



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0158951  
(43) 공개일자 2024년11월05일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 207/06 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)  
A61P 25/24 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07D 207/06 (2013.01)  
A61K 31/40 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7033036
- (22) 출원일자(국제) 2023년03월06일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년10월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2023/052082
- (87) 국제공개번호 WO 2023/170547  
국제공개일자 2023년09월14일
- (30) 우선권주장  
63/317,483 2022년03월07일 미국(US)

- (71) 출원인  
얀센 파마슈티칼즈, 인코포레이티드  
미국 뉴저지 08560 타이더스빌 트랜던-하버튼 로  
드 1125
- (72) 발명자  
서몬트, 리카르도  
벨기에 비어세 2340 투른호우트세베그 30  
쉬밋, 마크  
벨기에 비어세 2340 투른호우트세베그 30  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
특허법인한성

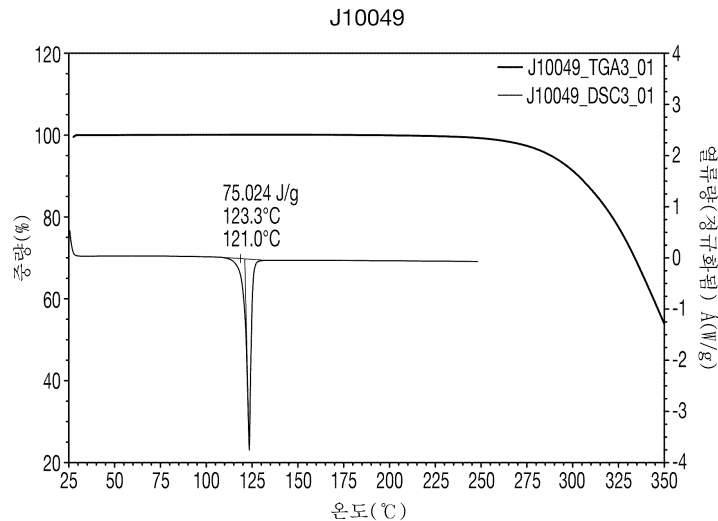
전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 결정질 아티카프란트의 순수한 형태

(57) 요약

본 개시내용은 순수한 아티카프란트를 함유하는 조성물, 아티카프란트의 용매화물, 및 아티카프란트를 사용한 주요 우울 장애의 치료 방법을 제공한다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

**A61K 45/06** (2013.01)

**A61P 25/24** (2018.01)

**C07B 2200/13** (2013.01)

(72) 발명자

**포포바, 바나나**

벨기에 비어세 2340 투른호우트세베그 30

**사비츠, 아담**

미국 코네티컷 06830 그리니치 버치 레인 94

**멜코트, 라마**

미국 뉴 저지 08869 라리탄 피오 박스 300 920 유  
에스 루트 202

**드레베츠, 웨인 씨.**

미국 뉴 저지 08869 라리탄 피오 박스 300 920 유  
에스 루트 202

**고팔, 스리하리**

미국 뉴 저지 08502 벨라 미드 버클리 에비뉴 173

**웹버튼, 데릴**

벨기에 비어세 2340 투른호우트세베그 30

**라기셰티, 차크라다르**

미국 뉴 저지 08869 라리탄 피오 박스 300 920 유  
에스 루트 202

**케직, 아이바**

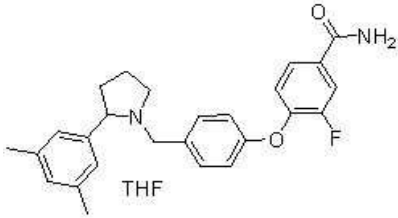
벨기에 비어세 2340 투른호우트세베그 30

**명세서**

**청구범위**

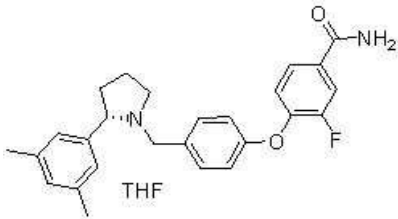
**청구항 1**

아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물:



**청구항 2**

제1항에 있어서, S-아티카프란트인 테트라히드로푸란 용매화물:



**청구항 3**

제1항의 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물을 포함하는 조성물.

**청구항 4**

제2항에 있어서, 조성물의 중량을 기준으로 약 0.10 중량% 이하의 3-플루오로-4-(4-포르밀페녹시)벤즈아미드:



를 포함하는, 조성물.

**청구항 5**

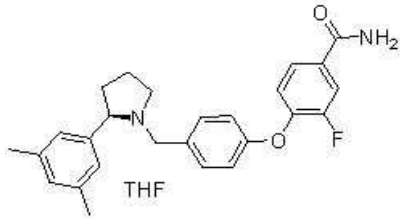
제3항에 있어서, 상기 조성물의 중량을 기준으로 적어도 약 99.5 중량%의 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물을 포함하는, 조성물.

**청구항 6**

제3항에 있어서, 상기 조성물의 총 중량을 기준으로 0.05 중량% 미만의, 유기 불순물, 무기 불순물 또는 잔류 용매 중 하나 이상을 포함하는, 조성물.

**청구항 7**

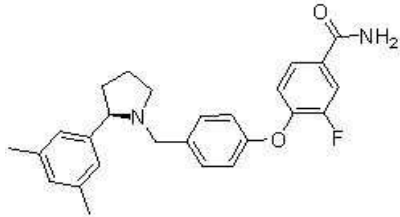
제3항에 있어서, 상기 조성물의 중량을 기준으로 약 0.10 중량% 이하의 R-아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물:



을 포함하는, 조성물.

### 청구항 8

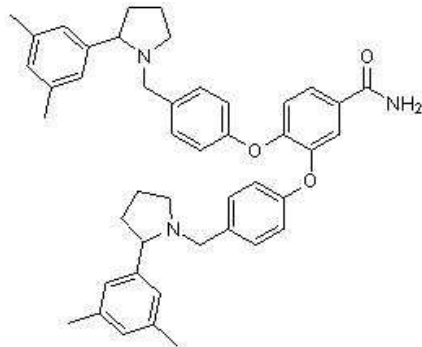
제3항에 있어서, 상기 조성물의 중량을 기준으로 약 0.10 중량% 이하의 R-아티카프란트:



를 포함하는, 조성물.

### 청구항 9

아티카프란트의 결정질 형태, 및 조성물의 중량을 기준으로 약 0.05 중량% 미만의 3,4-비스(4-((2-(3,5-디메틸페닐)피롤리딘-1-일)메틸)페녹시)벤즈아미드:



를 포함하는 조성물.

### 청구항 10

제9항에 있어, 아티카프란트의 상기 결정질 형태는  $4.1^\circ$ ,  $9.0^\circ$ ,  $17.6^\circ$ ,  $18.0^\circ$  또는  $21.4^\circ$ 의  $2\theta(\pm 0.2)$ 에서 4개 이상의 X-선 회절 패턴 피크에 의해 특징분석되고; 아티카프란트의 상기 결정질 형태는 도 1에 상응하는 X-선 분말 회절 패턴에 의해 특징분석되고; 아티카프란트의 상기 결정질 형태는 약  $121^\circ\text{C}$ 의 시차 주사 열량측정법 피크 온도( $T_m$ )에 의해 특징분석되고; 아티카프란트의 상기 결정질 형태는 도 4에 상응하는 시차 주사 열량측정법 열분석도에 의해 특징분석되고; 그리고/또는 아티카프란트의 상기 결정질 형태는 무수인, 조성물.

### 청구항 11

제9항에 있어서, 상기 조성물의 중량을 기준으로 약 0.10 중량% 이하의 3-플루오로-4-(4-포르밀페녹시)벤즈아미드:



를 포함하는, 조성물.

### 청구항 12

제9항에 있어서, 상기 조성물의 중량을 기준으로 적어도 약 99.5 중량%의 아티카프란트의 상기 결정질 형태를 포함하는, 조성물.

**청구항 13**

제9항에 있어서, 상기 조성물의 중량을 기준으로 약 0.10 중량% 이하의 R-아티카프란트를 포함하는, 조성물.

**청구항 14**

제3항에 있어서, 약학적으로 허용가능한 부형제를 추가로 포함하는, 조성물.

**청구항 15**

제14항의 조성물을 사용하는 인간 환자의 주요 우울 장애의 치료 방법.

**청구항 16**

제14항의 조성물을 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 인간 환자, 선택적으로 무쾌감증을 갖는 환자의 주요 우울 장애의 치료 방법으로서, 상기 환자는 이전에 다른 항우울제 요법에 불충분 반응 (inadequate response) 을 보였던, 방법.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 상기 다른 항우울제 요법은 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제 또는 이들의 조합인, 방법.

**청구항 18**

제17항에 있어서, 유효량의 하나 이상의 항우울제를 사용하는 보조 치료를 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 19**

제18항에 있어서, 상기 하나 이상의 항우울제는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제 또는 이들의 조합인, 방법.

**청구항 20**

제16항에 있어서, 상기 조성물은 약 2 내지 약 35 mg, 약 5 mg 내지 약 10 mg, 약 5 mg, 또는 약 10 mg의 아티카프란트를 포함하는, 방법.

**청구항 21**

제16항에 있어서, 상기 조성물은 1일 1회 경구 투여되는, 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 관련 출원의 교차 참조

[0002] 본 출원은 2022년 3월 7일자로 출원된 미국 임시 출원 제63/317,483호의 이익을 주장한다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 개시내용은 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예컨대 아티카프란트의 순수한 결정질 형태 III, 이를 함유하는 조성물 및 이의 사용 방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0005] 카파 오피오이드 수용체(KOR)와 그 고유 리간드 다이노르핀은 보상과 스트레스에 영향을 미치는 뇌 영역에 국한되어 있으며 기분, 스트레스 및 중독성 장애에 중요한 역할을 할 수 있다. 만성 스트레스, 약물 남용 및 급성 금단은 다이노르핀 발현 증가로 이어지며 KOR 및 후속 하류 신호 전달 경로를 활성화하여 중변연계 도파민 급증을 억제하여 부정적인 정서 상태에 기여한다. KOR 길항 작용의 행동 약리학은 무쾌감증, 우울증, 불안의 동물 모델에서 테스트되었으며, 인간에게 치료 효과를 가져올 수 있는 의미 있는 효과가 있음을 알 수 있다. KOR 길

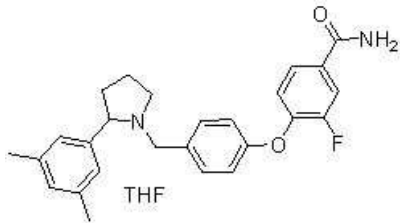
항제는 아마도 스트레스 반응과 관련된 부정적인 정서 상태를 조절함으로써 기분 장애가 있는 환자의 치료에 효과적일 수 있다.

[0006] 아티카프란트는 우울증 진단을 받은 환자에게 효과적인 치료법이다. 그러나, 아티카프란트를 합성하는 경로는, 특히 대규모에서, 안전성 문제, 낮은 수율 및 낮은 순도를 포함하는 어려움을 겪고 있다.

[0007] 우울증 및 선택적으로 무쾌감증을 갖는 환자에 대한 신규한 화합물과 치료법이 필요하다.

