	59	-4.3 (5.99)			
阿替卡普蘭	59	-5.7 (6.38)	-1.4 (6.18)	[-3.3,0.5]	-0.22
治療第 4 週					
安慰劑	60	-6.4 (6.66)			
阿替卡普蘭	57	-7.3 (7.35)	-0.9 (7.00)	[-3.1,1.2]	-0.14
治療第 5 週					
安慰劑	60	-7.4 (7.15)			
阿替卡普蘭	55	-8.4 (7.36)	-1.1 (7.25)	[-3.3,1.2]	-0.14
治療第 6 週					
安慰劑	59	-8.2 (8.53)			
阿替卡普蘭	59	-10.2 (8.44)	-2.0 (8.49)	[-4.6,0.6]	-0.23

自基線之負向變化指示改善。安慰劑之負向變化指示有利於阿替卡普蘭效果。負效應量有利於阿替卡普蘭；正效應量有利於安慰劑。

表 42：MADRS 總評分：MMRM 結果-估計的 LS 平均值及相對於安慰劑之比較；eITT 分析集

分析訪視 治療	N	平均值 (SD)	平均值 (SD)	LSMean (SE)	LSMean 差異 (SE)\ 治療安慰劑	差異之 60%信賴 區間	p-值 ^a
治療第 1 週							
安慰劑	61	26.9 (6.77)	-2.2 (3.73)	-2.0 (0.92)			
阿替卡普蘭	60	25.4 (5.93)	-3.3 (5.21)	-3.2 (0.93)	-1.2 (1.24)	[-2.28, -0.19]	0.1604
治療第 3 週							
安慰劑	59	24.8 (8.25)	-4.3 (5.99)	-4.2 (0.92)			
阿替卡普蘭	59	23.1 (6.58)	-5.7 (6.38)	-5.6 (0.93)	-1.5 (1.25)	[-2.55, -0.44]	0.1159
治療第 4 週							
安慰劑	60	22.7 (9.10)	-6.4 (6.66)	-6.2 (0.92)			
阿替卡普蘭	57	21.5 (7.49)	-7.3 (7.35)	-7.3 (0.93)	-1.1 (1.25)	[-2.19, -0.09]	0.1811

治療第 5 週							
安慰劑	60	21.7 (9.54)	-7.4 (7.15)	-7.2 (0.92)			
阿替卡普蘭	55	20.5 (7.44)	-8.4 (7.36)	-8.7 (0.94)	-1.5 (1.25)	[-2.60, -0.48]	0.1103

治療第 6 週							
安慰劑	59	20.9 (10.54)	-8.2 (8.53)	-8.0 (0.92)			
阿替卡普蘭	59	18.6 (8.14)	-10.2 (8.44)	-10.1 (0.93)	-2.1 (1.25)	[-3.20, -1.09]	0.0443

^a對以對象為隨機效應之 MMRM 模型之治療之間無差異之單側測試；國家、治療、時間、及治療時間交互作用作為因子；及基線 MADRS 總評分作為連續共變量。採用 AR(1) 變異數共變異數矩陣。

【0347】 基於以對象為隨機效應之MMRM模型之結果；國家、治療、時間、及治療時間交互作用作為因子；及基線MADRS總評分作為連續共變量，在單側0.20顯著性水平下偵測到相對於安慰劑之阿替卡普蘭之顯著正向功效信號。在治療第6週之阿替卡普蘭與安慰劑之間之估計的LS平均值差異係-2.1，80% 1-側CI上限為-1.09。對應的p-值係0.044。在fITT中比在eITT群體中之治療效果更大：-3.1，其80% 1-側CI上限為-2.2 (p= 0.002)。效應量分別係0.36及0.23。參見圖15及圖16。

完整 ITT 分析集

【0348】 治療基線時的平均值(SD)基線MADRS總評分係25.3 (7.86)，範圍從0至41。參見圖20-A及圖20-B。fITT在治療第6週MADRS總評分中平均值自治療基線之變化小於eITT：阿替卡普蘭為-9.7 (8.02)及安慰劑為-6.6 (8.57)。所觀察到之效應量係0.36。此等結果說明優於安慰劑之統計優勢，效果持久，在第6週時可見差異最大。參見表43。

表 43：導入期及治療期開始時之基線精神病學評定量表彙總；fITT 分析集

	MADRS 總評分			SHAPS 總評分		
	N	平均值 (SD)	中位數 (範圍)	N	平均值 (SD)	中位數 (範圍)
導入基線						
安慰劑	83	32.8 (4.25)	33.0 (26; 42)	83	37.8 (6.01)	38.0 (22; 55)
阿替卡普蘭	83	32.4 (4.27)	32.0 (21; 45)	83	37.3 (6.23)	38.0 (14; 53)
總計	166	32.6 (4.25)	32.0 (21; 45)	166	37.6 (6.11)	38.0 (14; 55)
治療基線						
安慰劑	83	25.7 (7.73)	26.0 (10; 41)	83	36.3 (5.44)	36.0 (23; 50)
阿替卡普蘭	83	24.8 (8.02)	27.0 (0; 36)	83	35.0 (5.85)	36.0 (14; 49)
總計	166	25.3 (7.86)	26.5 (0; 41)	166	35.6 (5.67)	36.0 (14; 50)

【0349】 亦偵測到在fITT群體中阿替卡普蘭相對於安慰劑之顯著效果。在治療第6週之阿替卡普蘭與安慰劑之間之估計的LS平均值差異係-3.1，80% 1-側CI上限為-2.21。對應的p-值係0.002。參見表44至表45及圖16。

表 44：MADRS 總評分：MMRM 結果-估計的 LS 平均值及相對於安慰劑之比較；fITT 分析集

分析訪視 治療	N	平均值 (SD)	平均值 (SD)	LSMean (SE)	自基線之變化		p-值 ^a
					LSMean 差 異(SE) \	差異之 60%信賴區 間	
					治療安慰劑		
治療第 1 週							
安慰劑	83	24.0 (8.12)	-1.8 (4.00)	-1.7 (0.78)			
阿替卡普蘭	83	21.7 (8.78)	-3.1 (4.81)	-3.2 (0.77)	-1.6 (1.03)	[-2.44,-0.70]	0.065 ₃
治療第 3 週							
安慰劑	81	22.2 (9.28)	-3.4 (6.50)	-3.4 (0.78)			
阿替卡普蘭	80	20.0 (8.53)	-5.1 (6.74)	-5.2 (0.78)	-1.9 (1.04)	[-2.74,-0.99]	0.036

治療第 4 週							
安慰劑	82	20.8 (9.24)	-4.9 (7.02)	-4.8 (0.78)			
阿替卡普蘭	78	17.9 (9.32)	-7.2 (7.02)	-7.3 (0.78)	-2.5 (1.04)	[-3.34,-1.59]	0.0093
治療第 5 週							
安慰劑	82	19.2 (9.89)	-6.4 (7.16)	-6.3 (0.78)			
阿替卡普蘭	76	16.7 (9.47)	-8.3 (7.48)	-8.7 (0.78)	-2.4 (1.05)	[-3.24,-1.47]	0.0125
治療第 6 週							
安慰劑	81	19.0 (10.35)	-6.6 (8.57)	-6.5 (0.78)			
阿替卡普蘭	77	15.9 (9.09)	-9.7 (8.02)	-9.6 (0.79)	-3.1 (1.05)	[-3.97,-2.21]	0.0017

^a對以對象為隨機效應之 MMRM 模型之治療之間無差異之單側測試；國家、治療、時間、及治療時間交互作用作為因子；及基線 MADRS 總評分作為連續共變量。採用 AR(1) 變異數共變異數矩陣。

表 45：MADRS（蒙哥馬利-艾森貝格憂鬱評定量表）總評分：治療期期間安慰劑之平均值變化；fITT 分析集

分析訪視 治療	N	安慰劑之平均值變化 (合併 SD)	90%CI 用於平均值變化 安慰劑	效應量
治療第 1 週				
安慰劑	83			
阿替卡普蘭	83	-1.3 (4.43)	[-2.4,-0.2]	-0.29
治療第 3 週				
安慰劑	81			
阿替卡普蘭	80	-1.7 (6.62)	[-3.4,0.0]	-0.26
治療第 4 週				
安慰劑	82			
阿替卡普蘭	78	-2.3 (7.02)	[-4.1,-0.4]	-0.32
治療第 5 週				
安慰劑	82			
阿替卡普蘭	76	-1.9 (7.31)	[-3.9,-0.0]	-0.26
治療第 6 週				
安慰劑	81			

阿替卡普蘭	77	-3.0 (8.31)	[-5.2,-0.8]	-0.36
-------	----	-------------	-------------	-------

自基線之負向變化指示改善。安慰劑之負向變化指示有利於阿替卡普蘭效果。負效應量有利於阿替卡普蘭；正效應量有利於安慰劑。

COVID-19 對主要功效評估之影響

【0350】 使用對2020年3月15日（在大部分參與試驗的國家進行COVID-19封鎖的估計日期）前收集的所有數據進行初步分析時描述的不同MMRM模型進行補充分析。由於COVID-19的影響，fITT中百分之十七的對象及eITT群體中19%的對象至少一項MADRS評估被排除在模型之外。分析結果在下列兩者中證實了主要功效分析之發現：eITT及fITT群體。eITT的LSMeans差異估計值為-3.0（80% 1-邊CI上限為-1.88），fITT的為-3.4（80% 1-邊CI上限為-2.51）。

【0351】 (ii)次要終點

治療期之緩解率

【0352】 在治療第6週，eITT群體中MADRS緩解（MADRS總評分≤10）之對象的百分比阿替卡普蘭為16.9%及安慰劑為16.9%。fITT群體中治療第6週的緩解率阿替卡普蘭為31.2%及安慰劑為22.2%。對於兩種群體（eITT及fITT），使用卡方檢定(Chi-square test)在治療第6週未偵測到顯著的治療差異（分別為2側p =0.999及p=0.203）。參見圖21及圖22。

治療期之 MADRS 反應率（至少 30%改善）

【0353】 eITT群體中在治療第6週MADRS總評分具有 $\geq 30\%$ 改善之對象的百分比阿替卡普蘭為57.6%及安慰劑為45.8%。fITT群體中治療第6週的反應率阿替卡普蘭為61.8%及安慰劑為44.4%。對於兩種群體，治療第6週的治療差異顯著，2側顯著性水平為20%（卡方檢定：eITT之 $p=0.197$ 及fITT之 $p=0.029$ ）。

治療期之 MADRS 反應率（至少 50%改善）

【0354】 eITT群體中在治療第6週MADRS總評分具有 $\geq 50\%$ 改善之對象的百分比阿替卡普蘭為35.6%及安慰劑為22.0%。fITT群體中治療第6週的反應率阿替卡普蘭為38.2%及安慰劑為23.5%。對於兩種群體，治療第6週的治療差異顯著，2側顯著性水平為20%（卡方檢定：eITT之 $p=0.104$ 及fITT之 $p=0.046$ ）。參見表46及圖23至圖26。

表 46：在安慰劑導入期期間之反應者及無反應者中在治療第 6 週之 MADRS 總評分自治療基線之變化

終點值	安慰劑	阿替卡普蘭 10 毫克(mg)
分析之對象數目	81	77
單位：量表上之評分		
測量類型：最小平方平均值（標準誤差）	-6.5 ± 0.78	-9.6 ± 0.79
P-值	= 0.0017	
參數類型	最小平方平均值差異	
點估計	-3.1	
信賴區間		
水平	80%	
側	1-側	
下限	-	
上限	-2.21	

可變性評估	平均值之標準誤差
分散值	1.05

自治療基線至治療第 6 週 SHAPS 總評分之變化

富集之 *ITT* 分析集

【0355】 在eITT群體中，在具有高失樂症水平（基線SHAPS總評分≥38）之對象的子組中，在治療第6週觀察到阿替卡普蘭與安慰劑之間的差異大於具有低失樂症水平（ $20 \leq$ 基線SHAPS總評分 <38 ）之對象。效應量分別係0.38及0.11。

【0356】 治療基線時的平均值(SD) SHAPS總評分係36.6 (5.45)，範圍從20至50。在治療第6週之SHAPS總評分之自治療基線之平均值變化(SD)對於阿替卡普蘭係-4.6 (6.23)及對於安慰劑係-4.2 (5.04)。所觀察到之效應量係0.07。參見表47及圖27及圖34。

表 47：SHAPS 總評分：治療期期間安慰劑之平均值變化；eITT 分析集

分析訪視 治療	N	自基線之平均 值變化 (SD)	安慰劑之平均值變 化 (合併 SD)	90% CI 用於 平均值變化 安慰劑	效應量
治療第 1 週					
安慰劑	61	-1.3 (3.17)			
阿替卡普蘭	60	-1.9 (4.30)	-0.6 (3.77)	[-1.7,0.6]	-0.15
治療第 3 週					
安慰劑	59	-2.2 (4.65)			
阿替卡普蘭	59	-3.4 (5.25)	-1.2 (4.96)	[-2.8,0.3]	-0.25
治療第 4 週					
安慰劑	60	-3.3 (4.47)			
阿替卡普蘭	57	-4.5 (5.89)	-1.2 (5.21)	[-2.8,0.4]	-0.23

治療第 5 週					
安慰劑	60	-3.9 (4.88)			
阿替卡普蘭	56	-4.3 (6.07)	-0.4 (5.49)	[-2.1,1.3]	-0.08
治療第 6 週					
安慰劑	59	-4.2 (5.04)			
阿替卡普蘭	59	-4.6 (6.23)	-0.4 (5.66)	[-2.1,1.3]	-0.07
自基線之負向變化指示改善。安慰劑之負向變化指示有利於阿替卡普蘭效果。負效應量有利於阿替卡普蘭；正效應量有利於安慰劑。					

【0357】 使用與用於MADRS總評分相同的MMRM模型來分析SHAPS總
評分之變化。在治療第6週之阿替卡普蘭與安慰劑之間之估計的LS平均值差異
係-0.7 [-1.81, 0.41]，80% 2-側CI。參見圖17及表48及表49及圖28。對應的p-值
係0.419。

表 48：SHAPS 總評分：MMRM 結果-估計的 LS 平均值及相對於安慰劑之比較；eITT 分
析集

分析訪視 治療	N	平均值 (SD)	平均值 (SD)	LSMean (SE)	自基線之變化		p-值 ^a
					LSMean 差 異(SE)\ 治療安慰劑	差異之 60%信賴區 間	
治療第 1 週							
安慰劑	61	35.5 (6.00)	-1.3 (3.17)	-0.9 (0.63)			
阿替卡普蘭	60	34.5 (5.63)	-1.9 (4.30)	-1.7 (0.64)	-0.8 (0.86)	[-1.90,0.31]	0.3542
治療第 3 週							
安慰劑	59	34.9 (6.09)	-2.2 (4.65)	-1.8 (0.64)			
阿替卡普蘭	59	33.0 (6.39)	-3.4 (5.25)	-3.2 (0.64)	-1.4 (0.86)	[-2.53,-0.31]	0.1005
治療第 4 週							
安慰劑	60	33.7 (5.89)	-3.3 (4.47)	-2.9 (0.63)			
阿替卡普蘭	57	32.0 (6.24)	-4.5 (5.89)	-4.3 (0.64)	-1.4 (0.86)	[-2.48,-0.26]	0.1131
治療第 5 週							
安慰劑	60	33.1 (5.88)	-3.9 (4.88)	-3.5 (0.64)			

阿替卡普蘭	56	32.4 (6.61)	-4.3 (6.07)	-4.0 (0.64)	-0.5 (0.87)	[-1.65,0.57]	0.5332
治療第 6 週							
安慰劑	59	32.9 (6.04)	-4.2 (5.04)	-3.7 (0.64)			
阿替卡普蘭	59	31.9 (6.60)	-4.6 (6.23)	-4.4 (0.64)	-0.7 (0.87)	[-1.81,0.41]	0.4188

^a對以對象為隨機效應之 MMRM 模型之治療之間無差異之雙側測試；國家、治療、時間、及治療時間交互作用(time-by-treatment interaction)作為因子；及基線 SHAPS 總評分作為連續共變量。採用 AR(1)變異數共變異數矩陣。