### 발명의 내용

[0008] 일부 양태에서, 본 개시내용은 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물:

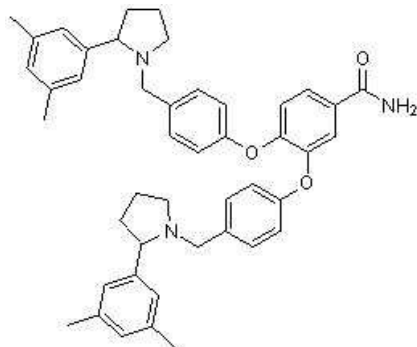


[0009] 을 제공한다.

[0010] 다른 양태에서, 본 개시내용은 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물의 제조 방법을 제공한다.

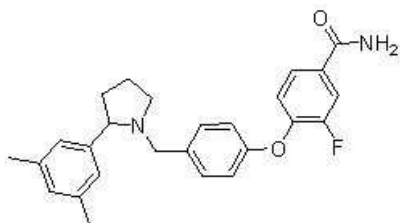
[0011] 추가 양태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 방법에 따라 제조된 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물을 제공한다.

[0012] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 아티카프란트의 결정질 형태, 및 조성물의 중량을 기준으로 약 0.05 중량% 미만의 3,4-비스(4-((2-(3,5-디메틸페닐)피롤리딘-1-일)메틸)페녹시)벤즈아미드:



[0013] 를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0014] 다른 추가 양태에서, 본 개시내용은 결정질 아티카프란트:



[0015] 의 제조 방법을 제공한다.

[0016] 다른 양태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 방법에 따라 제조된 아티카프란트의 결정질 형태를 제공한다.

[0017] 추가 양태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태를 이용하여 인간 환자의 주요 우울 장애의 치료 방법을 제공한다. 특정 실시형태에서, 환자는 이전에 다른 항우울제 요법에 불충분 반응(inadequate response)을 보였다.

[0018] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 인간 환자, 선택적으로 무쾌감증을 갖는 환자의 주요 우울 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 제43항의 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태를 제공한다. 특정 실시형태에서, 환자는 이전에 다른 항우울제 요법에 불충분 반응을 보였다.

[0019] 다른 추가 양태에서, 본 개시내용은 무쾌감증 인간 환자의 주요 우울 장애를 치료하기 위해 본원에 기재된 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태의 용도를 제공한다. 특정 실시형태에서, 환자는 이전에 다른 항우울제 요

법에 불충분 반응을 보였다.

### 도면의 간단한 설명

[0020]

도 1은 아티카프란트의 다형 형태 III의 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴(투과 모드)이다.

도 2는 아티카프란트의 다형 형태 III의 시차 주사 열량측정법(DSC) 열분석도이다.

도 3은 아티카프란트의 다형 형태 III의 mDSC 열분석도이다.

도 4는 실시예 5의 시험 설계이다.

도 5는 MADRS(몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도) 총점을 보여주는 선 그래프이다: 강화된 치료 의향(eITT) 분석 세트에 대한 치료 기간 동안 기준선 대비 최소 제곱 평균 변화( $\pm$ SE).

도 6은 강화 집단과 전체 집단에 대한 치료 6주차의 MADRS 총점 변화를 보여주는 플롯이다: MMRM 결과 - 추정된 LS 평균 및 위약 대비 비교.

도 7은 SHAPS(스네이스-해밀턴 즐거움 척도) 총점을 보여주는 선 그래프이다: eITT 분석 세트에 대한 치료 기간 동안 기준선 대비 최소 제곱 평균 변화( $\pm$ SE).

도 8은 강화 집단과 전체 집단에 대한 치료 6주차의 SHAPS 총점 변화를 보여주는 플롯이다: MMRM(반복 측정을 위한 혼합 효과 모델) 결과 - 추정된 LS평균 및 위약 대비 비교.

도 9는 MADRS 총점을 보여주는 선 그래프이다: eITT 분석 세트에 대한 시간 경과에 따른 평균 값( $\pm$ SE).

도 10a는 MADRS 총점을 보여주는 선 그래프이다: 전체 치료 의향(fITT) 분석 세트에 대한 시간 경과에 따른 평균값( $\pm$ SE). 도 10b는 치료 0 내지 6주차에 대한 도 10a의 발췌이다.

도 11은 MADRS 총점을 보여주는 선 그래프이다: eITT 분석 세트에 대한 치료 기간 동안 우울 증상의 관해를 갖는(총점  $\leq$  10) 대상체의 백분율.

도 12는 MADRS 총점을 보여주는 선 그래프이다: fITT 분석 세트에 대한 치료 기간 동안 우울 증상의 관해를 갖는(총점  $\leq$  10) 대상체의 백분율.

도 13은 MADRS 총점을 보여주는 선 그래프이다: eITT 분석 세트에 대한 치료 기간 동안 반응자의 백분율(기준선 보다  $\geq$ 30% 개선).

도 14는 MADRS 총점을 보여주는 선 그래프이다: fITT 분석 세트에 대한 치료 기간 동안 반응자의 백분율(기준선 보다  $\geq$ 30% 개선).

도 15는 MADRS 총점을 보여주는 선 그래프이다: eITT 분석 세트에 대한 치료 기간 동안 반응자의 백분율(기준선 보다  $\geq$ 50% 개선).

도 16은 MADRS 총점을 보여주는 선 그래프이다: fITT 분석 세트에 대한 치료 기간 동안 반응자의 백분율(기준선 보다  $\geq$ 50% 개선).

도 17은 SHAPS 총점을 보여주는 선 그래프이다: eITT 분석 세트에 대한 시간 경과에 따른 평균 값( $\pm$ SE).

도 18은 SHAPS 총점을 보여주는 선 그래프이다: fITT 분석 세트에 대한 시간 경과에 따른 평균 값( $\pm$ SE).

도 19는 무쾌감증 중증도에 따른 기준선 대비 MADRS 변화를 보여준다.

도 20a는 고 무쾌감증 환자, 즉 SHAPS  $\geq$  38에 대한 기준선으로부터의 MADRS 변화를 보여주는 선 그래프이다.

도 20b는 저 무쾌감증 환자, 즉 SHAPS < 38에 대한 기준선으로부터의 MADRS 변화를 보여주는 선 그래프이다.

도 21은 저 무쾌감증 및 고 무쾌감증을 갖는 환자에서 MADRS의 비교를 나타내는 막대 그래프이다.

도 22는 기준선으로부터의 ASEX 총점 평균 변화를 보여주는 선 그래프이다.

도 23은 기준선으로부터의 ASEX 항목 수준 변화 총점 평균 변화를 보여주는 막대 그래프이다.

도 24는 SHAPS 항목을 보여주는 막대 그래프이다: fITT 분석 세트에 대한 기준선 SHAPS 총점에 의한 6주차 기준선 대비 변화에 대한 LS 평균. 이 도면에서 위에서 아래로 이동하는 막대는 위약 또는 아티카프란트를 번갈아 나타낸다. 예를 들어, 제1 막대는 아티카프란트를 나타내고, 제2 막대는 위약을 나타내며, 제3 막대는 아티카

프란트를 나타낸다.

도 25는 MADRS 총점을 보여주는 플롯이다: LS평균의 차이(fITT 분석 세트에 대한 다양한 하위 그룹별 6주차의 60%). 이 플롯에서 <17은 경미한 중증도를 나타내고; 18 내지 24는 경도 내지 중등도의 중증도, 25 내지 30은 중등도 내지 중증도를 나타낸다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

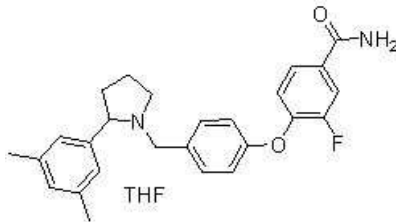
- [0021] 본원에 언급된 모든 개별적인 특징(예를 들어, 특정 실시형태 또는 특정한 바람직한 특징)은 단독으로 또는 본원에 언급된 임의의 다른 특징(특정 실시형태 또는 바람직한 특징 포함)과 조합으로 취해질 수 있다; 그러므로, 바람직한 특징은 다른 바람직한 특징과 함께 또는 그것과 독립적으로(특정 실시형태에서도 마찬가지로) 취해질 수 있다.
- [0022] 본 공개는 무수이고 고체 형태로 안정한 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태의 III 아티카프란트를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0023] "결정질"이라는 용어는 고도로 정렬된 분자간 구조를 함유하는 화학적 모이어티(moiety)의 고체 형태를 지칭한다.
- [0024] "다형(polymorph)"이라는 용어는 하나의 특정 결정 구조를 갖는 분자의 결정질 형태를 지칭한다. 결정질 화합물은 1개의 결정 형태를 가질 수 있거나, 2개 이상의 결정 형태, 즉 다형을 가질 수 있다. 당업자에게 이해되는 바와 같이, 화학적 화합물의 다형은 용해도, 용해 속도, 안정성, 생체이용률 등과 같은 물리화학적 특성을 비교하여 서로 구별할 수 있다. 다형은 또한 제한 없이, X-선 분말 회절(XRPD), 단결정 X-선 회절, 열중량 분석(TGA), 적외선 분광법, 라만 분광법, 고체 상태 핵자기 공명(NMR), 시차 주사 열량측정법(DSC), 편광 현미경(PLM), 고온 스테이지 현미경 또는 동적 용매 흡착 중에서 선택된 상이한 스펙트럼을 가질 수 있다.
- [0025] "결정질"이란 용어는 원자, 분자 또는 이온이 모든 방향으로 확장되는 매우 질서 있는 구조로 조립된 화학적 모이어티의 고체 상태 형태를 지칭한다. 따라서, "결정질"에는 이의 염을 포함한 화합물 I의 모든 결정질 형태가 포함된다. 결정질 형태의 특성분석은 XRPD나 DSC를 포함하지만, 이에 제한되지 않으면서 당업자에 의해 수행될 수 있다. 통상적으로, XRPD 패턴은 급격한 세기의 피크를 포함한다. 이는 넓은 피크를 포함하지만 식별 가능한 피크가 없는 비정질 형태의 XRPD 패턴과 대조된다. 결정형은 완전히 결정질일 수 있고 부분적으로 결정질일 수 있다. 일부 양태에서, 결정질 샘플은 100% w/w 결정질일 수 있다. 결정질 샘플은 또한 비정질인 고형물을 함유할 수 있다. 특정 양태에서, 결정질 형태는 샘플이 적어도 약 99% w/w 결정질, 적어도 약 95% w/w 비정질, 적어도 약 90% w/w 결정질, 적어도 약 85% w/w 결정질, 적어도 약 80% w/w 결정질 등이 되도록 고형물을 함유할 수 있다.
- [0026] 본원에서 사용되는 용어 "무수" 또는 "무수물"은 본원에서 기재된 바와 같이 실질적으로 물이 부족한 결정질을 지칭한다. 일부 양태에서, 무수 형태는 약 1% w/w 미만의 물을 함유한다. 다른 양태에서, 무수 형태는 약 0.9% w/w, 약 0.8% w/w, 약 0.7% w/w, 약 0.6% w/w, 약 0.5% w/w, 약 0.4% w/w, 약 0.3% w/w, 약 0.2% w/w, 약 0.1% w/w 미만의 물을 함유한다.
- [0027] 본원에 제공된 바와 같이, 모든 온도 값은 다를 수 있다. 이러한 변화는 기기 유형, 기기 매개변수, 실험실 기술 및/또는 실험실 조건에 따라 달라질 수 있다. 달리 정의되지 않는 한, 언급된 온도는 달라질 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 언급된 온도는 약 0.1°, 약 0.5°, 약 1°, 약 2°, 약 3°, 약 4° 또는 약 5° 만큼 다르다.
- [0028] 유사하게, XRPD 패턴으로부터 취득된 2θ 값은 또한 다를 수 있다. 이러한 변화는 기기 유형, 기기 매개변수, 실험실 기술, 샘플(입자 크기, 불순물 등 포함) 및/또는 실험실 조건에 따라 달라질 수 있다. 달리 정의되지 않는 한, XRPD 패턴 및/또는 2θ 피크 값은 다를 수 있다. 특정 양태에서, 2θ 피크 값은 약 0.05°, 약 0.1°, 약 0.15° 또는 약 0.2° 만큼 (더 높거나 더 낮게) 변한다. 다른 양태에서, 2θ 피크 값 중 하나 이상이 약 0.05°, 약 0.1°, 약 0.15° 또는 약 0.2° 만큼 더 높다. 추가 양태에서, 2θ 피크 값 중 하나 이상이 약 0.05°, 약 0.1°, 약 0.15° 또는 약 0.2° 만큼 더 낮다.
- [0029] 본원에서 사용되는 용어 "상응하다"는 특정 스펙트럼을 지칭하는 데 사용될 수 있다. 따라서, "상응하다"는 다른 스펙트럼과 동일하거나 실질적으로 유사한 스펙트럼을 포함한다. 당업자라면 이러한 스펙트럼을 비교하고 하나의 스펙트럼이 다른 스펙트럼과 상응하는지 판단할 수 있을 것이다. 따라서, "상응하다"라는 용어는 XRPD 패턴, DSC 열분석도 등을 비교하는 데 사용된다. 일부 양태에서, 상기에 기재된 바와 같이 이의 2θ 값이 오차