表 49：SHAPS 總評分：MMRM 結果-估計的 LS 平均值及相對於安慰劑之比較；fITT 分析集

分析訪視 治療	N	平均值(SD)	平均值(SD)	自基線之變化				p-值 ^a
				LSMean (SE)	LSMean 差 異(SE)\ 治療安慰劑	差異之 60% 信賴區間		
治療第 1 週								
安慰劑	83	34.8 (5.86)	-1.5 (3.57)	-1.0 (0.54)				
阿替卡普蘭	83	32.9 (6.09)	-2.0 (4.05)	-1.9 (0.54)	-1.0 (0.72)	[-1.88,-0.02]	0.1888	
治療第 3 週								
安慰劑	81	34.3 (6.36)	-2.2 (5.11)	-1.7 (0.54)				
阿替卡普蘭	80	31.9 (6.54)	-3.2 (5.07)	-3.1 (0.54)	-1.4 (0.73)	[-2.32,-0.45]	0.0580	
治療第 4 週								
安慰劑	82	33.4 (5.70)	-3.0 (4.41)	-2.5 (0.54)				
阿替卡普蘭	78	30.8 (6.37)	-4.2 (5.70)	-4.1 (0.55)	-1.6 (0.73)	[-2.51,-0.63]	0.0321	
治療第 5 週								
安慰劑	82	32.6 (5.63)	-3.8 (4.76)	-3.3 (0.55)				
阿替卡普蘭	77	30.9 (6.76)	-4.3 (5.70)	-4.1 (0.55)	-0.8 (0.73)	[-1.71, 0.17]	0.2912	
治療第 6 週								
安慰劑	81	32.2 (5.81)	-4.2 (4.98)	-3.7 (0.55)				
阿替卡普蘭	77	30.5 (6.98)	-4.7 (5.91)	-4.5 (0.55)	-0.8 (0.73)	[-1.79, 0.10]	0.2503	

^a對以對象為隨機效應之 MMRM 模型之治療之間無差異之雙側測試；國家、治療、時間、及治療時間交互作用(time-by-treatment interaction)作為因子；及基線 SHAPS 總評分作為連續共變量。採用 AR(1)變異數共變異數矩陣。

【0358】 在治療第6週之阿替卡普蘭與安慰劑之間之估計的LS平均值差異係-0.8 [-1.79, 0.10]，80% 2-側CI。對應的p-值係0.250。參見圖17及圖18。

完整 ITT 分析集

【0359】 在fITT群體中觀察到類似的趨勢，並且差異的量值比在eITT群體中觀察到的大。效應量分別係0.51及0.29。治療基線時的平均值(SD)基線SHAPS總評分係35.6 (5.67)，範圍從14至50。fITT在治療第6週之SHAPS總評分自治療基線之平均值變化類似於eITT之變化：阿替卡普蘭為-4.7 (5.91)及安慰劑為-4.2 (4.98)。所觀察到之效應量係0.08。參見表50。

表 50：SHAPS 總評分：治療期期間安慰劑之平均值變化；fITT 分析集

分析訪視 治療	N	自基線之平均值變 化(SD)	安慰劑之平均值變 化（合併 SD）	90%CI 用於平均值 變化安慰劑	效應量
治療第 1 週					
安慰劑	83	-1.5 (3.57)			
阿替卡普蘭	83	-2.0 (4.05)	-0.6 (3.82)	[-1.5,0.4]	-0.15
治療第 3 週					
安慰劑	81	-2.2 (5.11)			
阿替卡普蘭	80	-3.2 (5.07)	-1.0 (5.09)	[-2.4,0.3]	-0.20
治療第 4 週					
安慰劑	82	-3.0 (4.41)			
阿替卡普蘭	78	-4.2 (5.70)	-1.2 (5.08)	[-2.5,0.1]	-0.23
治療第 5 週					
安慰劑	82	-3.8 (4.76)			
阿替卡普蘭	77	-4.3 (5.70)	-0.5 (5.24)	[-1.8,0.9]	-0.09
治療第 6 週					
安慰劑	81	-4.2 (4.98)			
阿替卡普蘭	77	-4.7 (5.91)	-0.5 (5.45)	[-1.9,1.0]	-0.08

自基線之負向變化指示改善。安慰劑之負向變化指示有利於阿替卡普蘭效果。負效應量有利於阿替卡普蘭；正效應量有利於安慰劑。

按照基線之失樂症水平自治療基線至治療第 6 週 MADRS 總評分之變化

富集之 *ITT* 分析集

【0360】 在治療基線時具有高失樂症水平（SHAPS總評分 ≥ 38 ）之對象的子組中， $n=53$ ，在治療第6週觀察到阿替卡普蘭與安慰劑之間的差異大於具有低失樂症水平（ $20 \leq$ 基線SHAPS總評分 <38 ）之對象， $n=65$ ：分別為-3.4，其中90% 2側CI為[-7.5, 0.7]，及-0.9，其中90% 2側CI為[-4.2, 2.5]（表51）。所觀察到之效應量分別係0.38及0.11。

表 51：MADRS（蒙哥馬利-艾森貝格憂鬱評定量表）總評分：依治療基線之失樂症水平在治療期期間安慰劑之平均值變化；eITT 分析集

分析訪視 治療	N	平均值變化 自基線(SD)	安慰劑之平均值變化 (合併 SD) 低失樂症 治療第 1 週	90%CI 用於平均值 安慰劑之變化	效應量
安慰劑	34	-1.8 (3.43)			
阿替卡普蘭	34	-2.3 (5.03)	-0.5 (4.30)	[-2.2,1.2]	-0.12
			治療第 3 週		
安慰劑	32	-4.8 (5.70)			
阿替卡普蘭	33	-4.9 (5.99)	-0.1 (5.85)	[-2.5,2.4]	-0.01
			治療第 4 週		
安慰劑	33	-6.5 (6.16)			
阿替卡普蘭	32	-6.4 (7.40)	0.0 (6.80)	[-2.8,2.9]	0.01
			治療第 5 週		
安慰劑	33	-7.6 (6.80)			
阿替卡普蘭	29	-7.2 (6.46)	0.3 (6.65)	[-2.5, 3.2]	0.05
			治療第 6 週		

安慰劑	32	-8.3 (8.25)			
阿替卡普蘭	33	-9.2 (8.01)	-0.9 (8.13)	[-4.2,2.5]	-0.11
高失樂症					
治療第 1 週					
安慰劑	27	-2.7 (4.08)			
阿替卡普蘭	26	-4.6 (5.25)	-1.8 (4.69)	[-4.0,0.3]	-0.39
治療第 3 週					
安慰劑	27	-3.6 (6.35)			
阿替卡普蘭	26	-6.7 (6.83)	-3.0 (6.59)	[-6.1,0.0]	-0.46
治療第 4 週					
安慰劑	27	-6.3 (7.34)			
阿替卡普蘭	25	-8.5 (7.26)	-2.2 (7.30)	[-5.6,1.2]	-0.30
治療第 5 週					
安慰劑	27	-7.1 (7.67)			
阿替卡普蘭	26	-9.7 (8.18)	-2.6 (7.93)	[-6.3,1.0]	-0.33
治療第 6 週					
安慰劑	27	-8.1 (9.01)			
阿替卡普蘭	26	-11.5 (8.95)	-3.4 (8.98)	[-7.5,0.7]	-0.38

低失樂症水平（治療基線時的 SHAPS 總評分 ≥ 20 且 < 38 ），高失樂症水平（治療基線時的 SHAPS 總評分 ≥ 38 ）。MADRS 總評分在 0 至 60 範圍內，評分愈高指示憂鬱症的嚴重性愈大。

完整 *ITT* 分析集

【0361】 在*fITT*群體中觀察到類似的趨勢。相較於*eITT*群體，差異的量值較大：對於具有高失樂症水平之對象($n=63$) -4.6，其中90% 2-側CI為[-8.4, -0.8]及對於具有低失樂症水平之對象($n=94$) -2.3，其中90% 2-側CI為[-5.0, 0.4]。參見表52。所觀察到之效應量分別係0.51及0.29。

表 52：MADRS（蒙哥馬利-艾森貝格憂鬱評定量表）總評分：依治療基線之失樂症水平在治療期期間安慰劑之平均值變化；*fITT* 分析集

分析訪視 治療	N	自基線之平均 值變化(SD)	安慰劑之平均值變化 (合併 SD)	90%CI 用於安慰 劑之平均值變化	效應量
低失樂症					
治療第 1 週					
安慰劑	49	-1.3 (4.17)			
阿替卡普蘭	52	-2.4 (4.59)	-1.0 (4.39)	[-2.5,0.4]	-0.24
治療第 3 週					
安慰劑	47	-3.6 (6.04)			
阿替卡普蘭	49	-4.1 (6.67)	-0.5 (6.37)	[-2.7,1.7]	-0.08
治療第 4 週					
安慰劑	48	-4.9 (6.53)			
阿替卡普蘭	48	-6.4 (6.77)	-1.5 (6.65)	[-3.8,0.8]	-0.23
治療第 5 週					
安慰劑	48	-6.6 (6.82)			
阿替卡普蘭	45	-7.3 (6.90)	-0.7 (6.86)	[-3.1,1.7]	-0.10
治療第 6 週					
安慰劑	47	-6.5 (8.11)			
阿替卡普蘭	47	-8.8 (7.48)	-2.3 (7.80)	[-5.0, 0.4]	-0.29
高失樂症					
治療第 1 週					
安慰劑	34	-2.4 (3.71)			
阿替卡普蘭	30	-4.4 (5.04)	-2.0 (4.38)	[-3.8,-0.1]	-0.45
治療第 3 週					
安慰劑	34	-3.1 (7.17)			
阿替卡普蘭	30	-6.9 (6.66)	-3.8 (6.94)	[-6.7,-0.9]	-0.54
治療第 4 週					
安慰劑	34	-4.8 (7.75)			
阿替卡普蘭	29	-8.6 (7.32)	-3.8 (7.56)	[-7.0,-0.6]	-0.50
治療第 5 週					
安慰劑	34	-6.2 (7.72)			
阿替卡普蘭	30	-10.2 (8.04)	-4.0 (7.87)	[-7.3,-0.7]	-0.51
治療第 6 週					
安慰劑	34	-6.8 (9.30)			

阿替卡普蘭 29 -11.3 (8.69) -4.6 (9.03) [-8.4,-0.8] -0.51

低失樂症水平（治療基線時的 SHAPS 總評分 ≥ 20 且 < 38 ），高失樂症水平（治療基線時的 SHAPS 總評分 ≥ 38 ）。MADRS 總評分在 0 至 60 範圍內，評分愈高指示憂鬱症的嚴重性愈大。

【0362】 此數據說明分段成高失樂症與低失樂症對於治療MDD有益處：阿替卡普蘭之治療效果較高。此外，相較於低失樂症之患者，患有高失樂症之患者之安慰劑反應較低。

在治療時 CGI-S 總評分自治療基線之變化

表 53：在治療時 CGI-S 總評分自治療基線之變化		
終點值	安慰劑	阿替卡普蘭 10 毫克(mg)
分析之對象數目	59	59
單位：量表上之評分		
測量類型：算術平均值(SD)	-0.76 $\pm$ 0.858	-0.92 $\pm$ 1.039

治療第 6 週之 SMDDS 總評分之自治療基線之變化

表 54：治療週之 SMDDS 總評分之自治療基線之變化		
終點值	安慰劑	阿替卡普蘭 10 毫克(mg)
分析之對象數目	59	59
單位：量表上之評分		
測量類型：算術平均值(SD)	-8.49 $\pm$ 9.567	-8.03 $\pm$ 9.957

治療第 6 週具有 SATE 評分之對象數目

表 55：治療第 6 週具有 SATE 評分之對象數目	
第118頁，共 128 頁(發明說明書)	

終點值	安慰劑	阿替卡普蘭 10 毫克(mg)
分析之對象數目	61	60
單位：對象		
總體憂鬱症（變差）(n= 40, 30)	1	0
總體憂鬱症（未改變）(n= 40, 30)	12	9
總體憂鬱症（改善）(n= 40, 30)	27	21
憂鬱症惡化（輕微變差）(n= 1, 0)	1	0
憂鬱症惡化（更差）(n= 1, 0)	0	0
憂鬱症惡化（非常差）(n=1,0)	0	0
憂鬱症輕微改善(n=27, 21)	13	15
憂鬱症改善很多(n=27, 21)	11	6
憂鬱症改善非常多(n=27, 21)	3	0

在治療第 6 週之 HAM-A6 總評分自治療基線之變化

表 56：在治療第 6 週之 HAM-A6 總評分自治療基線之變化

終點值	安慰劑	阿替卡普蘭 10 毫克 (mg)
分析之對象數目	59	59
單位：量表上之評分		
測量類型：算術平均值(SD)	-2.19 ± 2.837	-2.73 ± 2.651

【0363】 此等數據顯示在經阿替卡普蘭治療之患者相對於安慰劑之 HAMA6 評分改善更大。

治療第 6 週 SIGH-A 之結構化面談指南評分中自治療基線之變化

表 57：治療第 6 週 SIGH-A 之結構化面談指南評分中自治療基線之變化

終點值	安慰劑	阿替卡普蘭 10 毫克(mg)
分析之對象數目	59	59
單位：量表上之評分		

測量類型：算術平均值(SD) -5.37 ± 6.549 -5.85 ± 5.369

阿替卡普蘭之最大血漿濃度(C_{最大})

【0364】 C_{最大}係定義為阿替卡普蘭之最大血漿濃度。eITT群體包括隨機分入治療期中之所有收案導入安慰劑無反應者，接受至少1劑研究藥物，並在治療期期間進行至少1次基線後MADRS評估。此處的『N』（分析之對象數目）包括針對此終點可評估之對象數目。此處『n』（分析數目）包括針對指定時間點類別可評估之所有對象。

表 58：阿替卡普蘭之 C _{最大} (10 mg)	
分析之對象數目	58
單位：每毫升奈克(ng/mL)	
測量類型：算術平均值(SD)	
第 1 週(n = 56)	32.7 ± 10.9
第 3 週(n = 56)	33.5 ± 11.1
第 6 週(n = 56)	34.3 ± 11.1
無此終點之統計分析。	

【0365】 (iii)安全性終點

【0366】 總體而言，在完整安全性分析集中，40/85 (47.1%)阿替卡普蘭組之對象及30/84 (35.7%)安慰劑組之對象經歷至少一個TEAE。參見表59。

表 59：治療期期間治療中出現的不良事件之總體彙總；完整安全性分析集

	安慰劑 (N=84) n (%)	阿替卡普蘭 10 mg (N=85) n (%)	總計(N=169) n (%)
對象具有 1 或多個 TEAE	30 (35.7)	40 (47.1)	70 (41.4)

受非嚴重不良事件影響之總對象	9 (10.7%)	23 (27.1%)	
對象具有藥物相關之 TEAE ^a	13 (15.5)	20 (23.5)	33 (19.5)
對象有導致死亡之 TEAE	0	0	0
對象具有 1 或多個嚴重 TEAE	1 (1.2)	0	1 (0.6)
對象有導致藥劑停用之 TEAE	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)

^a可能、很可能、及非常可能之藥物關係均包括在此類別中。對象由治療期期間所接收之治療所呈現。

【0367】 治療期最常見之TEAE係頭痛（阿替卡普蘭組中10/85名對象– 11.8%經歷，及安慰劑組中6/84名對象– 7.1%經歷）及腹瀉（阿替卡普蘭組中7/85名對象– 8.2%經歷，及安慰劑組中2/84名對象– 2.4%經歷）。參見表60。

表 60：治療期期間，在任一治療組中≥5%之對象由身體系統或器官類別及詞典衍生之用語分類之治療中出現的不良事件；完整安全性分析集

		安慰劑(N=84)	阿替卡普蘭 10 mg (N=85)	總計(N=169)
身體	系統	n (%)	n (%)	n (%)
首選語				
具有不良事件之對象總數目		30 (36)	40 (47)	70 (41)
感染及侵擾(infestation)		9 (11)	13 (15)	22 (13)
鼻咽喉炎		2 (2)	5 (6)	7 (4)
神經系統病症		9 (11)	13 (15)	22 (13)
頭痛		6 (7)	10 (12)	16 (10)
胃腸病症		9 (11)	12 (14)	21 (12)
腹瀉		2 (2)	7 (8)	9 (5)
皮膚及皮下組織病症		3 (4)	6 (7)	9 (5)
搔癢		0	5 (6)	5 (3)

以各組中之對象數目作為分母來計算百分比。報告詞典版本：MedDRA 22.1。對象由治療期期間所接收之治療所呈現。

【0368】 總共有2名對象在治療期期間由於治療中出現的不良事件中斷：阿替卡普蘭第10組中有1名對象由於腹瀉、噁心、嘔吐、及頭痛，並且安慰劑組中之另一名對象由於急性結石性膽囊炎。

【0369】 總體而言，17/169名對象在治療期期間經歷特別關注之TEAE：阿替卡普蘭組中13/85 (15.3%)及安慰劑組中4/84 (4.8%)。治療期期間最常見的治療中出現的不良事件係頭痛及腹瀉。治療期特殊關注之最常見TEAE係腹瀉及搔癢（阿替卡普蘭組中5/85名對象–5.9%經歷，及安慰劑組中0/84名對象經歷）。此外，安慰劑組中1名患者(1.19%)經歷急性膽囊炎，相較於接受阿替卡普蘭之0名患者。參見表61。