범위 내에 있을 경우, 하나의 XRPD 패턴이 다른 XRPD 패턴에 상응한다. 다른 양태에서, 피크가 동일한 2θ 피크 값을 갖지만 하나 이상의 피크가 다른 높이(세기)를 갖는 경우, 하나의 XRPD 패턴이 다른 XRPD 패턴에 상응한다. 추가 양태에서, 피크가 동일한 2θ 피크 값을 갖지만 하나 이상의 피크가 다른 피크 면적을 갖는 경우, 하나의 XRPD 패턴이 다른 XRPD 패턴에 상응한다. 또 다른 양태에서, 피크가 동일한 2θ 피크 값을 갖지만 하나 이상의 피크가 흐려진 경우, 하나의 XRPD 패턴이 다른 XRPD 패턴에 상응한다. 이러한 흐려진 피크는 불순물, 부형제 등으로 인해 발생할 수 있다. 이러한 흐려진 피크는 통상적으로 결정질 형태를 특성분석하는 데 방해가 되지 않는다.

[0030] 본원에서 사용된 "화학적 순도"는 아티카프란트가 아닌 하나 이상의 화학적 화합물과 비교하여 샘플에서의 아티카프란트의 상대적 백분율을 지칭한다. 화학적 순도의 함량 또는 정도는 이론적 조성을 기준으로 %로 결정되므로, 본원에서 사용되는 "화학적으로 순수한"은 화합물에 불순물이 실질적으로 없다는 것을 의미한다. 일부 실시형태에서, 순수하거나 화학적으로 순수한 아티카프란트는 HPLC 면적%로 측정 시 적어도 약 99.7 내지 약 100%의 순도를 갖는다. 추가 실시형태에서, 순수하거나 화학적으로 순수한 아티카프란트는 HPLC 면적%로 측정 시 약 99.7 내지 약 100%의 순도를 갖는다. 다른 실시형태에서, 순수하거나 화학적으로 순수한 아티카프란트는 HPLC 면적%로 측정 시 약 99.7, 약 99.8, 약 99.9, 약 99.95 또는 약 100%의 순도를 갖는다.

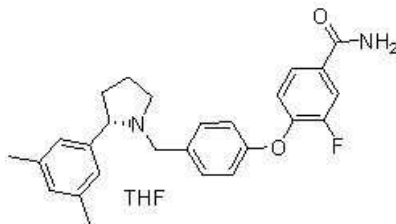
[0031] "광학적 순도"라는 용어는 입체화학이 알려지지 않은 아티카프란트 순수한 샘플의 광학 회전과 순수한 아티카프란트 샘플의 광학 회전을 비교한 것이며 백분율로 표현된다. "거울상이성질체적으로 순수한"은 화합물, 예를 들어, 아티카프란트가 HPLC 면적%로 측정 시 적어도 약 99.5%의 광학적 순도를 갖는다는 것을 의미한다. 바람직하게는, 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트는 HPLC 면적%로 측정 시 적어도 약 99.5%의 S-아티카프란트를 함유한다. 다른 실시형태에서, 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트는 HPLC 면적%로 측정 시 약 99.5 내지 99.9% 또는 약 99.95 내지 99.9%의 광학적 순도를 갖는다. 추가 실시형태에서, 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트는 HPLC 면적%로 측정 시 적어도 약 99.9% 또는 적어도 약 99.95%의 광학적 순도를 갖는다.

[0032] 순수한 아티카프란트, 또는 순수한 아티카프란트를 함유한 조성물은 신규한 중간체를 사용하여 제조될 수 있다. 이 신규한 중간체는 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물이다:



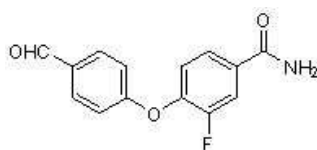
[0033]

[0034] 일부 실시형태에서, 테트라히드로푸란 용매화물은 S-아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물이다:



[0035]

[0036] 테트라히드로푸란 용매화물을 포함하는 조성물이 또한 기재되어 있다. 유리하게는, 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물을 함유하는 조성물은 아티카프란트를 생성하는 다른 중간체를 함유하는 조성물보다 적은 불순물을 함유한다. 특히, 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물을 함유하는 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 0.10 중량% 이하의 3-플루오로-4-(4-포르밀페녹시)벤즈아미드:



[0037]

를 함유한다.

[0038] 일부 실시형태에서, 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물을 함유하는 조성물은 조성물의 중량을 기준으로

약 0.1, 약 0.09, 약 0.08, 약 0.07, 약 0.06, 약 0.05, 약 0.04, 약 0.03, 약 0.02, 약 0.01, 약 0.009, 약 0.008, 약 0.007, 약 0.006, 약 0.005, 약 0.004, 약 0.003, 약 0.002, 또는 약 0.001 중량% 이하의 3-플루오로-4-(4-포르밀페녹시)벤즈아미드를 함유한다. 다른 실시형태에서, 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물을 함유하는 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 0.001 내지 약 0.1 약 0.001 내지 약 0.05, 약 0.001 내지 약 0.01, 약 0.001 내지 약 0.005, 약 0.005 내지 약 0.1, 약 0.005 내지 약 0.05, 약 0.005 내지 약 0.01, 약 0.01 내지 약 0.1, 약 0.01 내지 약 0.05, 또는 약 0.05 내지 약 0.1 중량%의 3-플루오로-4-(4-포르밀페녹시)벤즈아미드를 함유한다.

[0039] 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물을 함유하는 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 적어도 약 99.5 중량%의 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물을 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물을 함유하는 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 적어도 약 99.5, 약 99.6, 약 99.7, 약 99.8, 약 99.9, 약 99.95, 또는 약 99.99 중량%의 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물을 함유한다.

[0040] 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물 또는 이를 함유하는 조성물은 조성물의 총 중량을 기준으로 0.05 중량% 미만의, 유기 불순물, 무기 불순물 또는 잔류 용매 중 하나 이상을 함유할 수 있다. 유기 불순물의 예로는 제한 없이, 출발 물질, 부산물, 중간체, 분해 산물, 시약, 리간드, 촉매, 또는 이들의 조합을 포함한다. 무기 불순물의 예로는 제한 없이, 시약, 리간드, 촉매, 중금속, 무기염 또는 필터 보조제, 목탄, 황산회 등과 같은 다른 물질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 잔류 용매는 테트라히드로푸란, 에탄올 및 물 중 하나 이상이다. 추가 실시형태에서, 잔류 용매는 테트라히드로푸란이다. 추가 실시형태에서, 잔류 용매는 아세트산, 아세톤, 이소부틸 아세테이트, 아니솔, 이소프로필 아세테이트, 1-부탄올, 메틸 아세테이트, 2-부탄올, 3-메틸-1-부탄올, 부틸 아세테이트, 메틸에틸 케톤, tert-부틸메틸 에테르, 2-메틸-1-프로판올, 디메틸 설펝사이드, 펜탄, 에틸 아세테이트, 1-펜탄올, 에틸 에테르, 1-프로판올, 에틸 포르메이트, 2-프로판올, 포름산, 프로필 아세테이트, 또는 트리에틸아민 중 하나 이상이다.

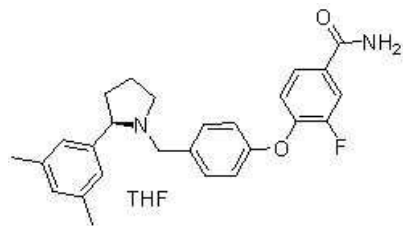
[0041] 본원에서 사용되는 용어 "중간체"는 본원에 기재된 아티카프란트 또는 결정질 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물의 합성 단계 동안 생성된 물질을 지칭하며, 추가적인 화학적 변환을 거친다.

[0042] 본원에서 사용되는 용어 "리간드"는 금속 이온과 강한 친화력을 갖는 작용제를 지칭한다.

[0043] 본원에서 사용되는 용어 "용매"는 본원에 기재된 방법에서 용액 또는 현탁액을 제조하기 위한 매개체로 사용되는 무기 또는 유기 액체를 지칭한다.

[0044] 본원에서 사용되는 용어 "출발 물질"은 본원에 기재된 바와 같이 제조된 아티카프란트 또는 결정질 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물의 합성에 사용되는 물질을 지칭하며, 이는 본원에 기재된 바와 같이 제조된 아티카프란트 또는 결정질 아티카프란트 중간체 및/또는 테트라히드로푸란 용매화물의 구조에 원소로 혼입된다.

[0045] 일부 양태에서, 테트라히드로푸란 용매화물을 함유하는 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 0.10 중량% 이하의 R-아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물:

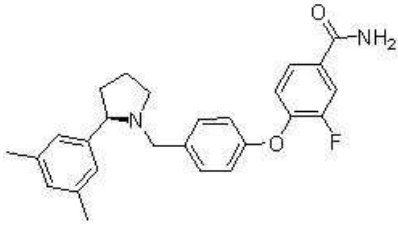


[0046] 를 함유한다.

[0047] 일부 실시형태에서, 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물을 함유하는 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 0.1, 약 0.09, 약 0.08, 약 0.07, 약 0.06, 약 0.05, 약 0.04, 약 0.03, 약 0.02, 약 0.01, 약 0.009, 약 0.008, 약 0.007, 약 0.006, 약 0.005, 약 0.004, 약 0.003, 약 0.002, 또는 약 0.001 중량%의 R-아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물을 함유한다. 다른 실시형태에서, 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물을 함유하는 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 0.001 내지 약 0.1, 약 0.001 내지 약 0.05, 약 0.001 내지 약 0.01, 약 0.001 내지 약 0.005, 약 0.005 내지 약 0.1, 약 0.005 내지 약 0.05, 약 0.005 내지 약 0.01, 약 0.01 내지 약 0.1, 약 0.01 내지 약 0.05, 또는 약 0.05 내지 약 0.1 중량%의 R-아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물을 함유한다.

[0048] 다른 양태에서, 테트라히드로푸란 용매화물을 함유하는 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 0.10 중량% 이하

의 R-아티카프란트:



[0049]

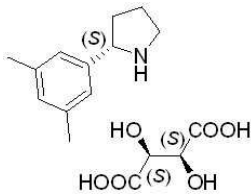
를 함유한다.

[0050]

일부 실시형태에서, 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물을 함유하는 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 0.1, 약 0.09, 약 0.08, 약 0.07, 약 0.06, 약 0.05, 약 0.04, 약 0.03, 약 0.02, 약 0.01, 약 0.009, 약 0.008, 약 0.007, 약 0.006, 약 0.005, 약 0.004, 약 0.003, 약 0.002, 또는 약 0.001 중량% 이하의 R-아티카프란트를 함유한다. 다른 실시형태에서, 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물을 함유하는 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 0.001 내지 약 0.1, 약 0.001 내지 약 0.05, 약 0.001 내지 약 0.01, 약 0.001 내지 약 0.005, 약 0.005 내지 약 0.1, 약 0.005 내지 약 0.05, 약 0.005 내지 약 0.01, 약 0.01 내지 약 0.1, 약 0.01 내지 약 0.05, 또는 약 0.05 내지 약 0.1 중량%의 R-아티카프란트를 함유한다.

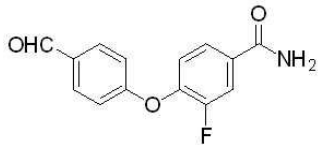
[0051]

아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물은 테트라히드로푸란, 알코올 및 물을 사용하여 아티카프란트를 결정화하여 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 알코올은 에탄올 또는 메탄올이다. 다른 실시형태에서, 알코올은 에탄올이다. 추가 실시형태에서, 알코올은 메탄올이다. 따라서, 일부 실시형태에서, 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물의 제조 방법은 용매의 존재 하에 (2S)-2-(3,5-디메틸페닐)피롤리딘 D-타르트레이트:



[0052]

를 3-플루오로-4-(4-포르밀페녹시)벤즈아미드:



[0053]

와 반응시키는 단계를 포함한다.

[0054]

일부 실시형태에서, 용매는 에틸 아세테이트, 테트라히드로푸란 및 2-메틸테트라히드로푸란, 또는 이들의 혼합물이다. 다른 실시형태에서, 용매는 테트라히드로푸란이다. 추가 실시형태에서, 용매는 에틸 아세테이트이다. 또 다른 실시형태에서, 용매는 2-메틸-테트라히드로푸란이다. 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물의 제조 방법은 염기를 사용하여 켄칭될 수 있다. 적합한 염기의 예로는 제한 없이, 소듐 하이드록사이드와 같은 알칼리 수산화물을 포함한다. 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매의 제조 방법 또한 환원제의 존재 하에 수행될 수 있다. 적합한 환원제의 예로는 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드가 포함된다. 일부 실시형태에서, 환원제는 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드이다.

[0055]

용매로 테트라히드로푸란을 사용하지 않는 방법, 즉 용매가 에틸 아세테이트 또는 2-메틸테트라히드로푸란인 경우, (2S)-2-(3,5-디메틸페닐)피롤리딘 D-타르트레이트와 3-플루오로-4-(4-포르밀페녹시)벤즈아미드 사이의 반응이 완료된 후 용매가 제거된다. 당업자라면 용매를 제거하기 위해 적합한 기술을 용이하게 적용할 수 있을 것이다. 예를 들어, 증발, 증류 등이 사용될 수 있다.

[0056]

일단 용매가 제거되면, 생성된 물질, 예를 들어, 고체를 테트라히드로푸란과 조합한다. 일부 실시형태에서, (2S)-2-(3,5-디메틸페닐)피롤리딘 D-타르트레이트와 3-플루오로-4-(4-포르밀페녹시)벤즈아미드 사이의 반응으로 생성된 물질에 테트라히드로푸란이 첨가된다. 테트라히드로푸란의 사용량은 반응의 규모에 따라 달라질 수 있으며, 당업자가 결정할 수 있다.

[0057]

(2S)-2-(3,5-디메틸페닐)피롤리딘 D-타르트레이트와 3-플루오로-4-(4-포르밀페녹시)벤즈아미드 사이의 반응으로 생성된 물질에 테트라히드로푸란 이외에 알코올과 물이 첨가된다. 일부 실시형태에서, 알코올은 에탄올 또는 메탄올이다. 다른 실시형태에서, 알코올은 에탄올이다. 추가 실시형태에서, 알코올은 메탄올이다. 에탄올과 물의 사용량은 반응의 규모 등에 따라 달라질 수 있으며, 당업자가 결정할 수 있다. 일부 실시형태에서, 고형

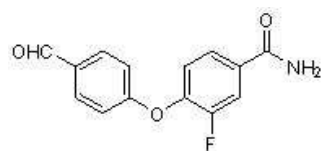
물질에 테트라히드로푸란을 첨가한 후, 에탄올을 첨가한 후에 물을 첨가하여 테트라히드로푸란/에탄올/물 용액을 형성한다. 다른 실시형태에서, 고형 물질에 테트라히드로푸란을 첨가한 후, 물을 첨가한 후에 에탄올을 첨가하여 테트라히드로푸란/에탄올/물 용액을 형성한다. 추가 실시형태에서, 고형 물질에 에탄올을 첨가한 후, 테트라히드로푸란을 첨가한 후에 물을 첨가하여 테트라히드로푸란/에탄올/물 용액을 형성한다. 또 다른 실시형태에서, 고형 물질에 에탄올을 첨가한 후, 물을 첨가한 후에 테트라히드로푸란을 첨가하여 테트라히드로푸란/에탄올/물 용액을 형성한다. 다른 추가 실시형태에서, 고형 물질에 물을 첨가한 후, 에탄올을 첨가한 후에 테트라히드로푸란을 첨가하여 테트라히드로푸란/에탄올/물 용액을 형성한다. 다른 실시형태에서, 고형 물질에 물을 첨가한 후, 테트라히드로푸란을 첨가한 후에 에탄올을 첨가하여 테트라히드로푸란/에탄올/물 용액을 형성한다.

[0058] 테트라히드로푸란 대 에탄올 대 물의 부피비는 약 1:1:1 내지 약 1:5:10이다. 일부 실시형태에서, 테트라히드로푸란 대 에탄올 대 물의 부피비는 약 1:1:1, 약 1:1:2, 약 1:1:3, 약 1:1:4, 약 1:1:5, 약 1:1:6, 약 1:1:7, 약 1:1:8, 약 1:1:9, 약 1:1:10, 약 1:2:2, 약 1:2:3, 약 1:2:4, 약 1:2:5, 약 1:2:6, 약 1:2:7, 약 1:2:8, 약 1:2:9, 약 1:2:10, 약 1:3:1, 약 1:3:2, 약 1:3:3, 약 1:3:4, 약 1:3:5, 약 1:3:6, 약 1:3:7, 약 1:3:8, 약 1:3:9, 약 1:3:10, 약 1:4:1, 약 1:4:2, 약 1:4:3, 약 1:4:4, 약 1:4:5, 약 1:4:6, 약 1:4:7, 약 1:4:8, 약 1:4:9, 약 1:4:10, 약 1:5:1, 약 1:5:2, 약 1:5:3, 약 1:5:4, 약 1:5:5, 약 1:5:6, 1:5:7, 약 1:5:8, 약 1:5:9, 또는 약 1:5:10이다. 다른 실시형태에서, 테트라히드로푸란 대 에탄올 대 물의 부피비는 용액의 총 부피를 기준으로 약 1:1:2이다. 추가 실시형태에서, 테트라히드로푸란 대 에탄올 대 물의 부피비는 약 1:1.6:3.2이다. 또 다른 실시형태에서, 테트라히드로푸란 대 에탄올 대 물의 부피비는 약 3:3:1이다. 다른 추가 실시형태에서, 테트라히드로푸란 대 에탄올 대 물의 부피비는 약 1:1:4이다. 다른 실시형태에서, 테트라히드로푸란 대 에탄올 대 물의 부피비는 약 4:5:10이다. 추가 실시형태에서, 테트라히드로푸란 대 에탄올 대 물의 부피비는 약 7:5:10이다. 또 다른 실시형태에서, 테트라히드로푸란 대 에탄올 대 물의 부피비는 약 3:5:10이다.

[0059] 이후, 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물은 테트라히드로푸란, 에탄올 및 물 용액으로부터 결정화된다. 당업자라면 테트라히드로푸란 용매화물 아티카프란트를 결정화하는 데 적합한 기술을 활용할 수 있을 것이다. 기술의 예로는 제한 없이, 증발, 냉각, 농축, 및 시딩 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 테트라히드로푸란, 에탄올 및 물 용액이 농축된다. 추가 실시형태에서, 테트라히드로푸란, 에탄올 및 물 용액이 증발된다. 다른 실시형태에서, 테트라히드로푸란, 에탄올 및 물 용액은 예를 들어, 감소된 온도로 냉각된다. 추가 실시형태에서, 테트라히드로푸란, 에탄올 및 물 용액은 높은 온도, 예를 들어, 테트라히드로푸란, 에탄올 및 물 용액의 환류 온도까지 가열된 다음, 감소된 온도로 냉각된다. 감소된 온도는 당업자에 의해 결정될 수 있다. 특정 양태에서, 감소된 온도는 약 실온 미만, 예를 들어, 약 23°C이다. 추가 양태에서, 감소된 온도는 약 20, 약 15, 약 10 또는 약 5°C 미만이다.

[0060] 대안적으로 또는 상기 결정화 기술에 추가하여, 아티카프란트 테트라히드로푸란 시드 결정을 테트라히드로푸란, 에탄올 및 물 용액에 첨가할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "시드 결정"은 결정질 형태로 존재하는 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물의 고형 샘플을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 시드는 S-아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물을 포함한다. 시드 결정은 제한 없이 바늘, 블록 또는 이들의 조합을 포함하는 다양한 모양의 형태일 수 있다.

[0061] 아티카프란트를 제조하는 데 사용되는 다른 중간체와는 달리, 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물은 바람직하게는 불순물이 없거나 낮은 수준의 하나 이상의 불순물을 함유한다. 일부 실시형태에서, 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매 또는 이를 함유하는 조성물은 낮은 수준의 3-플루오로-4-(4-포르밀페녹시)벤즈아미드:



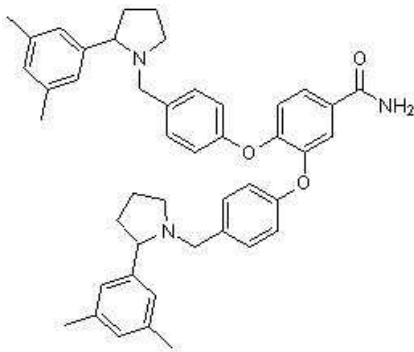
[0062] 를 함유한다.