表 61：治療期期間特別關注之治療中出現的不良事件；完整安全性分析集

	安慰劑 (N=84)	阿替卡普蘭 10 mg (N=85)	總計(N=169)
身體系統 首選語	n (%)	n (%)	n (%)
具有特別關注的不良事件之對象總數目	4 (4.8)	13 (15.3)	17 (10.1)
胃腸病症	4 (4.8)	9 (10.6)	13 (7.7)
與治療有因果關係的死亡/全部			
腹瀉	2 (2.4)	7 (8.2)	9 (5.3)
上腹痛	2 (2.4)	0	2 (1.2)
消化不良	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)
腹痛	0	1 (1.2)	1 (0.6)
皮膚及皮下組織病症	0	5 (5.9)	5 (3.0)
搔癢	0	5 (5.9)	5 (3.0)

以各組中之對象數目作為分母來計算百分比。報告詞典版本：MedDRA 22.1。對象由治療期期間所接收之治療所呈現。

【0370】 發生兩起嚴重不良事件。安慰劑組中之一個對象在治療期期間經歷急性結石性膽囊炎，且在導入期期間其他對象有自殺念頭。由於此等AE，兩個對象皆停止。

【0371】 無死亡報導。

【0372】 (iv)失樂症分析

【0373】 較大的fITT組中之患者維持與eITT組一致的憂鬱症及失樂症嚴重性之基線水平。參見表62至表64。

表 62：在治療基線患有失樂症之對象的頻率；fITT 分析集

	N	無失樂症 (SHAPS 總評分<20)	失樂症 (SHAPS 總評分>=20)
基線/第 22 天			
安慰劑	83	0	83 (100%)
阿替卡普蘭	83	1 (1.2%)	82 (98.8%)
總計	166	1 (0.6%)	165 (99.4%)

失樂症分類係基於在訪視第 22 天計算之 SHAPS 總評分

【0374】 結果說明在基線患有較高失樂症之患者治療效果較大。參見圖 29。

表 63：在治療基線及治療第 6 週時具有不同失樂症水平之對象的頻率；eITT 分析集

	N	無失樂症 (SHAPS 總評分<20)	低失樂症水平 (20<=SHAPS 總評分<38)	高失樂症水平 (SHAPS 總評分>=38)
治療基線				
安慰劑	61	0	34 (55.74%)	27 (44.26%)
阿替卡普蘭	60	0	34 (56.67%)	26 (43.33%)
總計	121	0	68 (56.2%)	53 (43.8%)

治療第 6 週				
安慰劑	59	0	46 (77.97%)	13 (22.03%)
阿替卡普蘭	59	3 (5.08%)	48 (81.36%)	8 (13.56%)
總計	118	3 (2.54%)	94 (79.66%)	21 (17.8%)

失樂症分類係基於分析訪視治療基線及治療第 6 週重新計算之 SHAPS 總評分。

表 64：在治療基線及治療第 6 週時具有不同失樂症水平之對象的頻率；ITT 分析集

	N	無失樂症 (SHAPS 總評分 <20)	低失樂症水平 (20>=SHAPS 總評 分<38)	高失樂症水平 (SHAPS 總評分 ≥38)
治療基線				
安慰劑	83	0	49 (59.04%)	34 (40.96%)
阿替卡普蘭	83	1 (1.2%)	52 (62.65%)	30 (36.14%)
總計	166	1 (0.6%)	101 (60.84%)	64 (38.55%)
治療第 6 週				
安慰劑	81	0	66 (81.48%)	15 (18.52%)
阿替卡普蘭	77	7 (9.09%)	62 (80.52%)	8 (10.39%)
總計	158	7 (4.43%)	128 (81.01%)	23 (14.56%)

失樂症分類係基於分析訪視治療基線及治療第 6 週重新計算之 SHAPS 總評分。

【0375】 結果說明在基線患有較高失樂症之患者治療效果較大。參見圖 30-A 及圖 30-B。在圖 30-A 中，亦即高失樂症組，安慰劑+口服抗憂鬱劑組相較於圖 30-B 中之低失樂症組顯示較低的安慰劑反應。類似地，阿替卡普蘭+口服抗憂鬱劑組在高失樂症組中之治療效果相較於低失樂症組高。在高失樂症組中每個單一時間點（自第 1 週開始）的總體效應量較大。在第 6 週時，高失樂症組中之 LSMD 超過低失樂症組的兩倍。此外，當查看症狀水平時，在高失樂症與低失樂症之子組中，與失樂症及不安(dysphoria)相關的項目改善更大。參見圖 31。

【0376】 (v)體重變化

【0377】 在導入基線時間點，安慰劑組中之對象之平均體重係76.17 kg，而阿替卡普蘭組中係78.66 kg。在雙盲治療期6週之後，安慰劑組之平均體重係75.75 kg，相較於阿替卡普蘭組之78.57 kg。此指示兩組中之體重在6週雙盲治療期保持相對穩定。此係出乎意料的，因為MDD之其他輔助治療導致平均體重增加。參見Thase M, et al. J Clin Psych. 2015: 76(9), 1224-1231；Thase, J Clin Psych. 2015, 76(9):1232-1240；El Khalili, Int J Neuropsychopharmacol. 2010, 13, 917-932；Marcus, J. Clin. Psychopharmacol. 2008, 28:156–165；Berman, J. Clin. Psychiatry 2007；68:843–853；Berman，美國神經精神藥理學學會 (American College of Neuropsychopharmacology)，2008，年會摘要(Scottsdale, Ariz, Dec 7–11, 2008)。Nashville, Tenn, ACNP, 2008；Earley，美國神經精神藥理學學會，2007，年會摘要(Boca Raton, Fla, Dec 9– 13, 2007)。Nashville, TN, ACNP, 2007)。參見表65。

表 65：治療組之平均體重(kg)

	安慰劑 n = 84	阿替卡普蘭 n = 85
篩選，平均值(SE)	76.39 (1.61)	78.42 (1.65)
導入基線，平均值(SE)	76.17 (1.61)	78.66 (1.65)
停藥基線，平均值(SE)	75.75 (1.62)	78.57 (1.71)
絕對變化（停藥-導入）	-0.42	-0.09
相對變化%	-0.55%	-0.11%

【0378】 (vi)完成率

【0379】 通過篩選期之患者進入導入期，接著進入雙盲期。將在導入期期間對安慰劑有反應之患者標記為無反應者。將對安慰劑沒有反應之患者標記為無反應者。接著雙盲治療期再持續6週，之後患者進入停藥期。

【0380】 在富集群體之121名對象中（阿替卡普蘭組中60名及安慰劑組中61名），117名(96.7%)完成研究。完整ITT分析集之總體完成率係95%。此與輔助性阿立哌唑(aripiprazole)研究的完成率大約85% (Pae, CNS Drugs, 2011; 25, 109-127)及輔助性喹硫平(quetiapine)之45至62%（上文引用之El Khalili）形成對比。總共4名對象(3.3%)停止研究：安慰劑中2名對象及阿替卡普蘭治療組中2名對象。參見表66及67。

表 66：完成/提前停藥資訊；eITT 分析集

	安慰劑 (N=61)	阿替卡普蘭 10 mg (N=60)	總計 (N=121)
對象完成治療/試驗			
已完成	59 (96.7%)	58 (96.7%)	117 (96.7%)
停藥	2 (3.3%)	2 (3.3%)	4 (3.3%)
停藥/終止原因			
缺乏功效	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)
不服藥	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)
由對象停藥	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)
其他	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)

以各組中之對象數目作為分母來計算百分比。

表 67：完成/提前停藥資訊；完整安全性分析集

	安慰劑 (N=84)	阿替卡普蘭 10 mg (N=85)	總計 (N=169)
對象完成治療/試驗			

已完成	81 (96.4%)	79 (92.9%)	160 (94.7%)
停藥	3 (3.6%)	6 (7.1%)	9 (5.3%)
停藥/終止原因			
不良事件	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
缺乏功效	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)
不服藥	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
方案偏差	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
由對象停藥	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
其他	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)

以各組中之對象數目作為分母來計算百分比。

【0381】 (vii)性功能

【0382】 性功能之損害係抗憂鬱劑治療常見的副作用，且可能會使患者及其性伴侶感到非常沮喪。重度憂鬱症本身與增加的性功能障礙相關聯，並且已知許多藥物治療甚至進一步使性功能惡化。在法國將近5000名患者的一項大型調查中，估計在未經治療之MDD患者中，性功能障礙之罹患率係65%。對於用抗憂鬱療法治療之患者，性功能障礙之罹患率增加至71%。

【0383】 性樂趣係享樂基調的重要組分。腦酬賞迴路由若干區域控制：依核、腹側蓋區、及杏仁核。據推測，用κ皮質受體治療可恢復過度活化之患者的正常恆定平衡。用阿替卡普蘭治療可能會潛在地改善失樂症症狀。與酬賞迴路相關之其他症狀包括：性樂趣、缺乏興趣、及缺乏享受。

【0384】 使用標準的、公認的評定量表測量患者的性功能：ASEX。參見表68。

表 68：治療組之 ASEX 評分

安慰劑	阿替卡普蘭
-----	-------

	n = 84	n = 85
基線	22.04	21.26
終點	21.36	19.79
絕對變化	-0.68	-1.47
相對變化%	-3.09%	-6.91%

【0385】 ASEX總評分至第6週之自治療基線之平均值變化(SD)阿替卡普蘭為-1.5 (4.02)點相較於安慰劑之-0.7 (2.98)點。ASEX上之評分愈低指示改善。相較於安慰劑，阿替卡普蘭組中第6週之評分降低更多。此係出乎意料的，因為預期與其他藥劑的輔助治療會使性功能惡化，亦即，ASEX評分隨時間推移而增加。參見圖32。

【0386】 接受阿替卡普蘭之患者在性功能方面有顯著改善。亦進行個別項目水平變化之檢查，並揭示在與消費性樂趣相關之項目中可見最大變化：性高潮滿足、性高潮達成、及陰道潤滑/勃起。圖33之項目3、4、及5中可見大部分改善。

【0387】 (viii)效果開始

【0388】 可從研究中估計阿替卡普蘭的功效開始。圖20-B描繪自基線之最小平方平均值變化。早在第3週時即看見有利於阿替卡普蘭之顯著的治療效果。此時，相較於安慰劑，阿替卡普蘭顯示出統計學上優異效果。

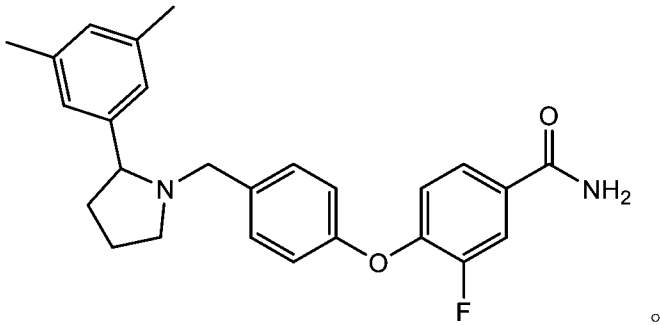
【符號說明】 無

【生物材料寄存】 無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種治療人類患者之重度憂鬱症之方法，其包含向該人類患者投予結晶阿替卡普蘭(aticaprant)，其中該患者先前對於其他抗憂鬱療法之反應不足。

【請求項2】 如請求項1所述之方法，其中該結晶阿替卡普蘭係阿替卡普蘭之晶形I，其特徵在於 $2\theta (\pm 0.2)$ 為 4.6° 、 17.3° 、 17.4° 、 18.0° 、及 24.0° 之四或更多個X射線繞射圖形峰，其中阿替卡普蘭具有以下結構：

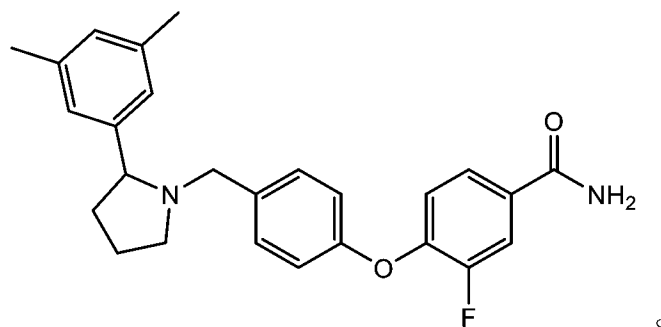


【請求項3】 如請求項2所述之方法，其中該結晶阿替卡普蘭係阿替卡普蘭之晶形I，其特徵在於對應於圖6之X射線粉末繞射圖形。

【請求項4】 如請求項2所述之方法，其中該阿替卡普蘭之晶形I之特徵在於包含在約 92.9°C 之一個吸熱之示差掃描量熱法熱分析圖。

【請求項5】 如請求項2所述之方法，其中該阿替卡普蘭之晶形I之特徵在於對應於圖7之示差掃描量熱法熱分析圖。

【請求項6】 如請求項2所述之方法，其中該結晶阿替卡普蘭係阿替卡普蘭之晶形II，其特徵在於 $2\theta (\pm 0.2)$ 為 3.1° 、 19.0° 、 24.0° 、 24.3° 、或 26.2° 之四或更多個X射線繞射圖形峰，其中阿替卡普蘭具有以下結構：

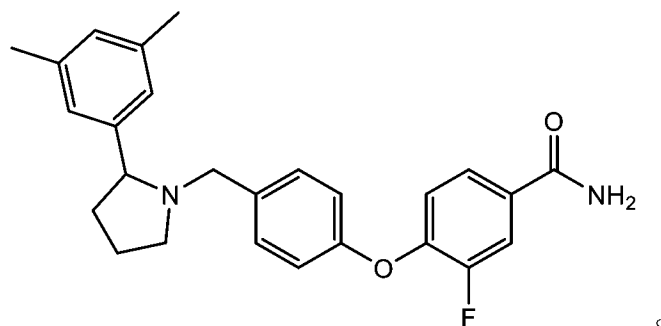


【請求項7】 如請求項6所述之方法，其中阿替卡普蘭之該晶形II之特徵在於對應於圖8之X射線粉末繞射圖形。

【請求項8】 如請求項6所述之方法，其中阿替卡普蘭之該晶形II之特徵在於包含在約74.7°C及約96.2°C之一或兩個吸熱之示差掃描量熱法熱分析圖。

【請求項9】 如請求項6所述之方法，其中阿替卡普蘭之該晶形II之特徵在於對應於圖9之示差掃描量熱法熱分析圖。

【請求項10】 如請求項1所述之方法，其中該結晶阿替卡普蘭係阿替卡普蘭之晶形III，其特徵在於 $2\theta (\pm 0.2)$ 為4.1°、9.0°、17.6°、18.0°、或21.4°之四或更多個X射線繞射圖形峰，其中阿替卡普蘭具有以下結構：



【請求項11】 如請求項10所述之方法，其中阿替卡普蘭之該晶形III之特徵在於對應於圖1之X射線粉末繞射圖形。

【請求項12】 如請求項10所述之方法，其中阿替卡普蘭之該晶形III之特徵在於在約121°C之峰溫度(T_m)。

【請求項13】 如請求項10所述之方法，其中阿替卡普蘭之該晶形III之特徵在於對應於圖4之示差掃描量熱法熱分析圖。

【請求項14】 如請求項1所述之方法，其中該結晶阿替卡普蘭係無水的。

【請求項15】 如請求項1所述之方法，其中該其他抗憂鬱療法係選擇性血清素再吸收抑制劑(selective serotonin reuptake inhibitor)、血清素-正腎上腺素再吸收抑制劑(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor)、或其組合。