[0063] 본원에서 사용되는 용어 "낮은 수준"은 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물의 샘플에서 3-플루오로-4-(4-포르밀페녹시)벤즈아미드의 양을 설명하는 데 사용된다. 일부 실시형태에서, 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물 또는 이를 함유하는 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 0.10 중량%의 3-플루오로-4-(4-포르밀페녹시)벤즈아미드를 포함한다. 다른 실시형태에서, 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물 또는 이를 함유하는 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 0.1, 약 0.09, 약 0.08, 약 0.07, 약 0.06, 약 0.05, 약 0.04, 약 0.03, 약 0.02, 약 0.01, 약 0.009, 약 0.008, 약 0.007, 약 0.006, 약 0.005, 약 0.004, 약 0.003, 약 0.002, 또는 약 0.001 중량% 이하의 3-플루오로-4-(4-포르밀페녹시)벤즈아미드를 함유한다. 다른 실시형태

에서, 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물 또는 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물을 함유하는 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 0.001 내지 약 0.1, 약 0.001 내지 약 0.05, 약 0.001 내지 약 0.01, 약 0.001 내지 약 0.005, 약 0.005 내지 약 0.1, 약 0.005 내지 약 0.05, 약 0.005 내지 약 0.01, 약 0.01 내지 약 0.1, 약 0.01 내지 약 0.05, 또는 약 0.05 내지 약 0.1 중량%의 3-플루오로-4-(4-포르밀페녹시)벤즈아미드를 함유한다.

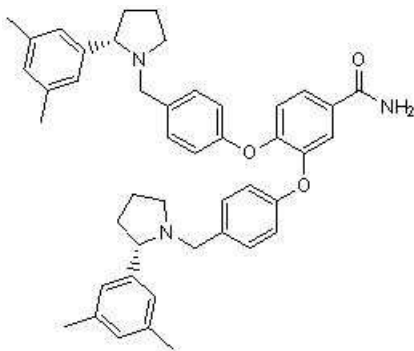
[0064] 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물은 아티카프란트의 결정질 형태를 제조하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물은 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 S-아티카프란트를 제조하는 데 사용될 수 있다. 추가 실시형태에서, 테트라히드로푸란 용매화물은 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III을 제조하는 데 사용될 수 있다. 다른 실시형태에서, 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물은 S-아티카프란트의 순수한 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 결정질 형태 III을 제조하는 데 사용될 수 있다.

[0065] 본원에서 기재된 바와 같이 제조된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 형태의 아티카프란트 또는 이를 함유하는 조성물은 업계에서 아티카프란트 형태보다 더 낮은 불순물을 함유한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적 형태의 아티카프란트 또는 이를 함유하는 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 0.05 중량% 미만의 3,4-비스(4-((2-(3,5-디메틸페닐)피롤리딘-1-일)메틸)페녹시)벤즈아미드:



[0066] 를 함유한다.

[0067] 다른 실시형태에서, 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 형태의 아티카프란트 또는 이를 함유하는 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 0.05 중량% 미만의 3,4-비스(4-((2-(3,5-디메틸페닐)피롤리딘-1-일)메틸)페녹시)벤즈아미드:



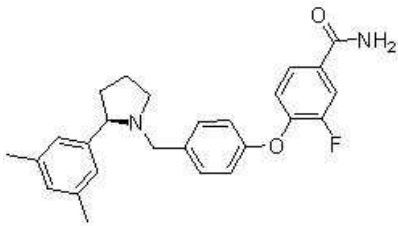
[0068] 를 함유한다.

[0069] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 바와 같이 제조된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트 또는 이를 함유하는 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 0.05, 약 0.04, 약 0.03, 약 0.02, 약 0.01, 약 0.009, 약 0.008, 약 0.007, 약 0.006, 약 0.005, 약 0.004, 약 0.003, 약 0.002 또는 약 0.001 중량% 이하의 3,4-비스(4-((2-(3,5-디메틸페닐)피롤리딘-1-일)메틸)페녹시)벤즈아미드를 함유한다. 다른 실시형태에서, 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물을 함유하는 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 0.001 내지 약 0.05, 약 0.001 내지 약 0.01, 약 0.001 내지 약 0.005, 약 0.005 내지 약 0.05, 약 0.005 내지 약 0.01, 또는 약 0.01 내지 약 0.05 중량%의 3,4-비스(4-((2-(3,5-디메틸페닐)피롤리딘-1-일)메틸)페녹시)벤즈아미드를 함유한다.

[0070] 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트 또는 이를 함유하는 조성물은 또한 조성물의 중

량을 기준으로 약 0.10 중량% 이하의 3-플루오로-4-(4-포르밀페녹시)벤즈아미드를 함유한다. 다른 실시형태에서, 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트 또는 이를 함유하는 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 0.1, 약 0.09, 약 0.08, 약 0.07, 약 0.06, 약 0.05, 약 0.04, 약 0.03, 약 0.02, 약 0.01, 약 0.009, 약 0.008, 약 0.007, 약 0.006, 약 0.005, 약 0.004, 약 0.003, 약 0.002, 또는 약 0.001 중량% 이하의 3-플루오로-4-(4-포르밀페녹시)벤즈아미드를 함유한다. 다른 실시형태에서, 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트 또는 이를 함유하는 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 0.001 내지 약 0.1, 약 0.001 내지 약 0.05, 약 0.001 내지 약 0.01, 약 0.001 내지 약 0.005, 약 0.005 내지 약 0.1, 약 0.005 내지 약 0.05, 약 0.005 내지 약 0.01, 약 0.01 내지 약 0.1, 약 0.01 내지 약 0.05, 또는 약 0.05 내지 약 0.1 중량%의 3-플루오로-4-(4-포르밀페녹시)벤즈아미드를 함유한다.

[0071] 아티카프란트의 결정질 형태 또는 이를 함유하는 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 0.10 중량% 이하의 R-아티카프란트:



[0072] 를 추가로 함유할 수 있다.

[0073] 일부 실시형태에서, 아티카프란트의 결정질 형태를 함유하는 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 0.1, 약 0.09, 약 0.08, 약 0.07, 약 0.06, 약 0.05, 약 0.04, 약 0.03, 약 0.02, 약 0.01, 약 0.009, 약 0.008, 약 0.007, 약 0.006, 약 0.005, 약 0.004, 약 0.003, 약 0.002, 또는 약 0.001 중량% 이하의 R-아티카프란트를 함유한다. 다른 실시형태에서, 아티카프란트의 결정질 형태를 함유하는 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 0.001 내지 약 0.1, 약 0.001 내지 약 0.05, 약 0.001 내지 약 0.01, 약 0.001 내지 약 0.005, 약 0.005 내지 약 0.1, 약 0.005 내지 약 0.05, 약 0.005 내지 약 0.01, 약 0.01 내지 약 0.1, 약 0.01 내지 약 0.05, 또는 약 0.05 내지 약 0.1 중량%의 R-아티카프란트를 함유한다.

[0074] 본원에 기재된 바와 같이 제조된 아티카프란트를 함유하는 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 적어도 약 99.5 중량%의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트를 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 바와 같이 제조된 아티카프란트를 함유하는 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 적어도 약 99.5, 약 99.6, 약 99.7, 약 99.8, 약 99.9, 약 99.95, 또는 약 99.99 중량%의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트를 함유한다. 다른 실시형태에서, 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 97 내지 약 100 중량%의 순수한 아티카프란트를 함유한다. 추가 실시형태에서, 본원에 기재된 바와 같이 제조된 아티카프란트를 함유하는 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 적어도 약 99.5 중량%의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 S-아티카프란트를 함유할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 본원에 기재된 바와 같이 제조된 아티카프란트를 함유하는 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 적어도 약 99.5 중량%의 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III를 함유할 수 있다. 다른 추가 실시형태에서, 본원에 기재된 바와 같이 제조된 아티카프란트를 함유하는 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 적어도 약 99.5 중량%의 S-아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III를 함유할 수 있다.

[0075] 본원에 기재된 바와 같이 제조된 결정질 아티카프란트 또는 이를 함유하는 조성물은 또한 조성물의 총 중량을 기준으로 0.05 중량% 미만의, 유기 불순물, 무기 불순물 또는 잔류 용매 중 하나 이상을 함유할 수 있다. 유기 불순물의 예로는 제한 없이, 출발 물질, 부산물, 중간체, 분해 산물, 시약, 리간드, 촉매, 또는 이들의 조합을 포함한다. 무기 불순물의 예로는 제한 없이, 시약, 리간드, 촉매, 중금속, 무기염 또는 필터 보조제, 목탄, 등과 같은 다른 물질을 포함한다.

[0076] 일반적으로, 본원에 기재된 방법을 사용하여 제조된 결정질 아티카프란트 또는 이를 함유하는 조성물은 조성물의 중량 및 환자에게 투여된 아티카프란트 2 g/일을 기준으로 약 0.15 중량% 이하의 본원에 기재된 하나 이상의 불순물을 함유한다. 대안적으로, 본원에 기재된 방법을 사용하여 제조된 결정질 아티카프란트 또는 이를 함유하는 조성물은 조성물의 중량 및 환자에게 투여된 아티카프란트 2 g/일 초과를 기준으로 약 0.05 중량% 이하의 본원에 기재된 하나 이상의 불순물을 함유한다. 본원에 인용되어 포함되어 있는 문헌[ICH Harmonised Guideline, "Impurities: Guide for Residual Solvents Q3C(R8)", April 22, 2021, pages 1-44] 및 문헌

["Guidance for Industry - Q3A Impurities in New Drug Substances", Revision 2, U.S. Department of Health and Human Services, June 2008, pages 1-14]에 기재되어 있는 임계값을 참조한다.

[0077] 일부 실시형태에서, 잔류 용매는 테트라히드로푸란, 2-메틸-테트라히드로푸란, 에탄올 및 물 중 하나 이상이다. 추가 실시형태에서, 잔류 용매는 테트라히드로푸란이다. 다른 실시형태에서, 잔류 용매는 에탄올이다. 다른 추가 실시형태에서, 잔류 용매는 물이다. 또 다른 실시형태에서, 잔류 용매는 2-메틸-테트라히드로푸란이다. 추가 실시형태에서, 잔류 용매는 아세트산, 아세톤, 이소부틸 아세테이트, 아니솔, 이소프로필 아세테이트, 1-부탄올, 메틸 아세테이트, 2-부탄올, 3-메틸-1-부탄올, 부틸 아세테이트, 메틸에틸 케톤, tert-부틸메틸 에테르, 2-메틸-1-프로판올, 디메틸 설펝사이드, 펜탄, 에틸 아세테이트, 1-펜탄올, 에틸 에테르, 1-프로판올, 에틸 포르메이트, 2-프로판올, 포름산, 프로필 아세테이트, 또는 트리에틸아민 중 하나 이상이다. 다른 실시형태에서, 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물 또는 이를 함유하는 조성물은 약 57 ppm 미만의 에탄올을 함유한다. 추가 실시형태에서, 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물 또는 이를 함유하는 조성물은 약 200 ppm 미만의 2-메틸-테트라히드로푸란을 함유한다.

[0078] 본원에 기재된 바와 같이 결정질 아티카프란트는 2-메틸테트라히드로푸란과 n-헵탄으로부터 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물을 결정화하는 단계를 포함하는 방법을 통해 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 방법은 결정질 S-아티카프란트를 제공한다. 다른 실시형태에서, 방법은 아티카프란트의 결정질 형태 III을 제공한다. 추가 실시형태에서, 방법은 S-아티카프란트의 결정질 형태 III을 제공한다. 이론에 구속되기를 원하지는 않지만, 본 발명자들은 n-헵탄을 사용하면 아티카프란트가 분해되는 것을 방지하여 화학적 순도가 높아지고 수율이 증가한다는 것을 알게 되었다.

[0079] 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트를 제조하는 데 사용되는 결정화 기술은 약 48°C 미만의 온도를 활용한다. 일부 실시형태에서, 결정화 온도는 약 45, 약 40, 약 35, 약 30, 약 25, 약 20, 약 15, 약 10, 약 5, 약 0, 약 -5, 약 -10, 약 -15, 약 -20, 약 -25, 약 -30, 약 -35, 또는 약 -40°C 미만이다. 다른 실시형태에서, 결정화 온도는 약 -40 내지 약 40, 약 -40 내지 약 30, 약 -40 내지 약 20, 약 -40 내지 약 10, 약 -40 내지 약 0, 약 -40 내지 약 -10, 약 -40 내지 약 -20, 약 -40 내지 약 -30, 약 -30 내지 약 40, 약 -30 내지 약 30, 약 -30 내지 약 20, 약 -30 내지 약 10, 약 -30 내지 약 0, 약 -30 내지 약 -10, 약 -30 내지 약 -20, 약 -20 내지 약 40, 약 -20 내지 약 30, 약 -20 내지 약 20, 약 -20 내지 약 10, 약 -20 내지 약 0, 약 -20 내지 약 -10, 약 -10 내지 약 40, 약 -10 내지 약 30, 약 -10 내지 약 20, 약 -10 내지 약 10, 약 -10 내지 약 0, 약 0 내지 약 40, 약 0 내지 약 30, 약 0 내지 약 20, 약 0 내지 약 10, 약 10 내지 약 40, 약 10 내지 약 30, 약 10 내지 약 20, 약 20 내지 약 40, 약 20 내지 약 30, 또는 약 30 내지 약 40°C이다. 이론에 구속되기를 원하지는 않지만, 본 발명자들은 낮은 온도가 아티카프란트 생성물의 화학적 순도를 더 높일 수 있다는 것을 알게 되었다.

[0080] 2-메틸테트라히드로푸란 대 n-헵탄의 비율은 약 1:1 내지 약 1:7이다. 일부 실시형태에서, 2-메틸테트라히드로푸란 대 n-헵탄의 몰비는 약 1:1, 약 1:2, 약 1:3, 약 1:4, 약 1:5, 약 1:6, 또는 약 1:7이다. 다른 실시형태에서, 2-메틸테트라히드로푸란 대 n-헵탄의 비율은 약 1:1 내지 약 1:6, 약 1:1 내지 약 1:5, 약 1:1 내지 약 1:4, 약 1:1 내지 약 1:3, 약 1:1 내지 약 1:2, 약 1:2 내지 약 1:7, 약 1:2 내지 약 1:6, 약 1:2 내지 약 1:5, 약 1:2 내지 약 1:4, 약 1:2 내지 약 1:3, 약 1:3 내지 약 1:7, 약 1:3 내지 약 1:6, 약 1:3 내지 약 1:5, 약 1:3 내지 약 1:4, 약 1:4 내지 약 1:7, 약 1:4 내지 약 1:6, 약 1:4 내지 약 1:5, 약 1:5 내지 약 1:7, 약 1:5 약 1:6, 또는 약 1:6 내지 약 1:7이다. 추가 실시형태에서, 2-메틸테트라히드로푸란 대 n-헵탄의 비율은 약 1:3이다. 또 다른 실시형태에서, 2-메틸테트라히드로푸란 대 n-헵탄의 비율은 약 1:4이다. 다른 추가 실시형태에서, 2-메틸테트라히드로푸란 대 n-헵탄의 비율은 약 1:5이다. 다른 실시형태에서, 2-메틸테트라히드로푸란 대 n-헵탄의 비율은 약 1:6이다. 추가 실시형태에서, 2-메틸테트라히드로푸란 대 n-헵탄의 비율은 약 1:7이다.

[0081] 일부 양태에서, 결정질 아티카프란트, 예를 들어 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 아티카프란트는 아티카프란트의 결정질 형태 III이다. 아티카프란트의 결정질 형태 III은 X-선 회절 및 시차 주사 열량측정법을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 다수의 기법을 통해 특징분석될 수 있다. 일부 실시형태에서, 아티카프란트의 결정질 형태 III은 X-선 회절에 의해 특징분석된다. 다른 실시형태에서, 아티카프란트의 결정질 형태 III은 4.1°, 9.0°, 17.6°, 18.0° 또는 21.4° 의 2θ(±0.2)에서 4개 이상의 X-선 회절 패턴 피크에 의해 특징분석된다. 추가 실시형태에서, 아티카프란트의 결정질 형태 III은 4.1°, 9.0°, 17.6°, 18.0° 또는 21.4° 의 2θ(±0.2)에서 4개 이상의 X-선 회절 패턴 피크와 16.4°, 20.1°, 20.3°, 24.1° 및 25.7° 에서 하나 이상의 추가 피크에 의해 특징분석된다. 또 다른 실시형태에서, 아티카프란트의 결정질 형태 III은

4.1°, 9.0°, 17.6°, 18.0° 또는 21.4° 의 2θ(±0.2)에서 4개 이상의 X-선 회절 패턴 피크와 15.1°, 16.4°, 20.0°, 20.1°, 20.3°, 24.1°, 25.0°, 25.7°, 26.2° 및 28.8° 에서 하나 이상의 추가 피크에 의해 특징분석된다. 또 다른 실시형태에서, 아티카프란트의 결정질 형태 III은 4.1°, 9.0°, 17.6°, 18.0° 또는 21.4° 의 2θ(±0.2)에서 4개 이상의 X-선 회절 패턴 피크와 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° 및 30.0° 에서 하나 이상의 추가 피크에 의해 특징분석된다. 다른 실시형태에서, 아티카프란트의 결정질 형태 III은 3.1°, 19.0°, 24.0°, 24.3° 또는 26.2° 의 2θ(±0.2)에서 4개 이상의 X-선 회절 패턴 피크와 표 1의 하나 이상의 추가 피크에 의해 특징분석된다.

[표 1] 위치(2θ)
4.1
8.2
9.0
9.7
10.7
12.0
12.3
13.5
15.1
16.4
16.8
17.6
18.0

[표 1] 위치(2θ)
18.6
19.4
19.7
20.1
20.3
20.6
21.4
22.2
24.1
24.4
25.0
25.2
25.7

[표 1] 위치(2θ)
26.23
26.4
27.1
28.4
28.6
28.8
20.0
30.2
30.5
31.2
31.8
32.2
32.5

[표 1] 위치(2θ)
33.0
33.2
33.6
33.9
34.4
35.4
36.0
36.4
37.0
38.2
38.5
39.5

[0082]

[0083]

또 다른 실시형태에서, 아티카프란트의 결정질 형태 III은 표 2의 X-선 회절 패턴 피크에 의해 특징분석된다.

[표 2] 위치(2θ)
4.1
8.2
9.0
9.7
12.0
13.5

[표 2] 위치(2θ)
15.1
16.4
17.6
18.0
19.4
19.7

[표 2] 위치(2θ)
20.1
20.3
21.4
24.1
25.0
25.7

[표 2] 위치(2θ)
26.3
28.4
28.8
30.0

[0084]

[0085]

또 다른 실시형태에서, 아티카프란트의 결정질 형태 III은 표 3의 X-선 회절 패턴 피크에 의해 특징분석된다.

[표 3] 위치(2θ)
4.1
8.2
9.0
9.7
10.7
12.0
12.3
13.5
15.1
16.4
16.8
17.6

[표 3] 위치(2θ)
18.0
18.6
19.4
19.7
20.1
20.3
20.6
21.4
22.2
24.1
24.4
25.0
25.2

[표 3] 위치(2θ)
25.7
26.3
26.4
27.1
28.4
28.6
28.8
30.0
30.2
30.5
31.2
31.8
32.2

[표 3] 위치(2θ)
32.5
33.0
33.2
33.6
33.9
34.4
35.4
36.0
36.4
37.0
38.2
38.5
39.5

[0086]

[0087]

추가 실시형태에서, 아티카프란트의 결정질 형태 III은 도 1에 상응하는 X-선 분말 회절 패턴에 의해 특징분석된다.

[0088]

아티카프란트의 결정질 형태 III은 또한 시차 주사 열량측정법에 의해 특징분석될 수 있다. 일부 실시형태에서, 시차 주사 열량측정법 열분석도는 약 121°C의 피크 온도(Tm)를 포함한다. 다른 실시형태에서, 아티카프란트의 결정질 형태 III은 도 2에 상응하는 시차 주사 열량측정법 열분석도에 의해 특징분석된다.

[0089]

**참조 표준**

[0090]

본 개시내용은 또한 본원에 기재된 바와 같이 제조된 아티카프란트를 함유하는 참조 표준을 제공한다. 본원에

서 사용되는 용어 "참조 표준"은 ANDA 승인을 구하는 출원자가 ANDA 승인에 필요한 생체 내 생물학적 동등성 연구를 수행하는 데 사용해야 하는 FDA가 선정한 아티카프란트를 지칭한다. 예를 들어, 인용되어 포함되어 있는 문헌["Referencing Approve Drug Products in ANDA Submissions - Guidance for Industry," U.S. Department of Health and Human Services, pages 1-16, October 2020] 참조한다. 일부 실시형태에서, 참조 표준은 본원에 기재된 조성을 함유한다. 추가 실시형태에서, 참조 표준은 본원에 기재된 바와 같이 아티카프란트의 결정질 형태를 함유한다. 바람직하게는, 참조 표준은 HPLC로 측정 시 약 99.7%의 화학적 및/또는 거울상이성질체적 순도를 갖는 결정질 아티카프란트를 포함한다.

[0091] **치료 방법**

[0092] 본 발명의 일 양태에서, 더 심각한 유형의 우울증, 즉 주요 우울 장애를 갖는 환자의 치료 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 환자는 또한 중등도 내지 중증도 무쾌감증을 경험한다. MDD만으로는 치료가 어렵기 때문에, 쾌감 측정 능력이 손상되어 무쾌감증 환자를 치료하는 것은 더욱 문제가 된다. 따라서, 이러한 환자들은 효과가 없는 약물 치료, 반복적이고 불필요한 진료 예약, 환자 순응도 부족, 전반적인 환자 불만 등으로 인해 불충분한 치료를 받는 경우가 많다. 또한, 항우울제는 체중 증가, 대사부작용, 추체외로 증상, 정좌불능증, 인지 장애 등 다양한 부작용을 나타내는 것으로 알려져 있다. 따라서, 환자는 부작용을 피하거나 예방하기 위해 항우울제 복용을 자제하거나 중단할 수 있다.

[0093] 본원에 기재된 방법은 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성을 사용하여 환자의 우울증 및 무쾌감증을 관리하는 데 효과적이다. 바람직하게는, 방법은 환자가 우울증을 관리하는 동시에 무쾌감증을 감소시키는 것을 성공적으로 허용한다. 특정 실시형태에서, 기재된 방법에 따라 치료된 환자는 중등도 내지 중증도 무쾌감증을 갖는다. 본원에서 사용되는 용어 "무쾌감증"은 일상 활동에서 즐거움을 경험할 수 있는 능력이 부족하거나 감소한 것을 의미한다. 용어 무쾌감증은 사회적 상호 작용뿐만 아니라 감각적 경험(즉, 촉각, 미각, 후각)에서의 즐거움 상실을 포함한다. 일부 실시형태에서, 무쾌감증 및 우울한 기분은 MDD의 일부로서 주요 우울 에피소드에 대한 진단 기준이다. 무쾌감증은 또한 욕구, 호감, 학습과 같은 즐거움 사이클이라고도 알려진 보상 관련 행동의 하나 이상의 구성요소에 대한 결함을 기재한다. 즐거움 사이클은 욕구 단계(욕구가 지배), 달성 단계(호감이 지배), 및 만족 단계(학습이 지배)의 세 단계로 나뉘어질 수 있다. 욕구 단계는 보상을 달성하기 위한 초기 에너지 소비를 특징으로 한다; 달성 단계는 보상을 즐기는 단계이며; 만족 단계는 학습과 피드백 통합을 특징으로 한다.