【請求項16】 如請求項1所述之方法，其進一步包含具有有效量之一或多種抗憂鬱劑的輔助治療。

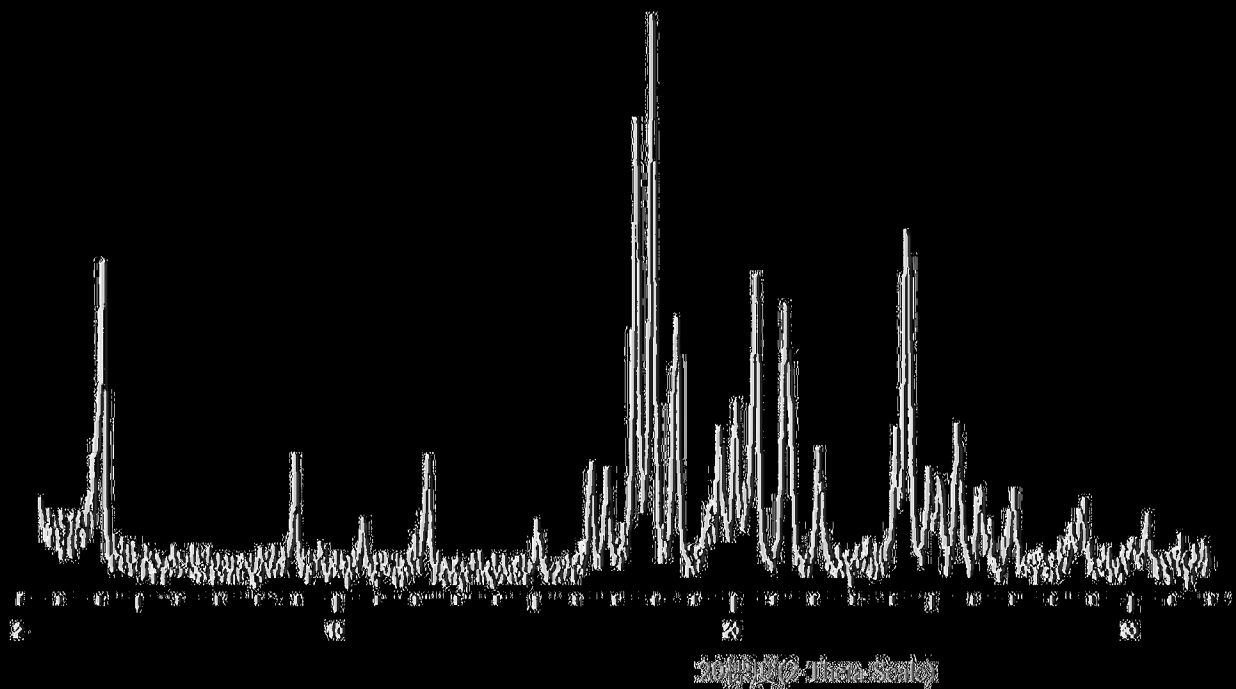
【請求項17】 如請求項1所述之方法，其中該一或多種抗憂鬱劑係選擇性血清素再吸收抑制劑、血清素-正腎上腺素再吸收抑制劑、或其組合。

【請求項18】 如請求項1所述之方法，其中該有效量之阿替卡普蘭之該晶形係在約2 mg與約35 mg之間、在約5 mg與約10 mg之間、約5 mg、或約10 mg。

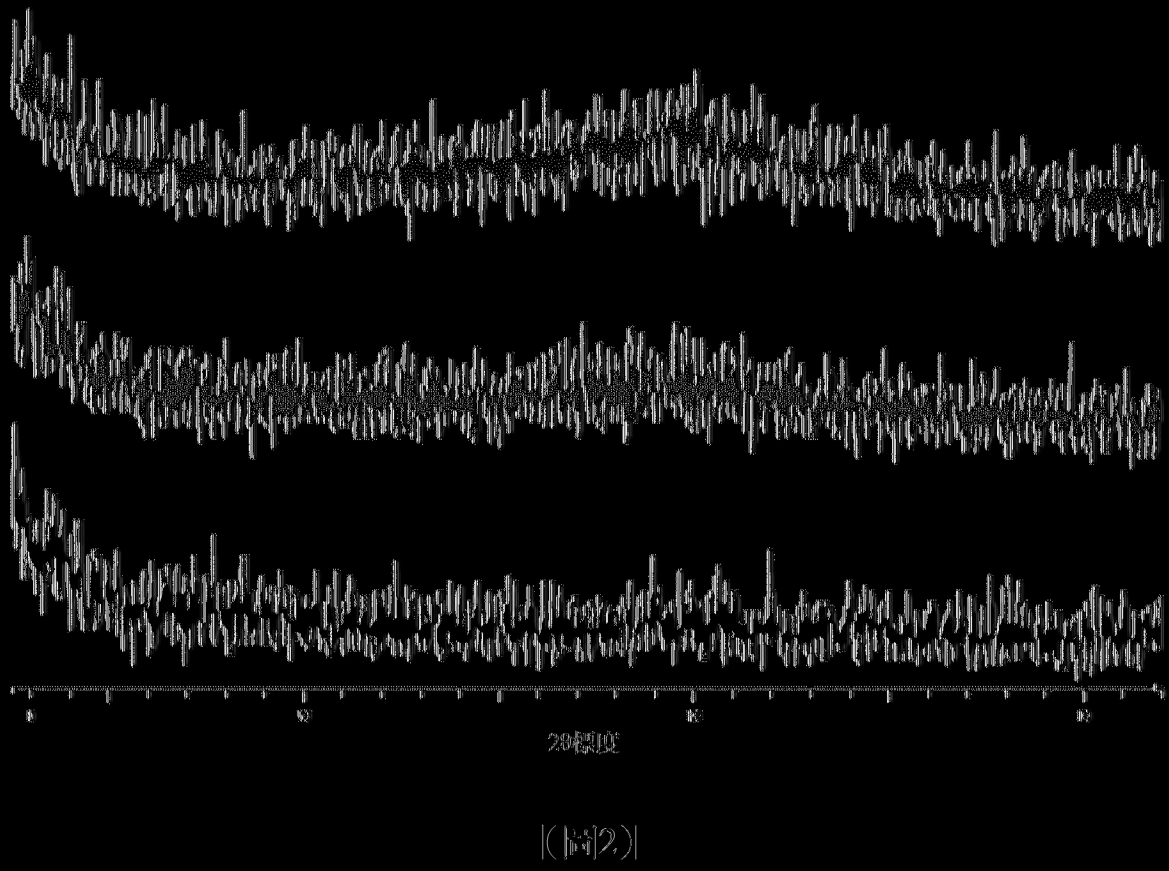
【請求項19】 如請求項1所述之方法，其中阿替卡普蘭之該晶形係每天口服投予一次。

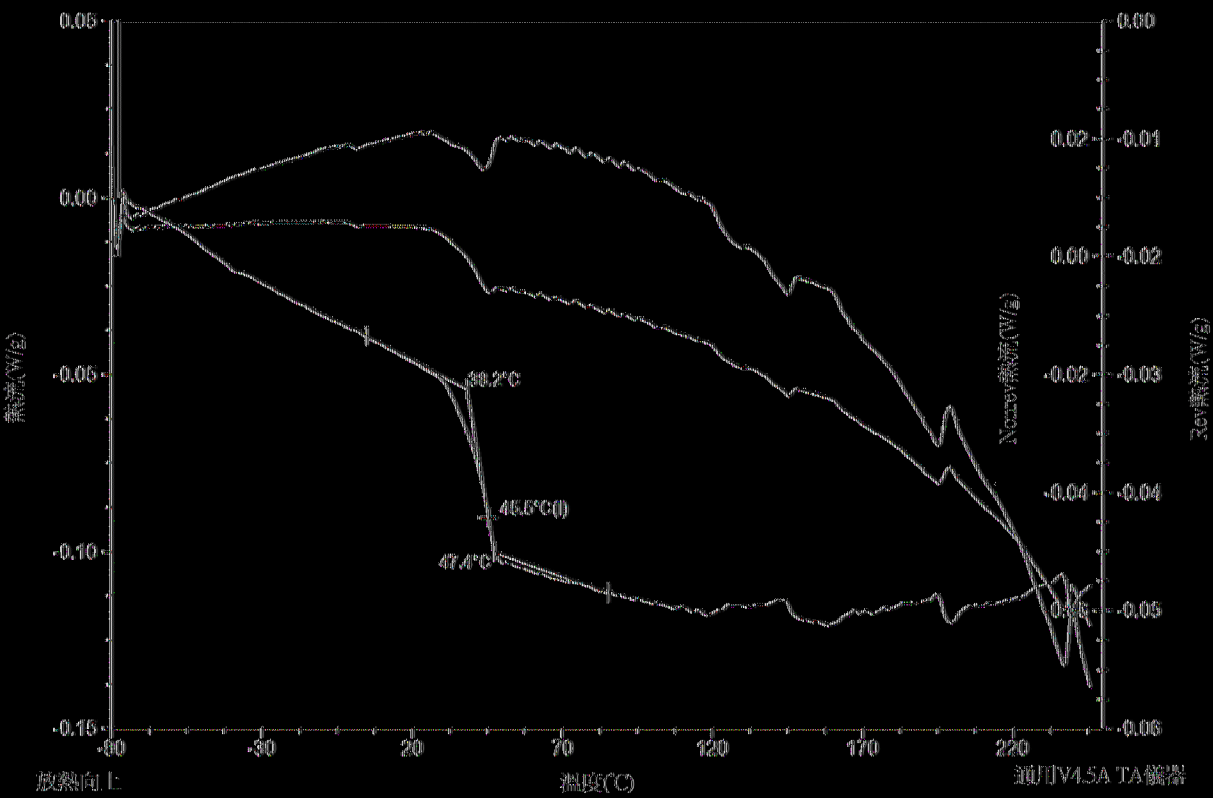
【請求項20】 如請求項1所述之方法，其中該患者患有失樂症。

|(發明圖式)|

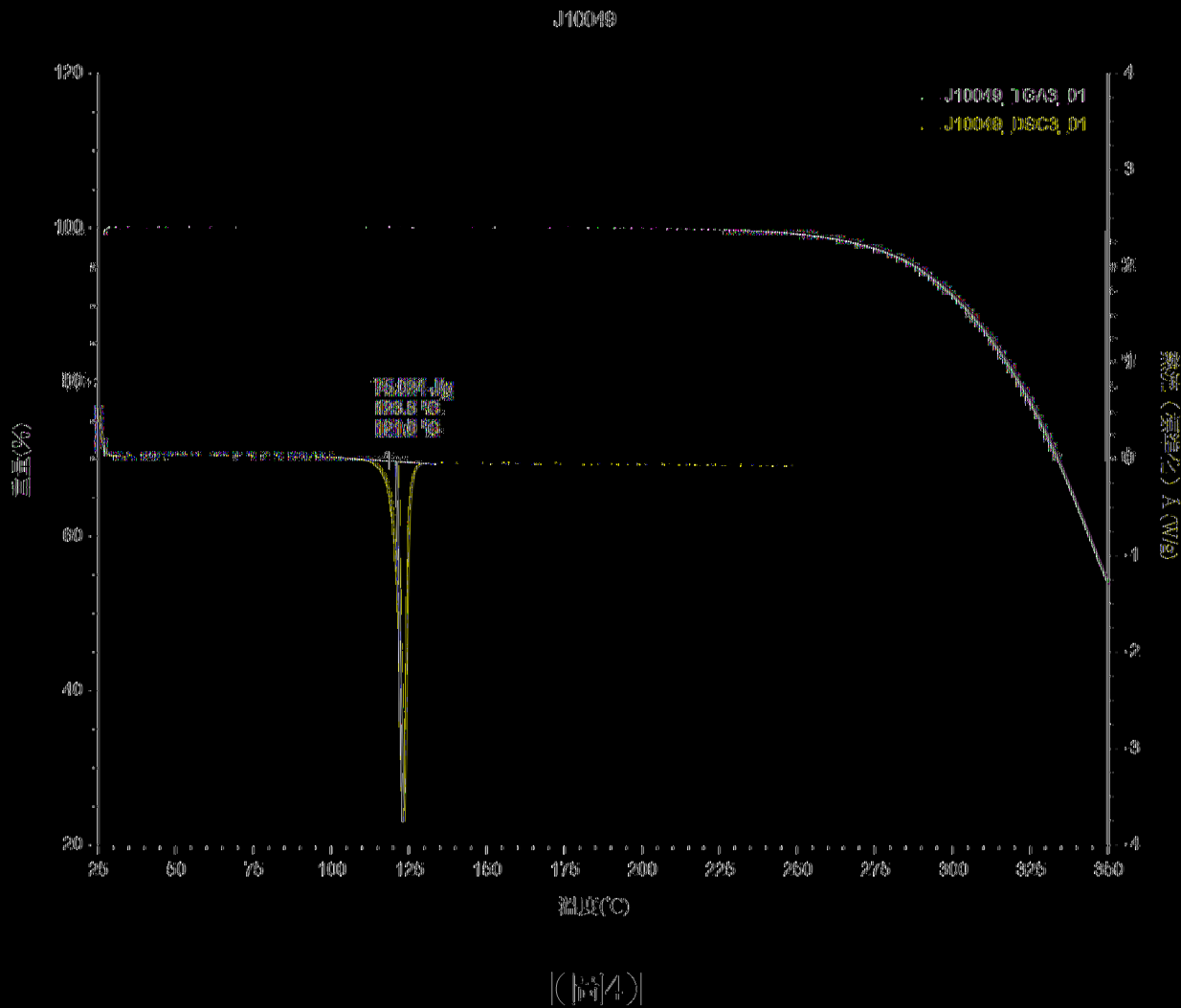


|[圖1]|

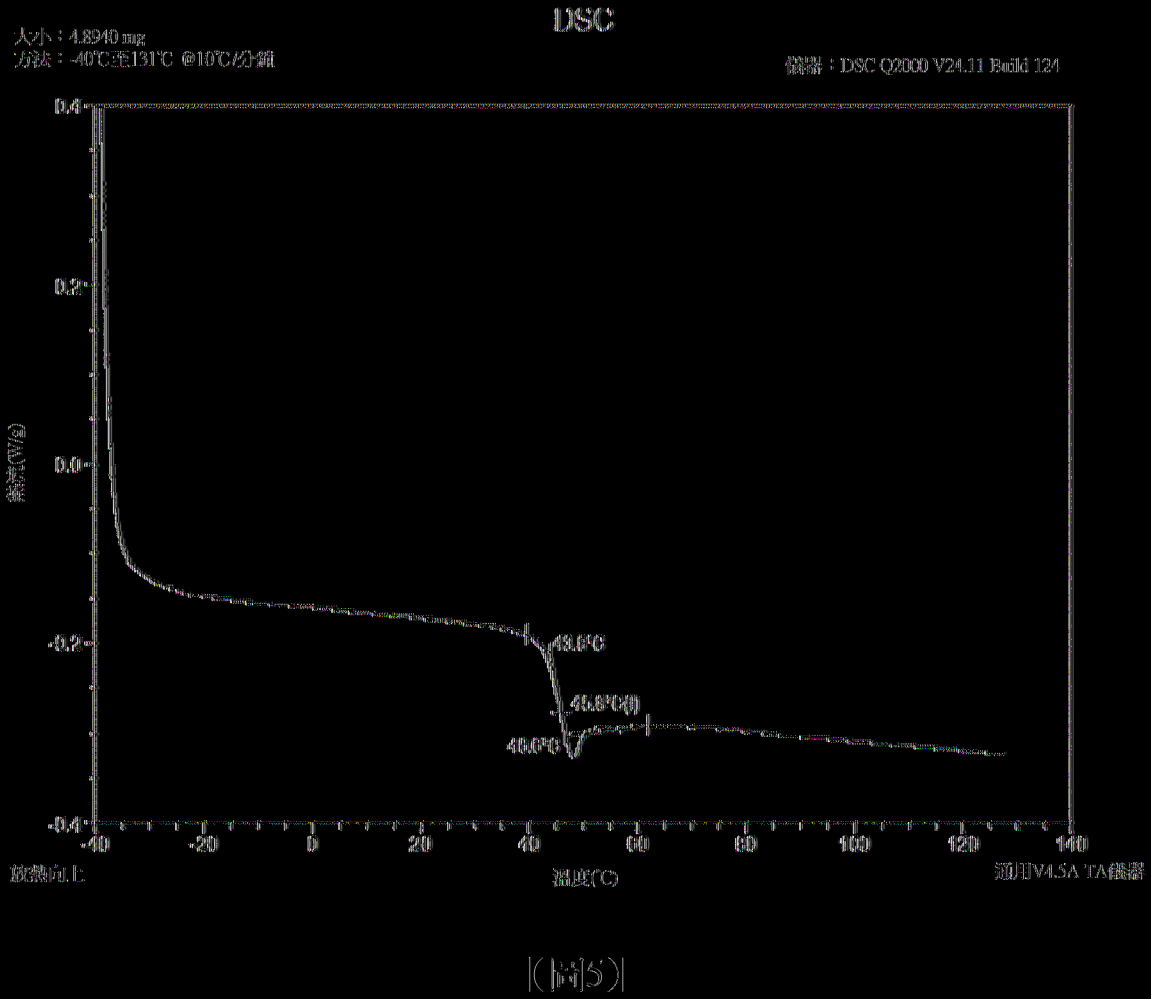




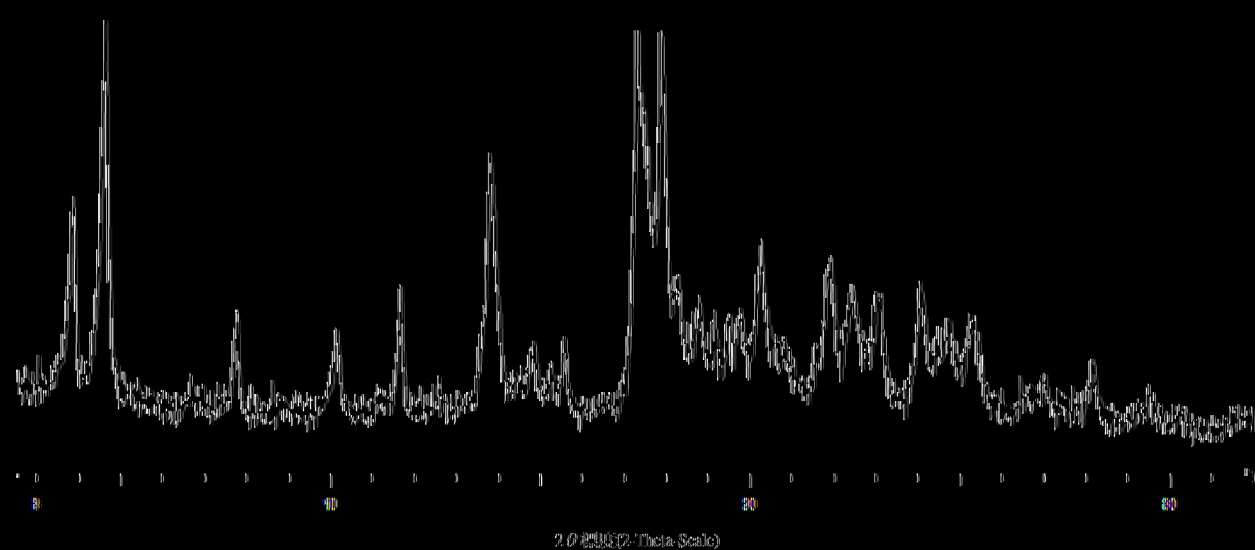
[(圖)3]



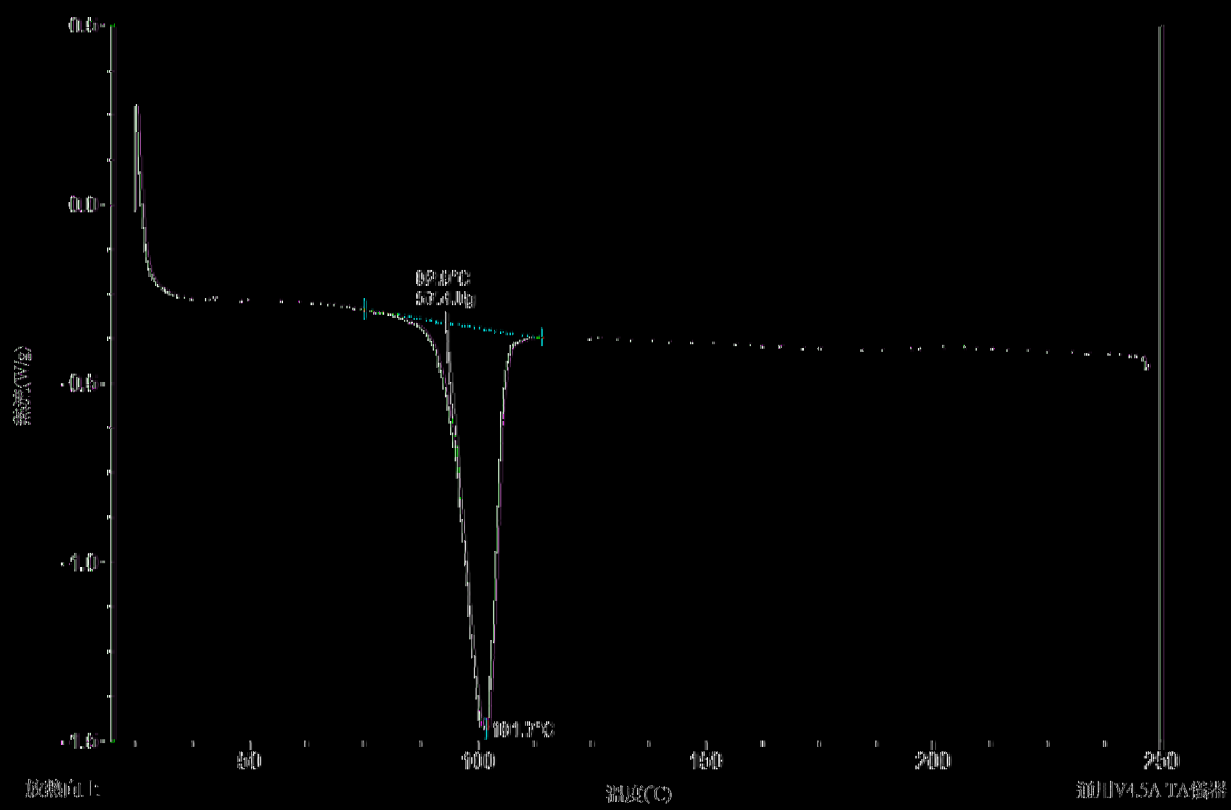
[(100)4]



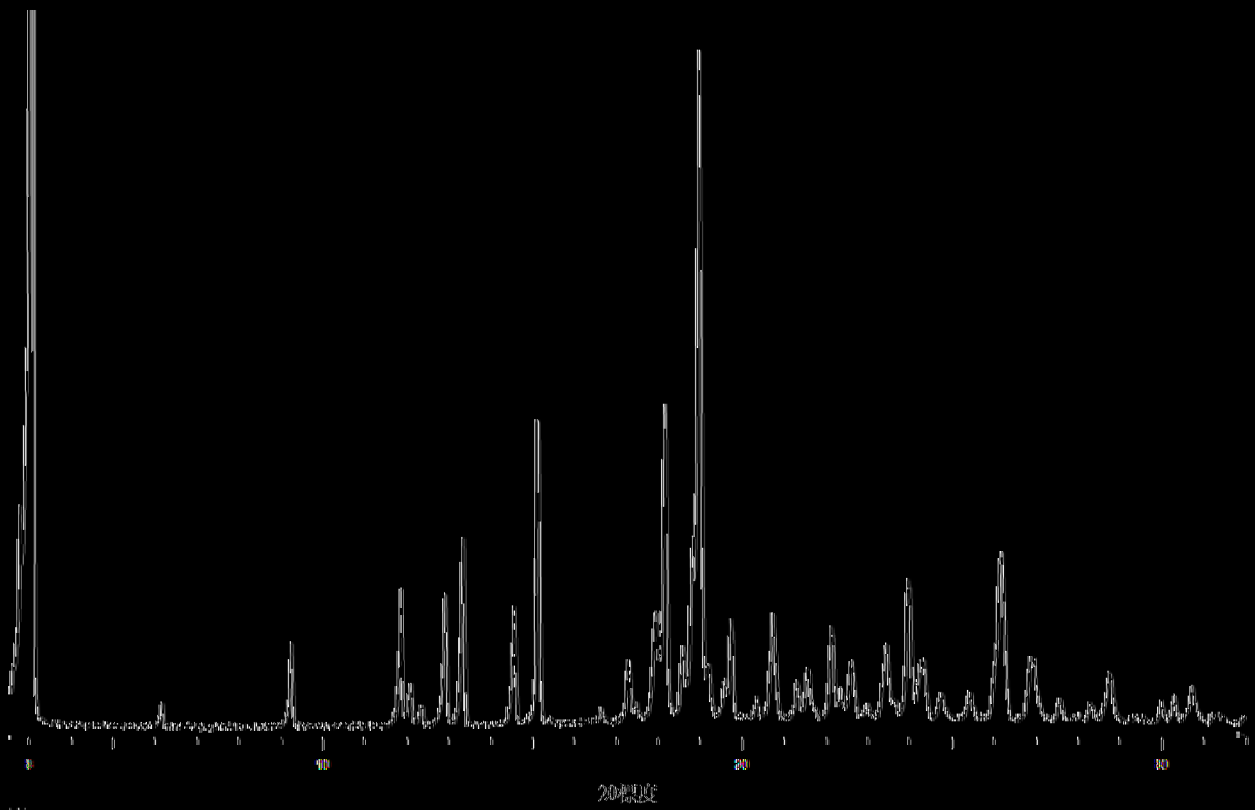
[(10)5]