[0094] 무쾌감증에 대한 잠재적 영향을 평가하기 위해 무쾌감증 척도를 사용할 수 있다. 예를 들어, 스테이스-해밀턴 즐거움 척도(SHAPS) 분석은 무쾌감증 측정을 위한 검증된 척도이다. SHAPS는 대상체가 활동이나 경험 목록을 수행하면서 즐거움을 경험하는지 여부를 점수로 매기는 대상체 완료 척도이다. SHAPS는 쾌락 능력 평가를 위해 개발된 자가 보고식 14개 항목 도구이다. 대상체는 일련의 활동이나 경험을 수행하면서 즐거움을 경험하는지 여부를 점수로 매긴다. 대상체는 답변을 1 내지 4로 평가할 수 있으며, 1은 "전적으로 동의함", 2는 "동의함", 3은 "동의하지 않음", 그리고 4는 "전적으로 동의하지 않음"을 나타낸다. 대상체의 항목 응답을 합산하여 14 내지 56 범위의 총점을 제공한다. 총 SHAPS 점수가 높을수록 현재 무쾌감증 수준이 더 높다는 것을 나타낸다. 의사/임상적 판단은 무쾌감증을 별도로 평가하거나 무쾌감증 척도와 함께 평가하는 데 사용될 수 있다.

[0095] 일부 실시형태에서, 환자는 중등도 무쾌감증을 갖는다. 다른 실시형태에서, 환자는 중증도 무쾌감증을 갖는다. 중등도 또는 중증도 무쾌감증의 평가는 통상적으로 의사/임상적 판단 및/또는 환자에게 무쾌감증이 있는지 여부에 대한 통찰력을 제공하는 하나 이상의 테스트를 통해 결정된다. 예를 들어, 무쾌감증의 중증도는 SHAPS 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 일부 실시형태에서, 중등도 또는 중증도 무쾌감증을 갖는 환자는 높은 수준의 무쾌감증을 갖는 것으로 간주된다. 예를 들어, SHAPS 점수가 38 이상인 환자는 높은 수준의 무쾌감증으로 간주될 수 있는 중등도 내지 중증도 무쾌감증이 있는 것으로 간주된다. 일부 실시형태에서, 높은 수준의 무쾌감증은 적어도 약 40, 약 42, 약 44, 약 46, 약 48, 약 50, 약 52, 약 54, 약 56, 약 58 이상의 SHAPS 점수에 의해 반영된다. 경도 무쾌감증이 있거나 전혀 없는 환자는 의사/임상적 판단 및/또는 하나 이상의 테스트를 통해 평가되는 무쾌감증 수준이 낮은 것으로 간주된다. 예를 들어, SHAPS 점수가 38 미만인 환자는 낮은 무쾌감증을 갖는 것으로 간주된다. 특정 실시형태에서, 경도 무쾌감증을 갖는 환자는 SHAPS 점수가 20 내지 38 미만, 예를 들어, SHAPS 점수가 20 내지 약 36, 약 22 내지 약 36, 약 24 내지 약 36, 약 26 내지 약 36, 약 26 내지 약 34, 약 26 내지 약 32, 약 26 내지 약 30, 약 26 내지 약 28, 약 28 내지 약 36, 약 28 내지 약 36, 약 30, 내지 약 36, 약 32 내지 약 36, 약 34 내지 약 36, 약 20 내지 약 34, 약 22 내지 약 34, 약 24 내지 약 34, 약 26 내지 약 32, 약 26 내지 약 30, 약 26 내지 약 28, 약 28 내지 약 36, 약 28 내지 약 34, 약 28 내지 약

32, 약 28 내지 약 30, 약 30 내지 약 36, 약 30 내지 약 34, 약 30 내지 약 32, 약 32 내지 약 36, 약 32 내지 약 34, 또는 약 34 내지 약 36일 수 있다. 통상적으로, 20 미만의 SHAPS 점수는 정상적인 쾌락 기능에 해당하는 것으로 간주될 수 있으며, 본 발명의 목적상, 낮은 범주, 예를 들어 SHAPS 점수가 38 미만인 낮은 무쾌감증 카테고리에 속할 것이다.

[0096] 일부 실시형태에서, 환자의 무쾌감증은 높은 수준의 무쾌감증에서 낮은 수준의 무쾌감증으로 감소된다. 또 다른 실시형태에서, 환자의 무쾌감증은 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물로 치료한 후 무쾌감증 척도의 총점에서 기준선으로부터의 변화로 측정 시 적어도 약 40% 감소된다. 또 다른 실시형태에서, 환자의 무쾌감증은 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물로 치료한 후 무쾌감증 척도의 총점에서 기준선으로부터의 변화로 측정 시 적어도 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90% 또는 약 95% 감소된다. 다른 추가 실시형태에서, 환자의 무쾌감증은 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물로 치료한 후 무쾌감증 척도의 총점에서 기준선으로부터의 변화로 측정 시 약 40 내지 약 90%, 약 50 내지 약 90%, 약 60 내지 약 90%, 약 70 내지 약 90%, 약 80 내지 약 90%, 약 40 내지 약 80%, 약 50 내지 약 80%, 약 60 내지 약 80%, 약 70 내지 약 80%, 약 40 내지 약 70%, 약 50 내지 약 70%, 약 60 내지 약 70%, 약 40 내지 약 60%, 약 50 내지 약 60%, 또는 약 50 내지 약 60% 감소된다. 다른 실시형태에서, 환자의 무쾌감증은 개선되며, 즉, 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물로 치료한 후 무쾌감증 척도의 총점에서 기준선으로부터의 변화로 측정 시 100% 감소된다.

[0097] 본원에 기재된 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물로 치료를 개시한 후의 무쾌감증의 감소는 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물로 치료하기 전에 측정 시 환자의 무쾌감증, 즉, 기준선 무쾌감증 측정에 대하여 측정될 수 있다. 이를 통해, 치료를 담당하는 임상 의는 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물로 치료한 후의 어느 시점에서든 기준선으로부터 실시간 무쾌감증 측정까지의 무쾌감증의 변화를 계산할 수 있다. 따라서, 무쾌감증 척도, 예를 들어 SHAPS와 같은 무쾌감증을 측정하기 위한 표준 방법이 사용될 수 있다.

[0098] 바람직하게는, 기준선 무쾌감증 측정은 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물로 치료를 시작하기 약 1주일 이하 전에 취득된다. 일부 실시형태에서, 기준선 무쾌감증 측정은 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물로 치료하기 약 7일, 약 6일, 약 5일, 약 4일, 약 3일, 약 2일, 또는 약 1일 전에 취득된다. 추가 실시형태에서, 기준선 무쾌감증 측정은 본원에 기재된 순수한 아티카프란트, 예를 들어 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물로 치료를 시작하기 약 24시간, 약 18시간, 약 12시간, 약 8시간, 약 4시간, 약 2시간, 약 1시간, 약 30분, 또는 약 15분 전에 취득된다.

[0099] 환자의 무쾌감증의 변화는 무쾌감증 증증도, 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물에 대한 환자의 민감성, 투여되는 기타 약제 등을 포함하되 이에 제한되지 않는 몇몇 요인에 따라 달라질 것이다. 일부 실시형태에서, 환자의 무쾌감증은 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물로 치료한 지 약 3주일 후에 감소된다. 다른 실시형태에서, 환자의 무쾌감증은 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물로 치료한 지 약 3주 후에 감소된다. 추가 실시형태에서, 환자의 무쾌감증은 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체

적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물로 치료한 후 약 3주 내지 약 6주 후에 감소되고, 특정 실시형태에서는 6주 후에 감소된다. 특정 실시형태에서, v로 치료 약 6주 후 무쾌감증 척도에서의 총점의 기준선으로부터의 변화에 의해 측정 시, 환자의 무쾌감증은 적어도 약 40% 감소된다. 추가 실시형태에서, 무쾌감증 척도에서의 총점의 기준선으로부터의 변화에 의해 및/또는 의사/임상적 판단에 의해 측정 시, 환자의 무쾌감증은 약 3주 이내에 감소하며, 일부 실시형태에서는 약 3주 내지 약 6주 이내에 감소된다.

[0100] 본원에 기재된 방법은 환자의 우울증과 무쾌감증 증상을 개선할 뿐만 아니라 항우울제 부작용도 줄이는 것으로 나타났다. 이를 통해 결석 감소(즉, 더 많은 방문 또는 의사와의 상호작용 증가), 인지 기능 향상, 건강 관련 삶의 질 향상, 일상 활동에 대한 관심 및 참여 증가, 가족 및 대인 관계 개선, 직장에서의 기능 능력, 입원 감소 등이 결과되었다.

[0101] 달리 명시하지 않는 한, 본원에서 사용되는 용어 "대상체" 및 "환자"는 치료, 관찰 또는 실험의 대상이 되어온 인간을 지칭한다. 바람직하게는, 환자는 치료 및/또는 예방하려는 질병 또는 장애의 적어도 하나의 증상을 경험하고/하거나 나타내었다. 일부 실시형태에서, 환자는 성인이다. 본원에서 사용되는 용어 "성인"은 약 18세 이상의 인간을 지칭한다. 특정 양태에서, 환자는 노인, 즉 65세 이상이다.

[0102] 달리 언급되지 않으면, 본원에서 사용되는 용어 "치료하는", "치료" 등은 질환, 병태, 또는 장애에 대항하기 위한 대상 또는 환자(바람직하게는 포유류, 더 바람직하게는 인간)의 관리 및 케어를 포함할 것이며, 증상 또는 합병증의 발병을 예방하거나, 하나 이상의 증상 또는 합병증을 완화시키거나, 질환, 병태 또는 장애를 없애기 위하여 본 명세서에 기재된 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0103] 본원에서 사용되는 용어 "우울증"(우울 장애라고도 함)은 주요 우울 장애, 지속적 우울 장애, 계절성 정동 장애, 산후 우울증, 월경전 불쾌 장애, 상황성 우울증, 성적냉감, 우울감, 중년 우울증, 노년 우울증, 양극성 우울증, 식별가능한 스트레스 요인으로 인한 우울증, 치료-저항성 우울증 또는 이들의 조합을 포함한다. 특정 실시형태에서, 우울증은 주요 우울 장애이다. 다른 실시형태에서, 주요 우울 장애는 멜랑콜리성 특징(melancholic feature) 또는 불안증 양상(anxious distress)을 지닌다. 추가 실시형태에서, 우울증은 치료 저항성 우울증이다. 다른 실시형태에서, 우울증은 자살 관념을 동반하는 주요 우울 장애이다.

[0104] 당업계에 알려진 바와 같이, 동일한 2주 기간 동안 이전 기능과의 변화를 나타내는 5개 이상의 증상을 나타내는 경우 환자는 주요 우울 장애를 갖는 것으로 간주된다; 우울한 기분 및/또는 흥미/즐거움 상실이 나타나야 한다; 다른 의학적 병태에 의해 명백히 기인하는 증상은 제외된다. 예를 들어, 표 4를 참조한다.