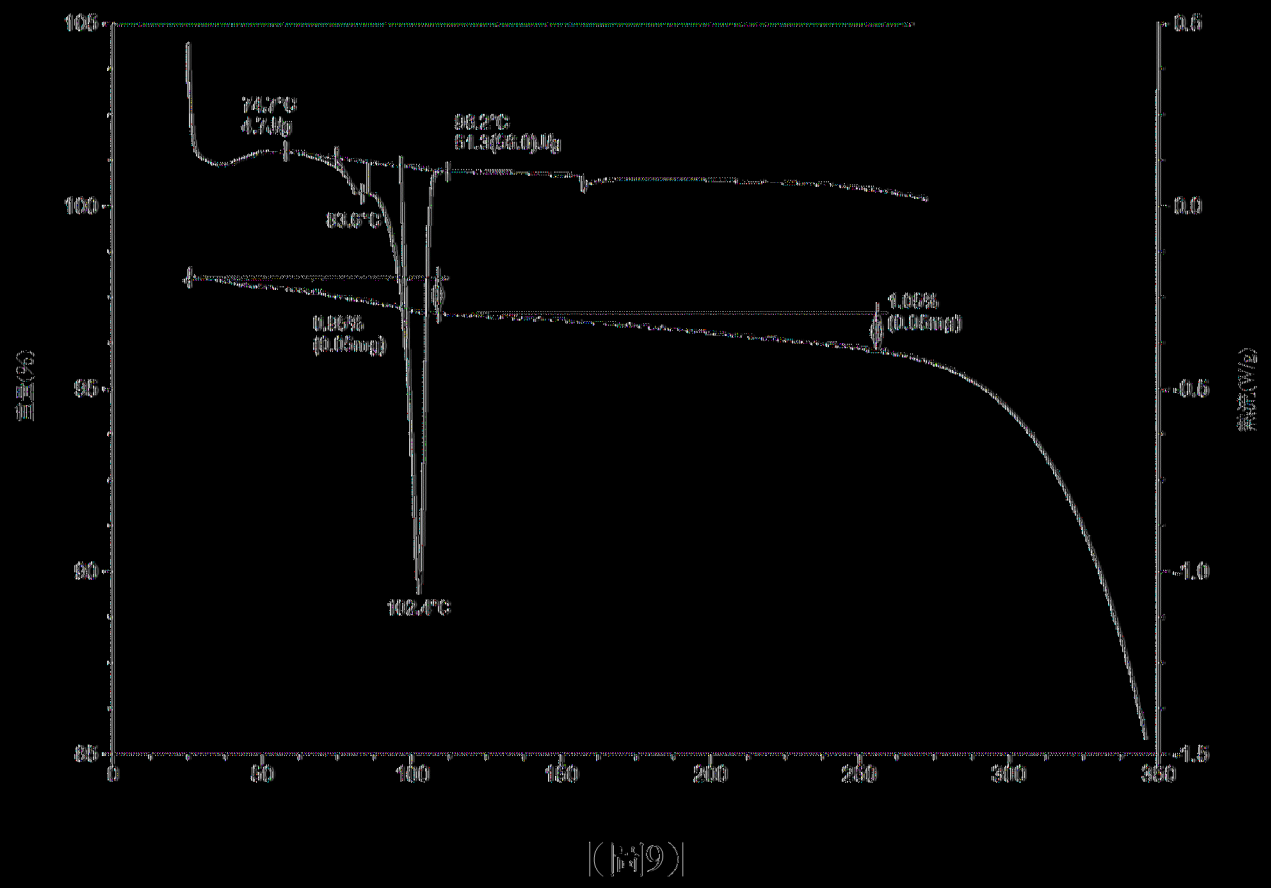


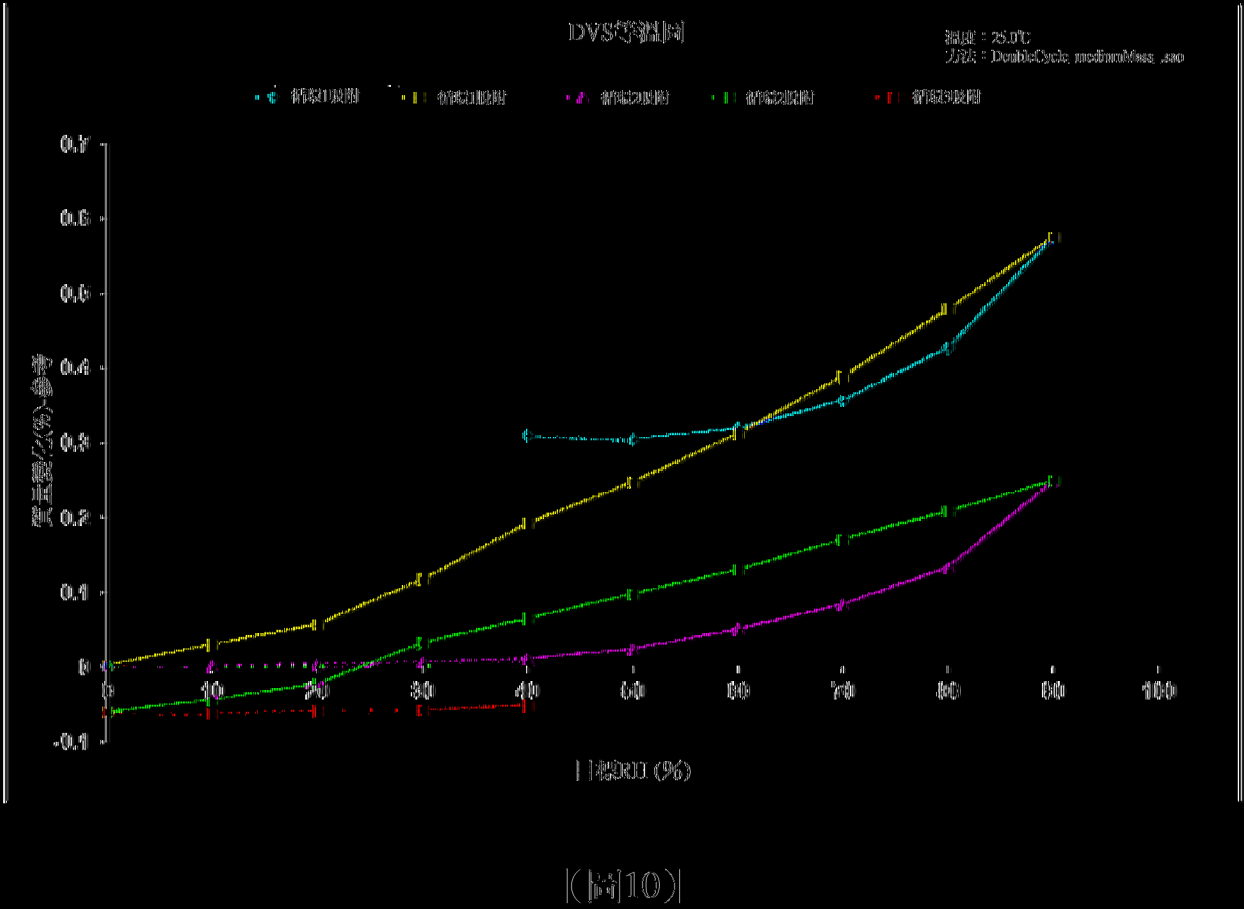
$[(\frac{1}{2})_6]$

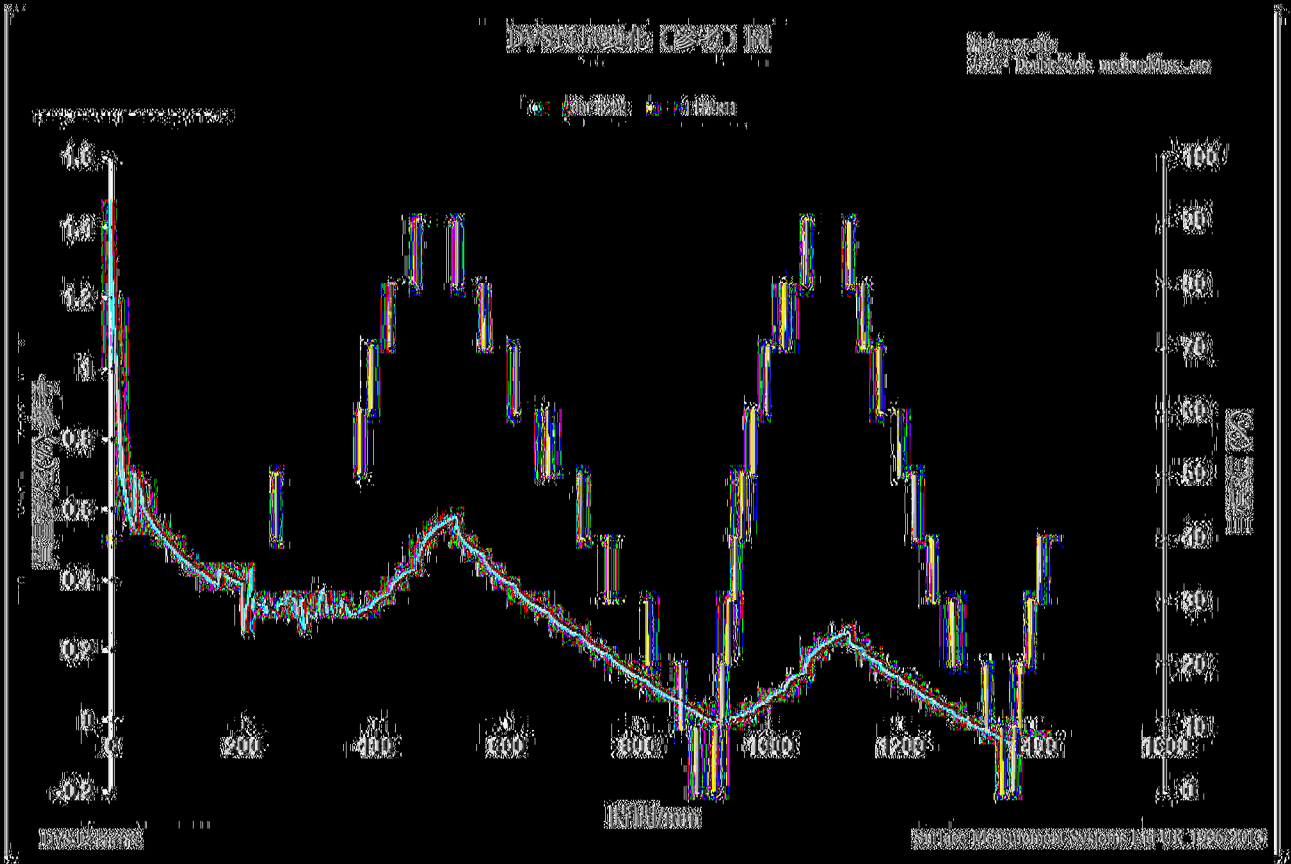


$$\left| \left(\frac{1.5}{1.4} \right)' / \right|$$

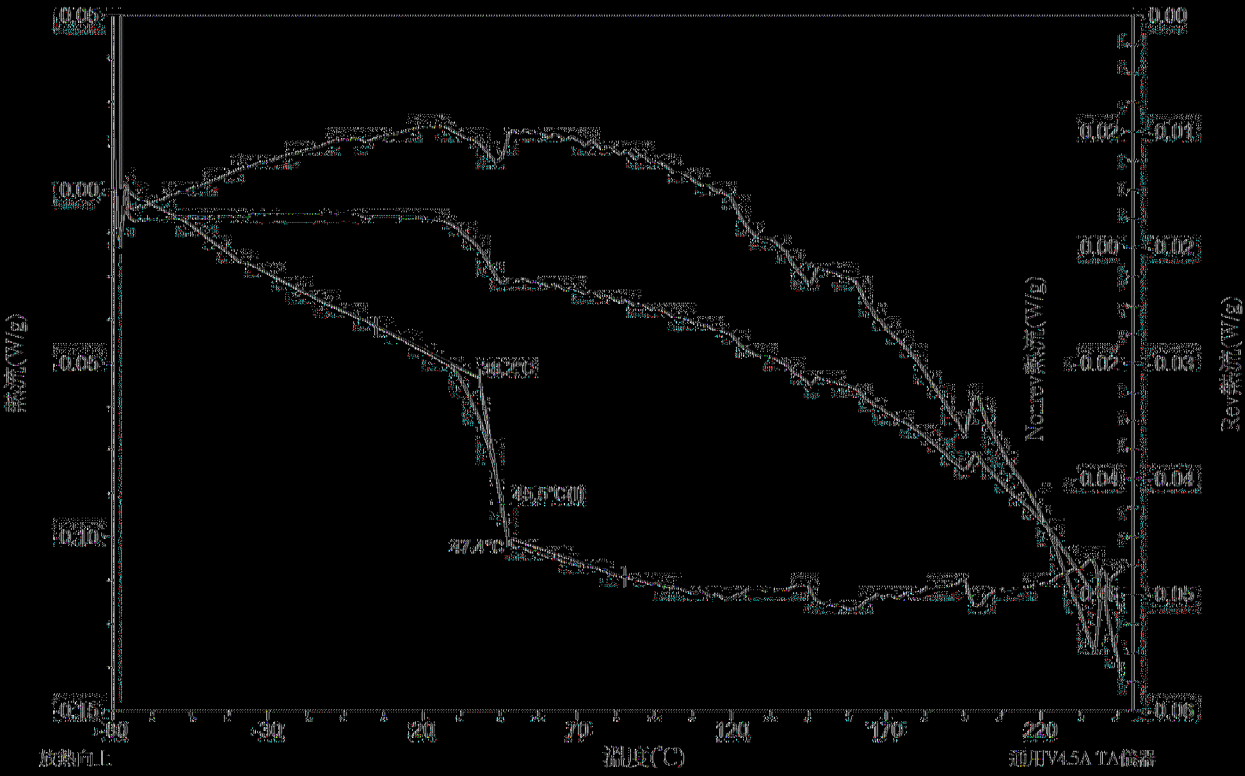




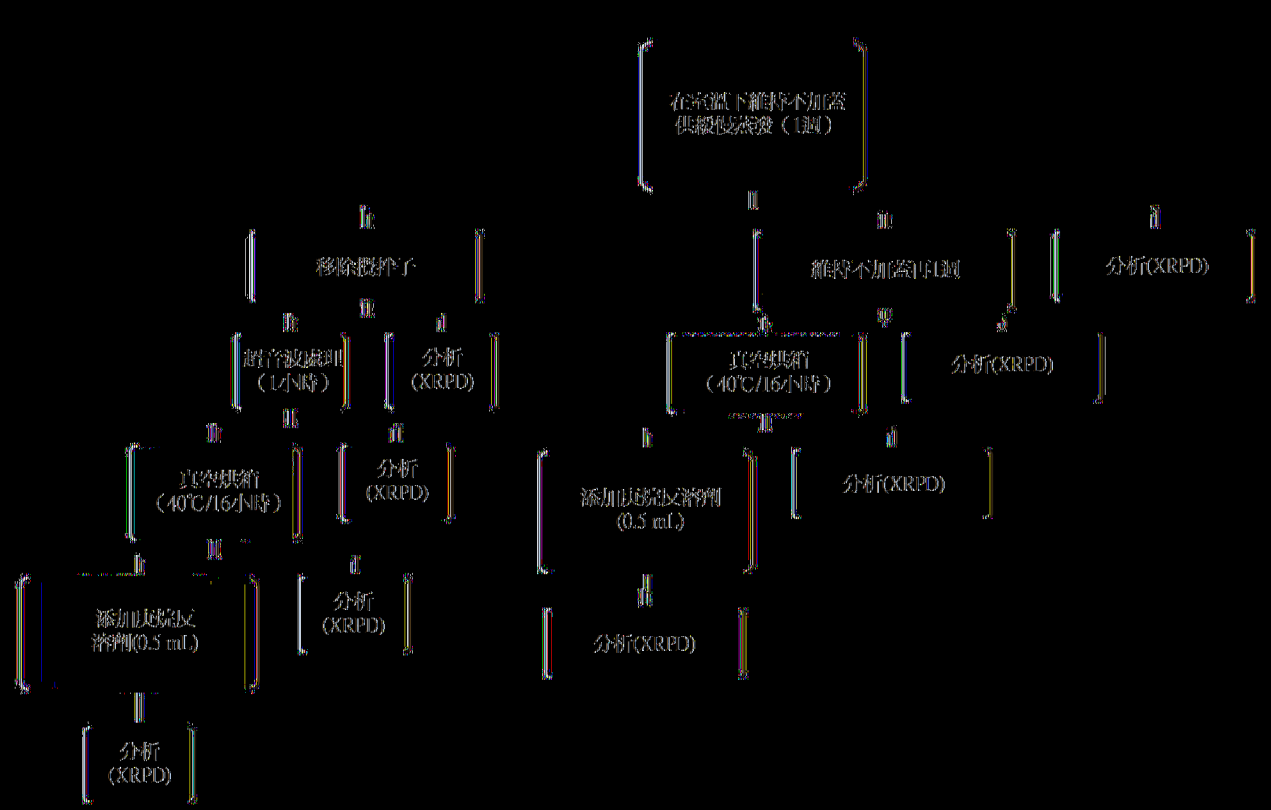




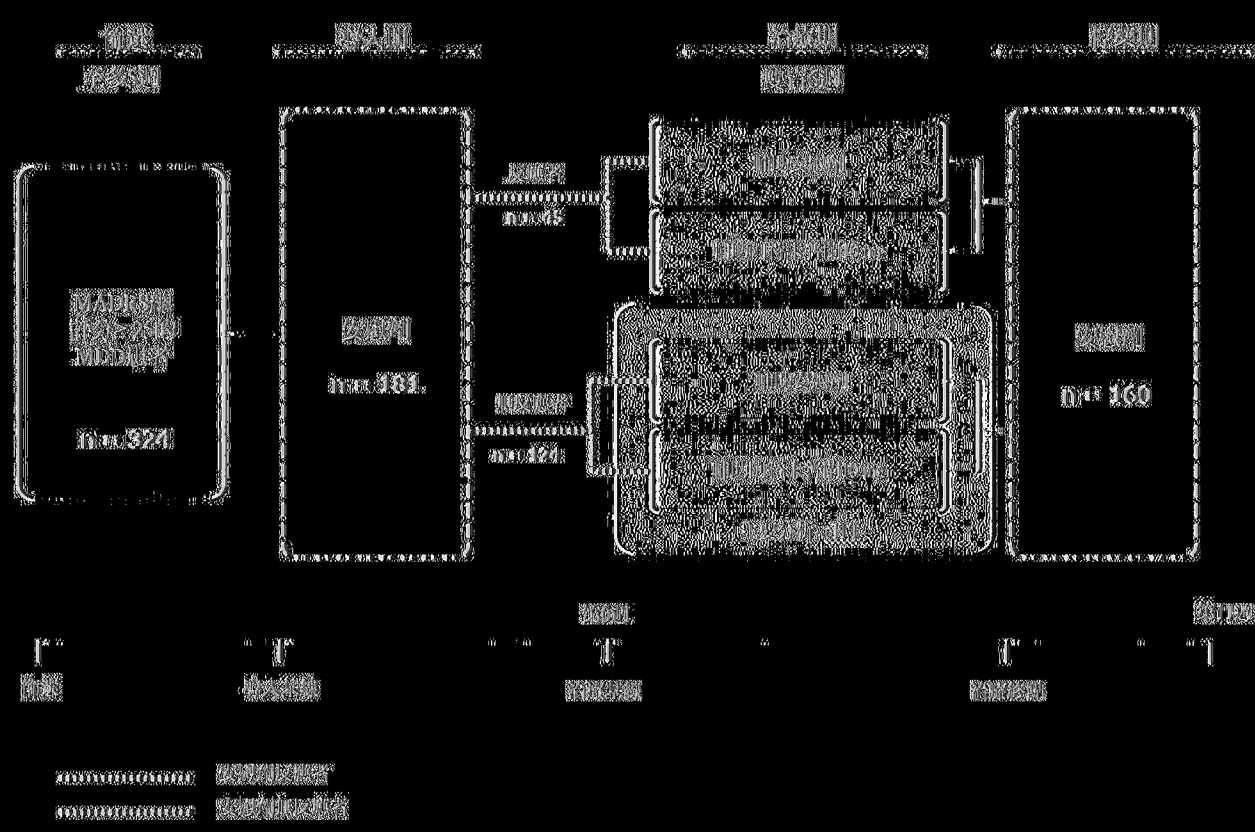
$|(11)|$



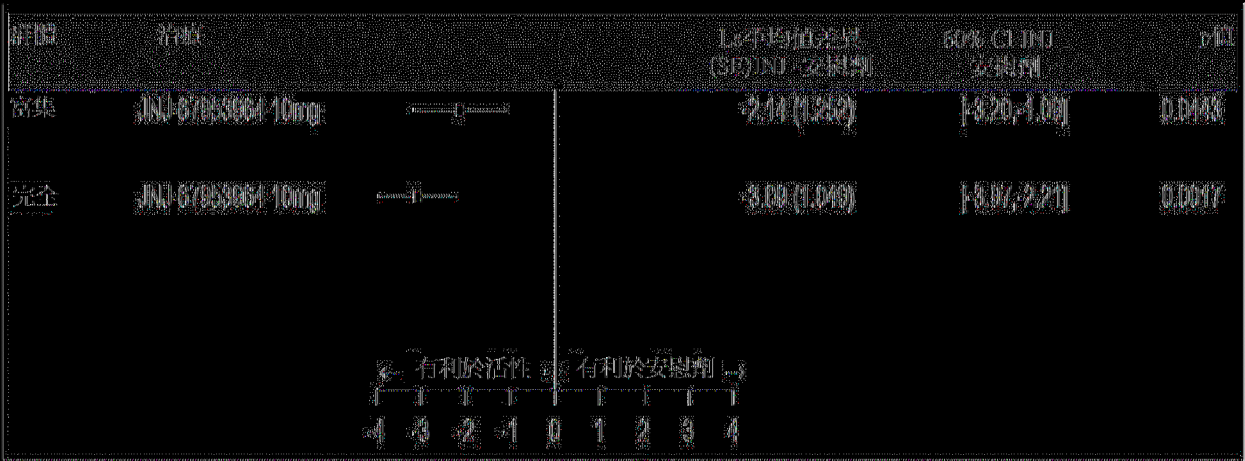
[(圖]12)]



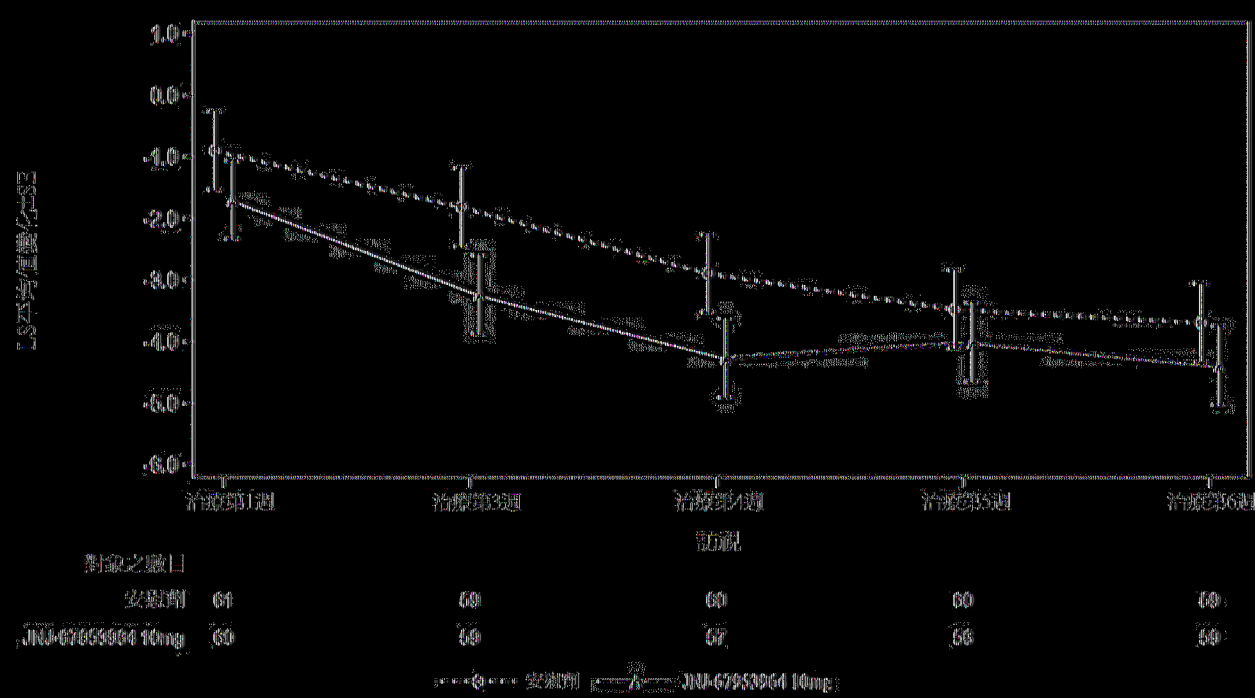
[(圖)13]



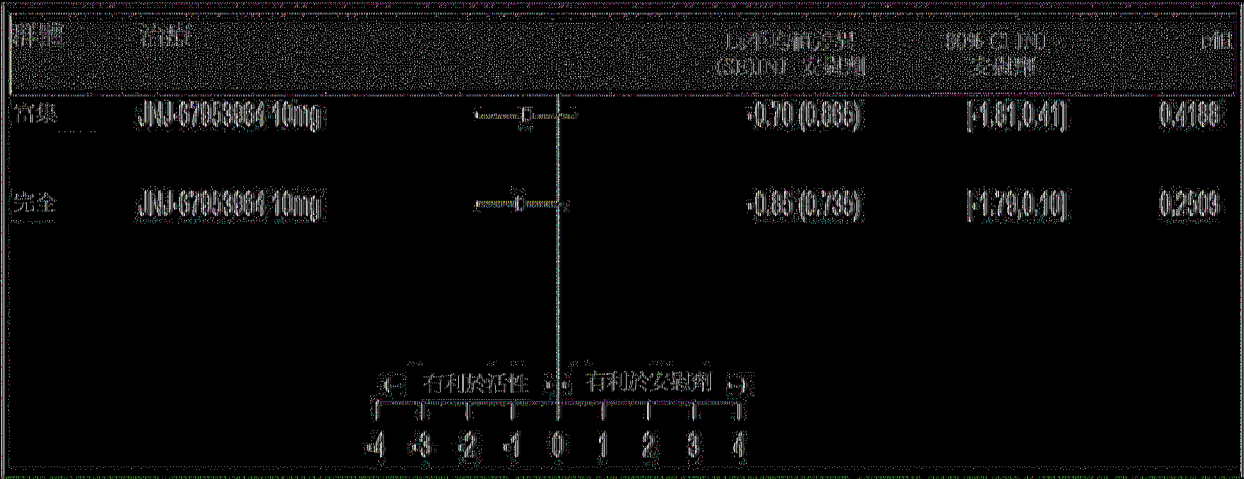
[(图)14]



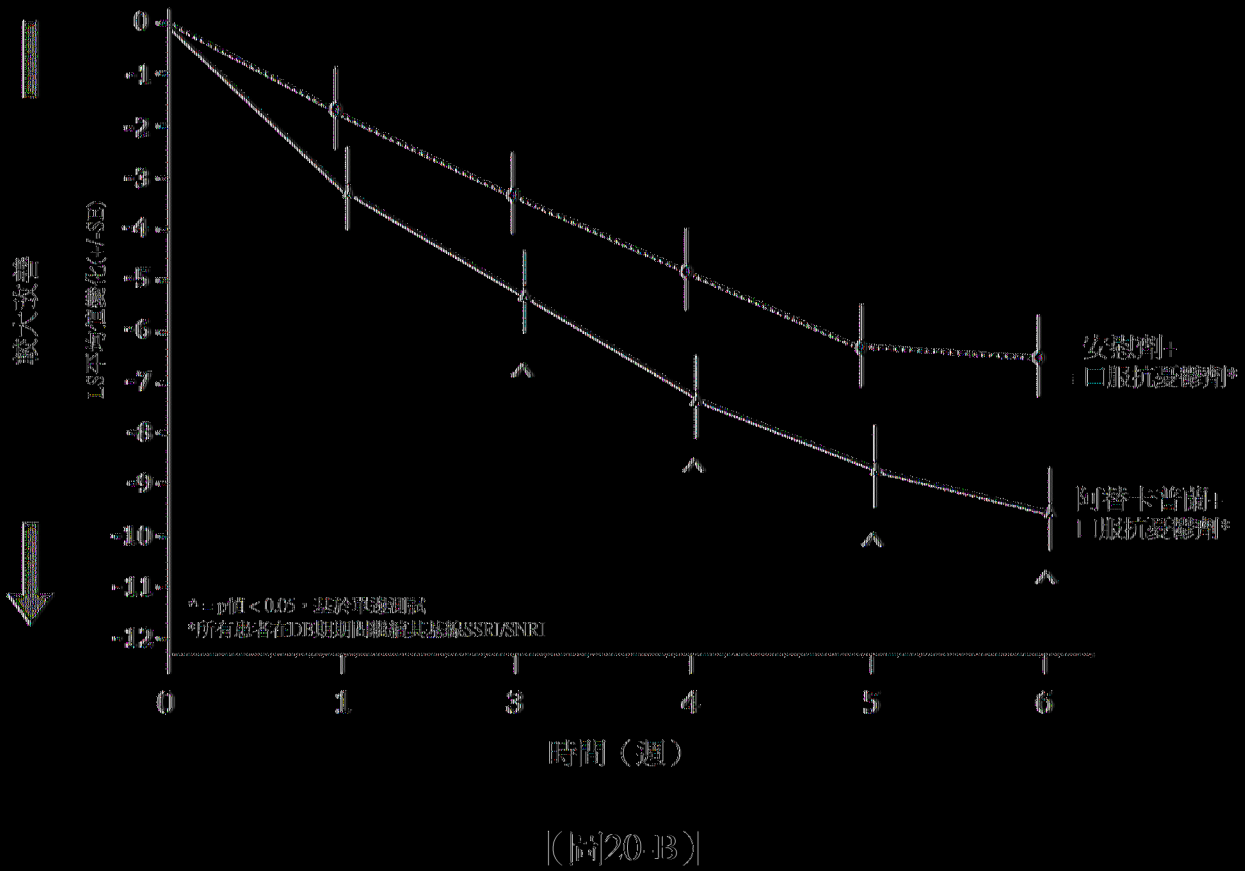
[(圖]16)

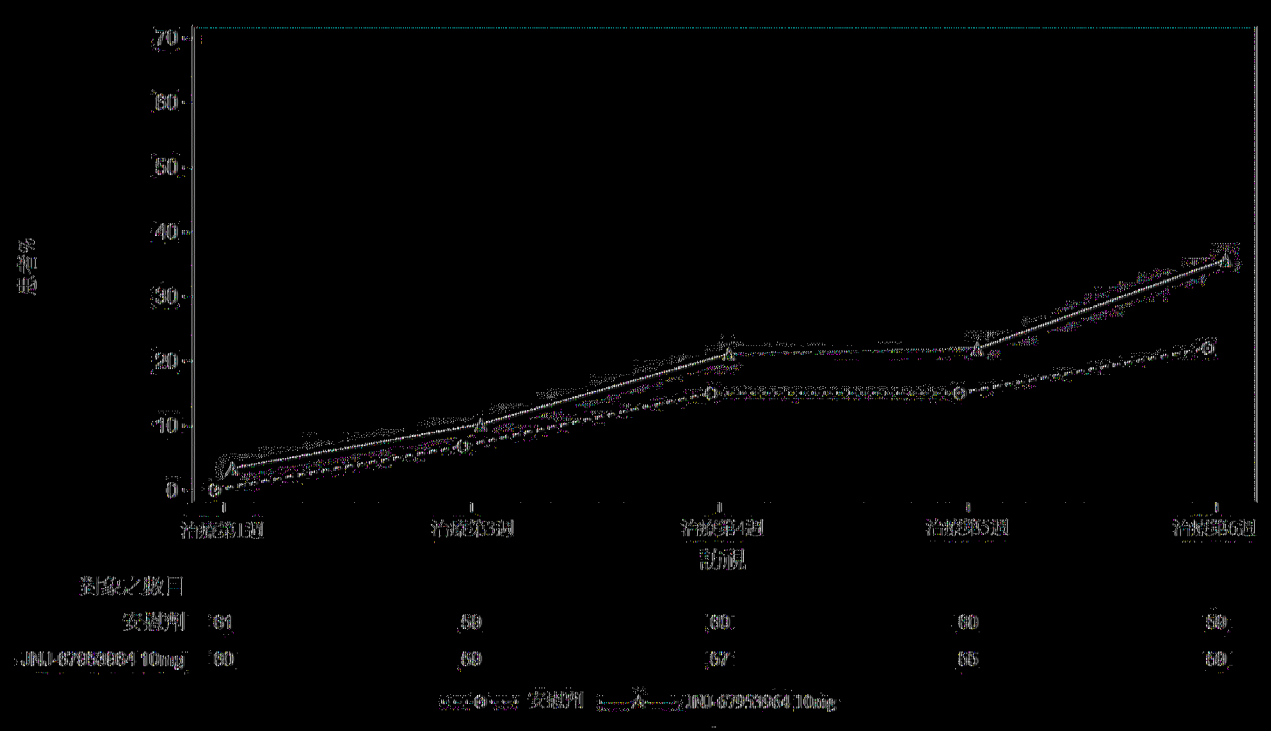


$$|(\frac{p_{11}}{p_{11}})1'|$$

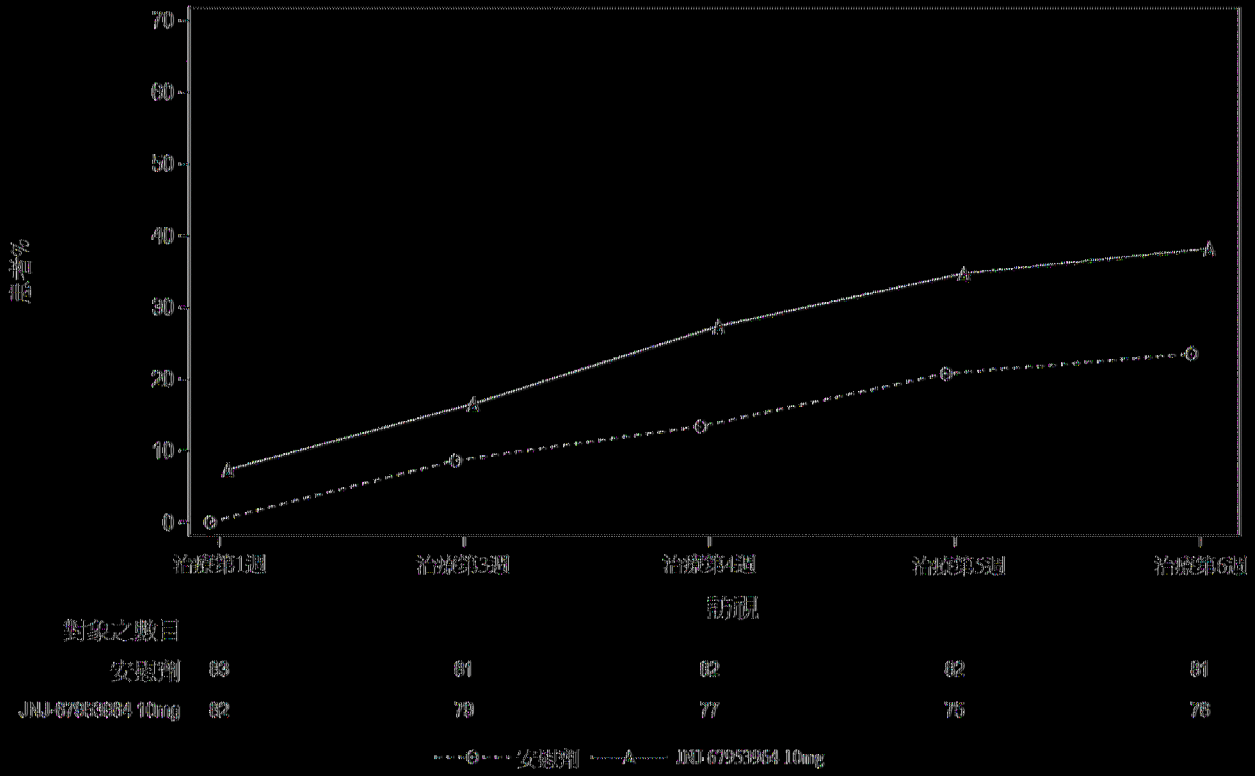


[(圖]18)

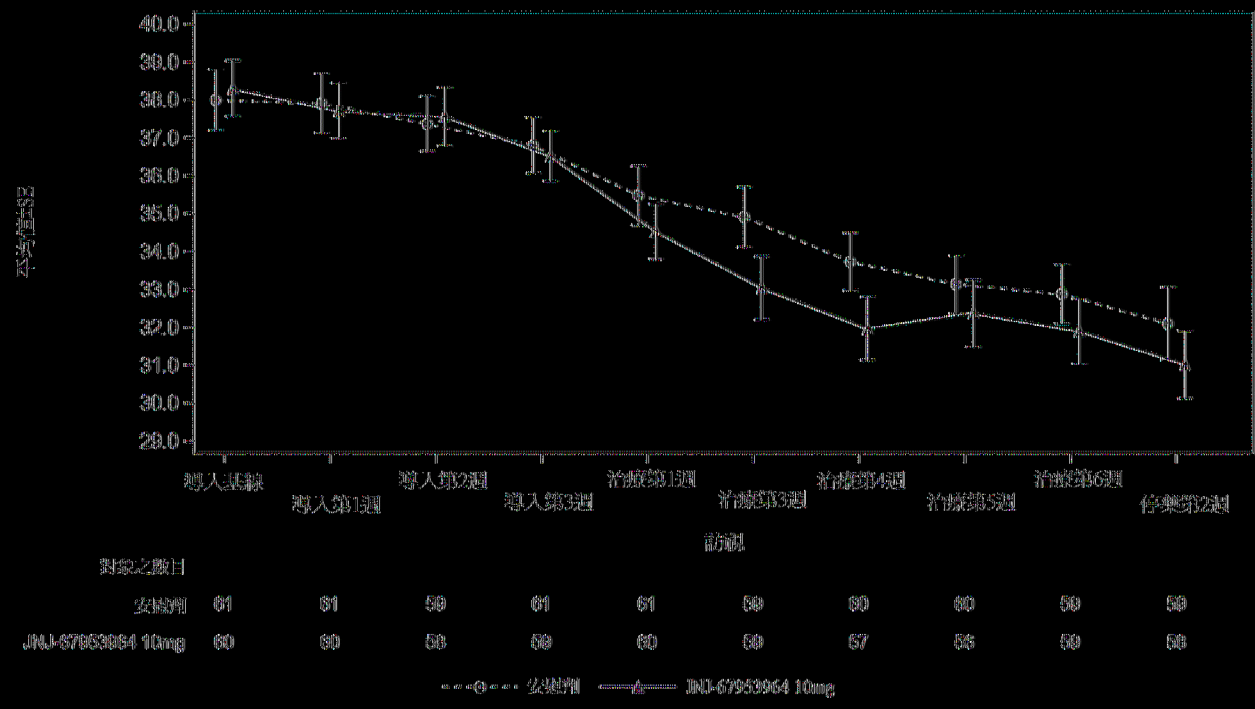




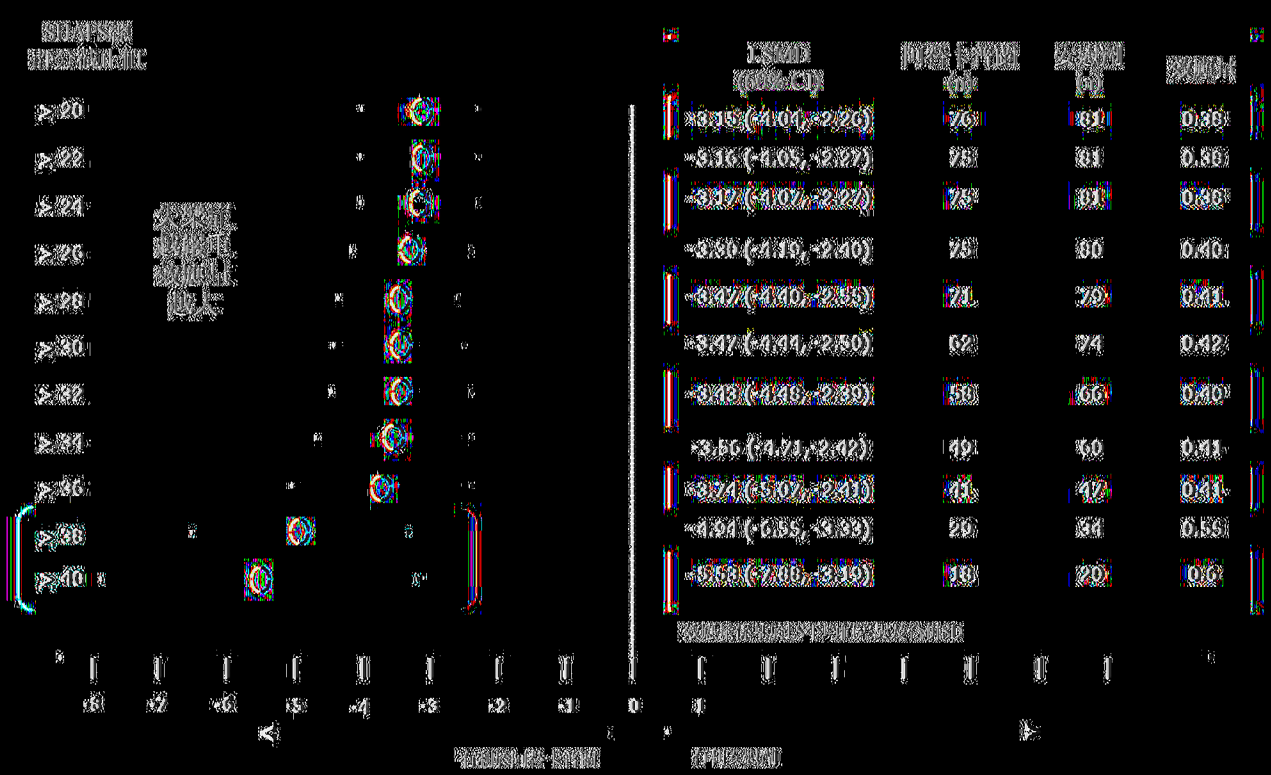
[(圖)23]



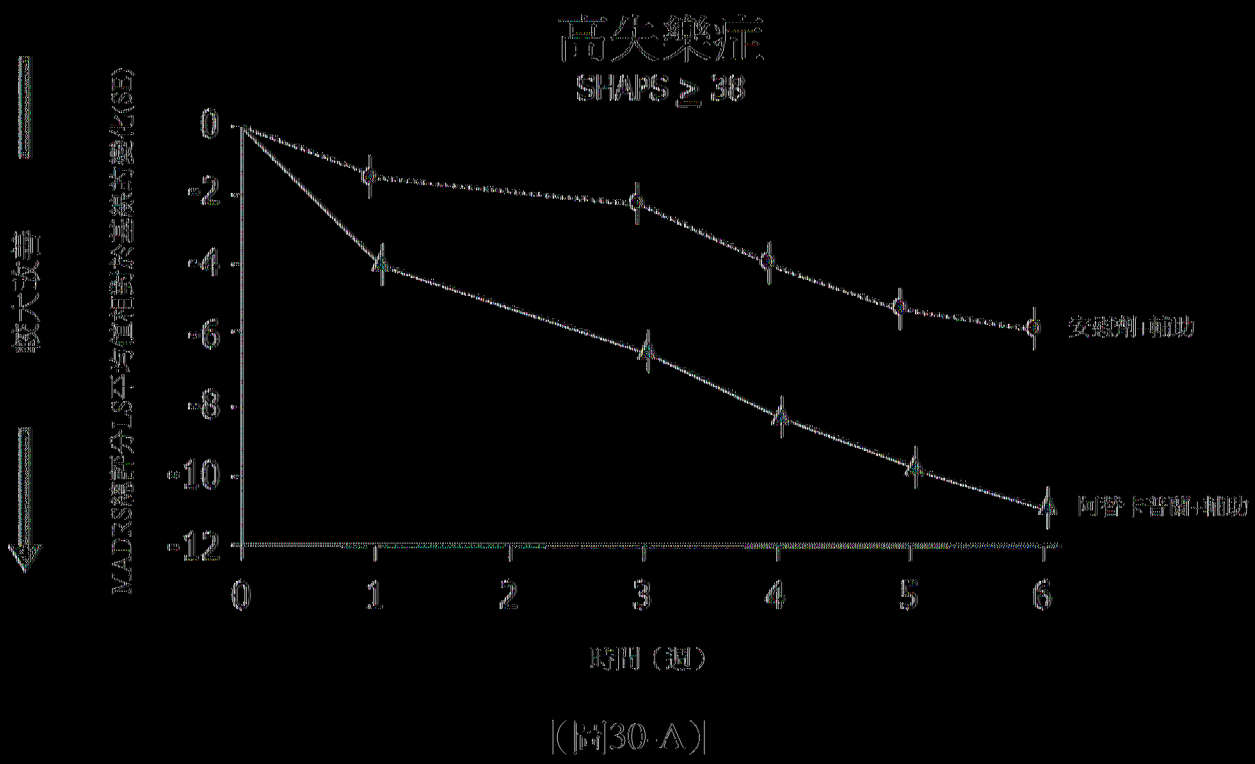
|(圖26)|

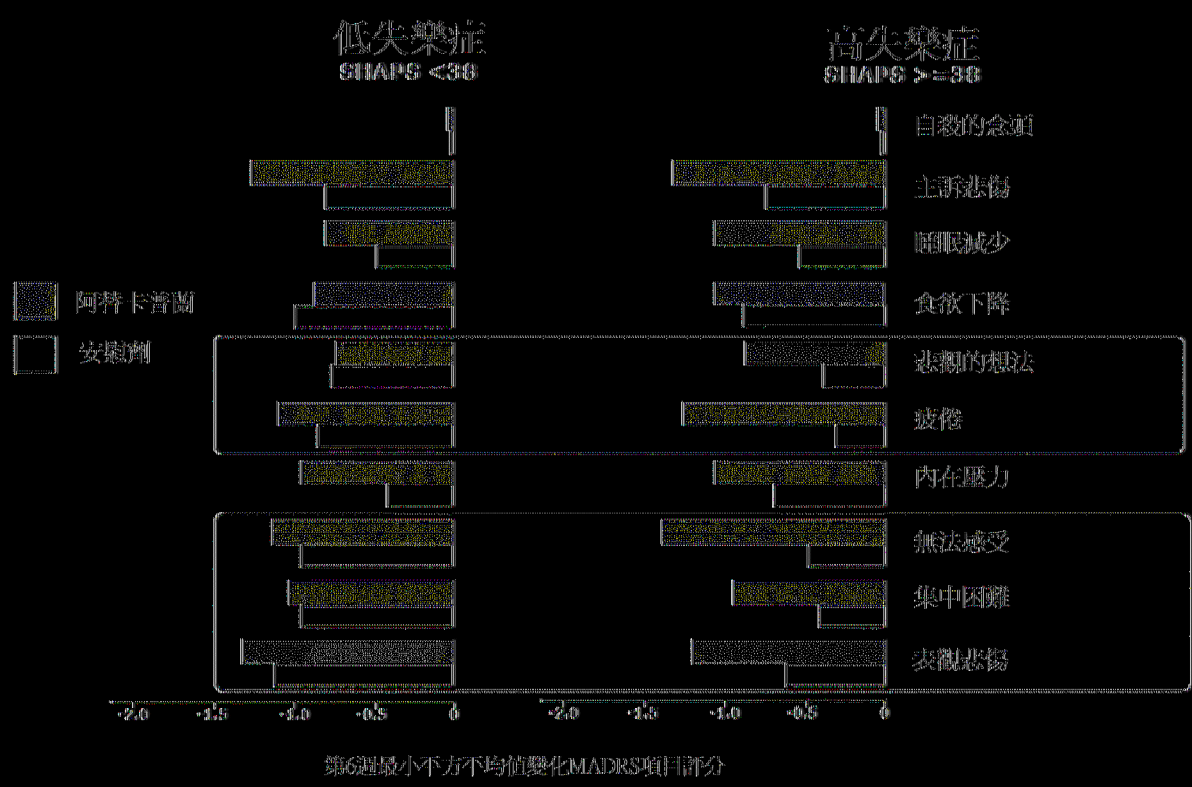


$$|(\frac{p_{11}}{p_{12}})^2|$$

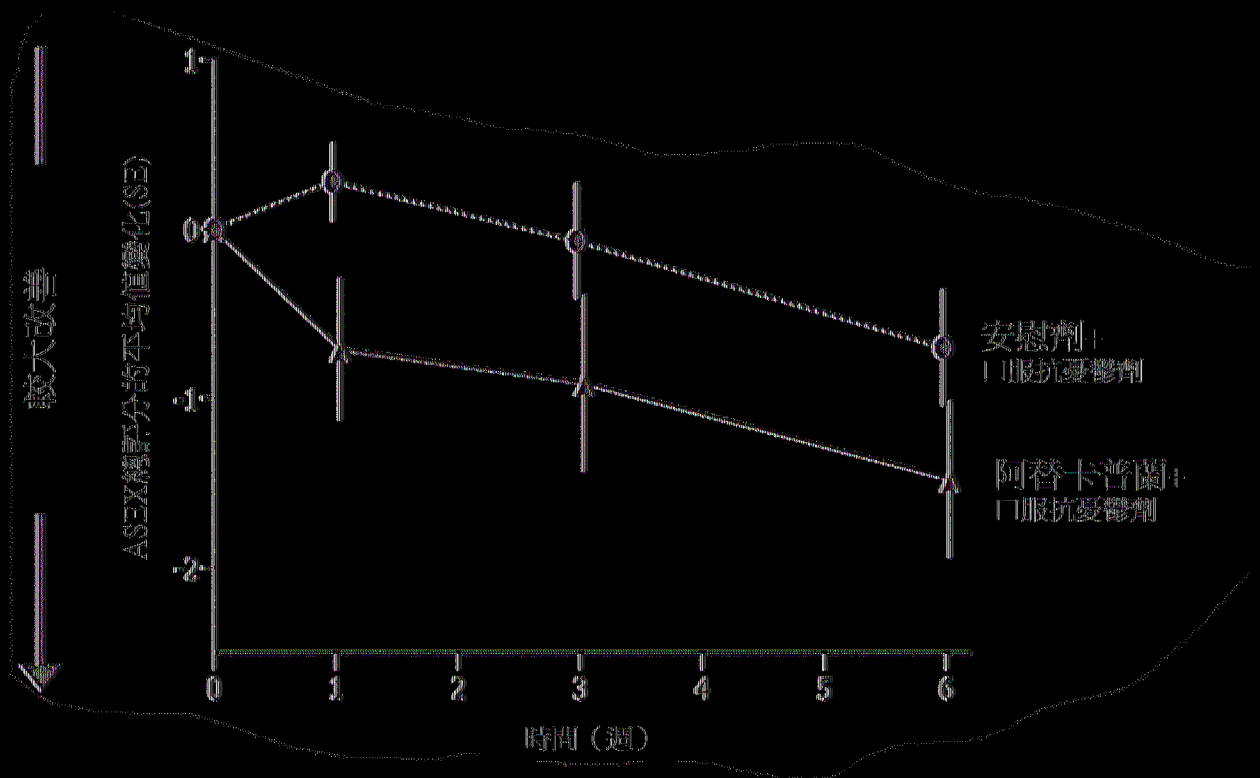


[(圖]29)]

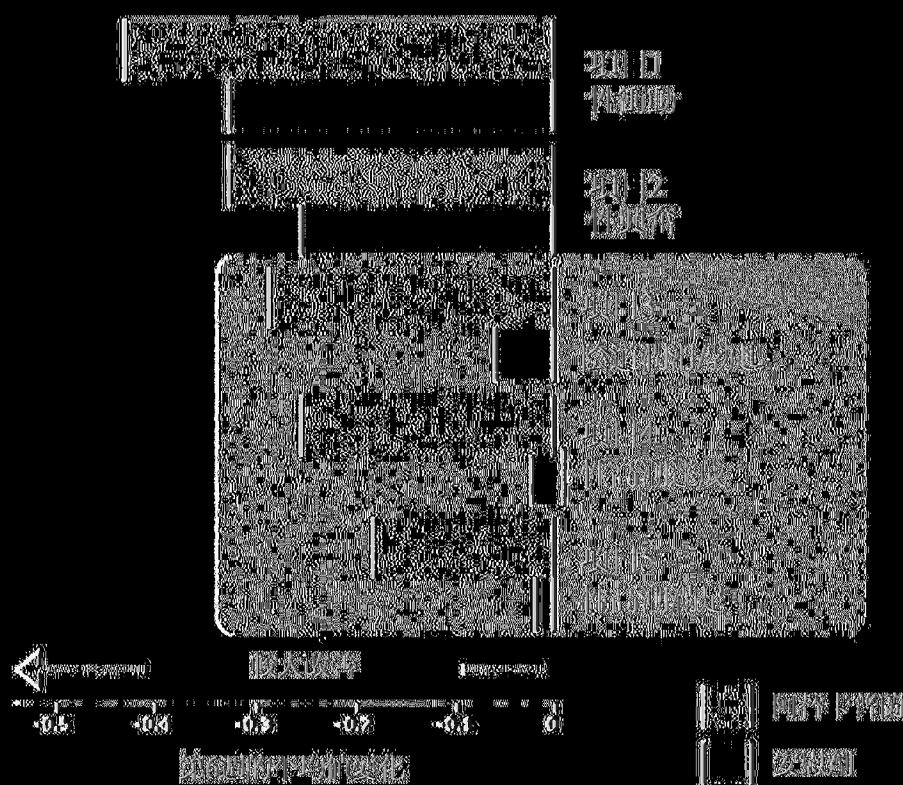


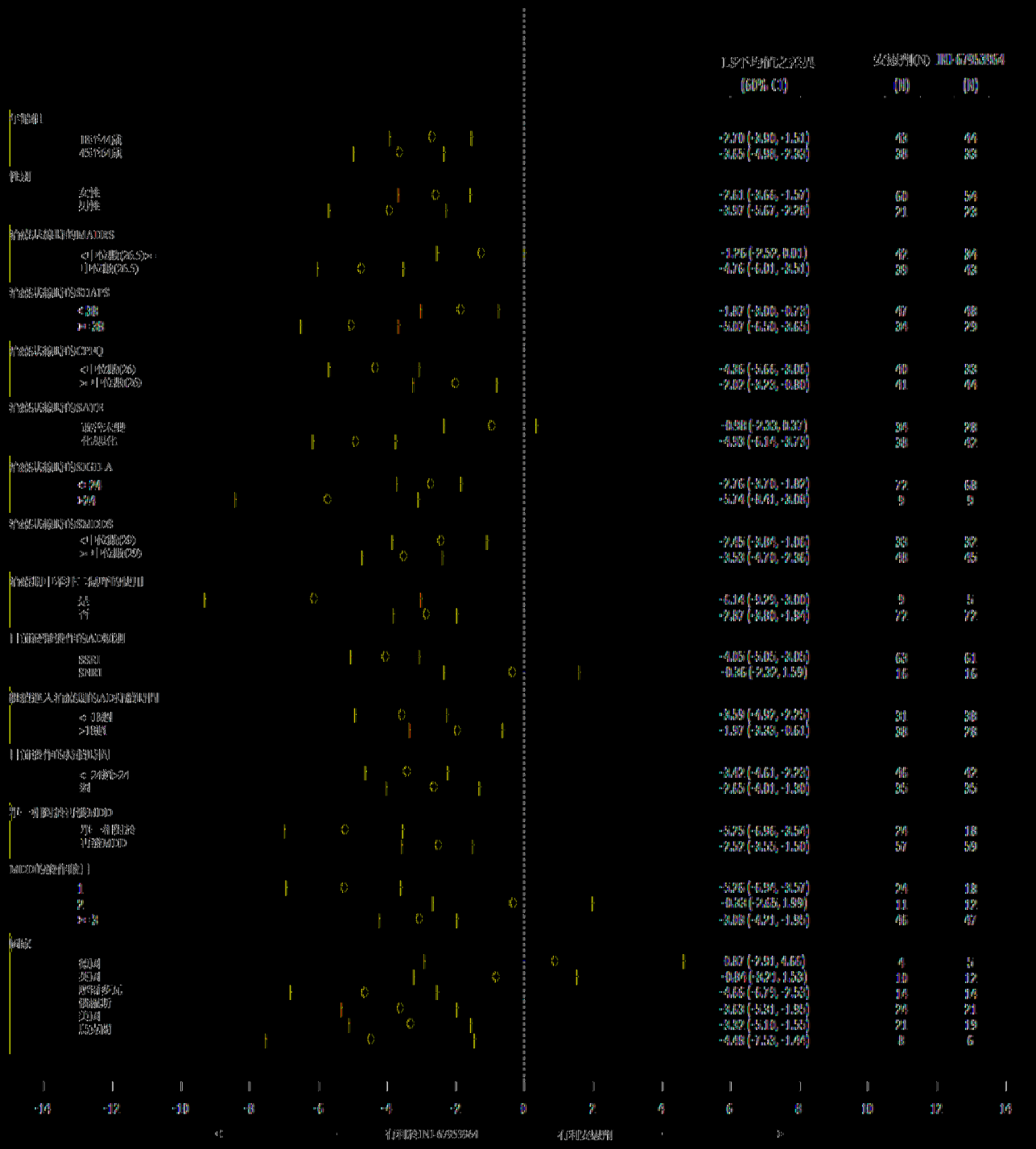


[(圖]31)]



[(圖32)]


$$|(\left[\begin{smallmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{smallmatrix}\right]33)|$$



[Forest Plot]