[표 4]

- |   |
|---|
| 1. 우울한 기분: 하루 중 대부분, 거의 매일; 주관적이거나(예를 들어, 슬픔, 공허함, 절망감) 다른 사람들에 의해 관찰될 수 있음(예를 들어, 울먹이는 것처럼 보임); 아동과 청소년의 경우, 짜증 기본일 수 있음 |
| 2. 흥미/즐거움 상실: 하루 중 대부분, 거의 매일 모든(또는 거의 모든) 활동에 대한 흥미/즐거움이 현저히 감소; 주관적이거나 다른 사람들에 의해 관찰될 수 있음                              |
| 3. 체중 감소 또는 증가: 상당한 체중 감소(다이어트 없이) 또는 증가(한 달에 체중의 >5% 변화), 또는 거의 매일 식욕이 감소 또는 증가; 아동의 경우, 예상대로 체중이 증가하지 않을 수 있음           |
| 4. 불면증 또는 수면과다증: 거의 매일  |
| 5. 정신운동 초조 또는 지체: 거의 매일 및 다른 사람이 관찰할 수 있음(단순히 주관적으로 불안하거나 느린 것이 아님)   |
| 6. 피로: 또는 에너지의 상실, 거의 매일  |
| 7. 무가치하다는 느낌 또는 과도한 부적절한 죄책감: 거의 매일; 죄책감은 망상일 수 있음; 단지 아픈 것에 대한 자책이나 죄책감이 아님  |
| 8. 집중력 감소: 거의 매일; 우유부단할 수 있음; 주관적이거나 다른 사람들에 의해 관찰될 수 있음  |
| 9. 죽음/자살에 대한 생각: 죽음에 대한 반복적 생각(단순한 죽음에 대한 두려움이 아님), 구체적인 계획 없이 반복되는 자살 관념, 자살 시도 또는 자살에 대한 구체적인 계획                        |

[0105]

[0106] 일부 실시형태에서, MDD로 진단받기 위해서는 다음 기준도 충족되어야 한다:

- |  |
|--|
| 1. 증상은 사회적, 직업적 또는 기타 중요한 기능 영역에서 일상적으로 심각한 고통이나 손상을 유발함                                       |
| 2. 물질의 생리적 효과 또는 다른 의학적 병태로 인한 것이 아닌 에피소드  |
| 3. 정신분열정동장애, 정신분열증, 정신분열형 장애, 망상 장애, 또는 기타 명시된 및 불특정 정신분열증 스펙트럼 및 기타 정신병적 장애로 더 잘 설명되지 않는 에피소드 |
| 4. 조증 또는 경조증 에피소드의 이력이 없음  |

[0107]

[0108] 주요 우울 장애는 경도, 중등도, 중증도로 분류될 수 있다. 일부 실시형태에서, MDD는 경도이다. 다른 실시형태에서, MDD는 중등도이다. 추가 실시형태에서, MDD는 중증도이다. 본원에서 사용되는 "경도 MDD"는 진단에 필요한 증상을 초과하는 증상이 거의 없는 환자에게 적용되며, 증상의 강도는 고통스럽기는 하지만 관리가 가능하며, 증상으로 인해 사회적 또는 직업적 기능이 경미하게 손상된다. 경도 MDD는 단일 에피소드(ICD-10 F32.0)이거나 재발성 에피소드(ICD-10 F33.0)일 수 있다. "중등도 MDD"는 여러 증상, 증상 강도 및/또는 기능 장애가 "경도"와 "중증도"로 지정된 것 사이에 있는 환자에게 적용된다. 중등도 MDD는 단일 에피소드(ICD-10 F32.1)이거나 재발성 에피소드(ICD-10 F33.1)일 수 있다. "중증도 MDD"는 증상의 수가 진단에 필요한 것보다 훨씬 많은 환자에게 적용되며, 증상의 강도는 심각하게 괴롭고 관리하기 어렵고, 증상이 사회적 및 직업적 기능을 현저하게 방해하고 긴급한 증상 조절이 필요하다. 일부 실시형태에서, 중증도 MDD는 단일 에피소드(ICD-10 F32.2)이거나 재발성 에피소드(ICD-10 F33.2)일 수 있다. 다른 실시형태에서, MDD는 표 5의 DSM-5 정의에 따라 분류된다.

[표 5] MDD에 대한 DSM-5 기준

1. 우울한 기분	적어도 1
2. 흥미/즐거움 상실(무쾌감증)	
1. 체중 감소 또는 증가	적어도 5
2. 수면 문제	
3. 정신운동 초조 또는 지체	
4. 죄책감 또는 무가치함	
5. 집중력 감소	
6. 자살경향	
7. 피로	
1. 증상이 심각한 고통이나 손상을 초래함	4 개 모두 가져야
2. 의학적 병태로 인한 것이 아님	함
3. 정신분열증 장애 제외	
4. 조증 또는 경조증 전혀 없음	

[0109]

[0110] MDD 환자를 진단하거나 모니터링하는 데 활용될 수 있는 몇몇 척도가 당업계에 알려져 있다. 이러한 척도의 예에는 다음이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다: 몽고메리-아스버그 우울증 평가 척도(MADRS), 임상적 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 척도, 주요 우울 장애 척도의 증상(SMDDS), 치료 경험 자가 평가(SATE) 척도 및 매사추세츠 종합병원(MGH) 항우울제 요법 반응 설문지(ATRQ), 즉 MGH-ATRQ.

[0111]

일부 실시형태에서, MADRS는 환자를 진단 및/또는 모니터링하는 데 활용된다. MADRS는 항우울제 연구에 사용되는 10개 항목 평가 척도이다. 이는 우울증 증상의 전반적인 중증도를 측정하기 위해 임상가가 실시하고 MDD가 있는 대상체에게 사용하도록 설계되었다. MADRS 척도는 주요 우울증의 효능을 결정하기 위한 기본 척도로 검증되고 신뢰할 수 있으며 규제 보건 당국에 허용된다. 일부 실시형태에서, MADRS는 MADRS에 대한 구조화된 인터뷰 가이드(SIGMA)를 사용하여 실시된다. 척도는 10개의 항목으로 이루어져 있으며, 이들의 각각은 0(항목이 존재하지 않거나 또는 정상)부터 6(증상이 중증이거나 또는 연속적으로 존재함)까지 점수화되며, 가능한 총점은 60이다. 더 높은 점수는 더 중증도의 상태를 나타낸다. MADRS는 겉으로 드러나는 슬픔, 보고된 슬픔, 내적 긴장감, 수면 식욕, 집중력, 권태, 감정 상실(관심 수준), 비관적 생각, 및 자살 생각을 평가한다.

[0112]

다른 실시형태에서, CGI-S는 환자의 우울증을 진단 및/또는 모니터링하는 데 활용된다. CGI-S는 동일한 진단을

받고 치료를 통해 개선된 대상체를 대상으로 한 임상시험의 과거 경험과 비교하여 평가 당시 대상체의 질환 중증도를 평가하는 척도이다. CGI-S는 대상체의 이력, 심리사회적 상황, 증상, 행동 및 증상이 대상체의 기능 능력에 미치는 영향에 대한 지식을 포함하여 모든 이용 가능한 정보를 고려하여 대상체의 질환 중증도에 대해 임상시험자가 결정한 전반적인 요약 측정값을 제공한다. CGI-S는 정신병리의 중증도를 0 내지 7의 척도로 평가한다. 대상체는, 평가 시 하기 기준에 따라 정신 질환의 중증도에 대해 평가된다: 0 = 평가되지 않음; 1 = 정상(전혀 병든 상태가 아님); 2 = 정신 질환의 경계; 3 = 경도 질환; 4 = 중등도 질환; 5 = 현저한 질환; 6 = 중증도 질환; 7 = 가장 심각한 질환의 환자.

[0113] 추가 실시형태에서, SMDD는 환자의 우울증을 진단 및/또는 모니터링하는 데 활용된다. SMDD는 환자의 주관적인 평가이다. SMDD는 16개 항목 PRO 측정값이다. 각 항목은 5점 리커트 척도에 따라 대상체에 의해 평가된다. 대상체는 0("전혀 그렇지 않음" 또는 "결코 그렇지 않음") 내지 4("상당함" 또는 "항상")의 평가 척도를 사용하여 각 질문에 응답한다. 총점은 0 내지 60의 범위이다. SMDD는 7일의 회상 기간과 구두 평가 척도를 사용한다. 점수가 높을수록 우울증 증상이 더 중증도라는 것을 의미한다.

[0114] 또 다른 실시형태에서, SATE는 환자의 우울증을 진단 및/또는 모니터링하는 데 활용된다. SATE는 대상체가 다른 평가를 완료할 수 없을 때, 즉 집과 같은 임상 환경에서 멀리 떨어져 있을 때 시행되는 1 내지 3개의 설문지이다. SATE는 단기간 동안 대상체의 우울 증상의 개선 또는 악화를 평가하는 데 유용하다. 전반적인 우울증을 평가하기 위해 대상체는 개선됨, 변경되지 않음 또는 악화됨 중에서 하나의 옵션을 선택했다; 우울증 개선에 대해서는 약간 개선됨, 많이 개선됨, 매우 많이 개선됨 중 하나를 선택했으며, 우울증 악화에 대해서는 약간 악화됨, 많이 악화됨, 매우 많이 악화됨 중에서 하나를 선택했다. 표 6 참조.

[표 6] SATE 설문지	
<u>질문 1: 이 연구 약물을 시작한 이후 전반적으로 귀하의 우울증은:</u>	
<input type="radio"/>	개선되었다
<input type="radio"/>	심해졌다
<input type="radio"/>	변화 없다
대상체가 답변 1(개선되었다)을 선택하면 다음 질문이 제기된다:	
<u>질문 2: 우울증은 얼마나 좋아졌나요?</u>	
<input type="radio"/>	약간 개선되었다
<input type="radio"/>	많이 개선되었다
<input type="radio"/>	매우 개선되었다
대상체가 답변 3(심해졌다)을 선택하면 다음 질문이 제기된다:	
<u>질문 3: 우울증은 얼마나 심해졌나요?</u>	
<input type="radio"/>	약간 심해졌다
<input type="radio"/>	다소 심해졌다
<input type="radio"/>	매우 심해졌다

[0115]

[0116] MGH-ATRQ는 MDD를 갖는 환자에서 치료 저항성을 결정하는 데 사용되는 자체 평가 척도이다. 이 설문지는 각 항우울제 시험의 복용량과 지속기간의 적절성과 증상 개선 정도를 정의하기 위해 특정 기준점을 사용하여 항우울제 요법 이력을 조사한다. MGH-ATRQ는 우울증의 치료 저항성을 결정하는 것을 가능하게 하며 당업자에게 알려져 있다.

[0117] 특정 실시형태에서, 환자는 다른 항우울제 요법에 불충분 반응을 보였다. 본원에서 사용되는 "불충분 반응"은 치료 시작부터 우울증 증상 중증도가 약 50% 미만 감소한 환자를 지칭한다. 통상적으로, 불충분 반응은 우울증의 현재/활성 에피소드 동안 발생한다. 일부 실시형태에서, 불충분 반응은 치료 시작부터 우울증 증상 중증도가 약 26% 내지 약 50% 미만 감소한 환자를 지칭한다. 다른 실시형태에서, 불충분 반응은 치료 시작부터 우울증 증상 중증도가 약 26 내지 약 49, 약 26 내지 약 45, 약 26 내지 약 40, 약 26 내지 약 35, 약 26 내지 약 30, 약 30 내지 약 49, 약 30 내지 약 45, 약 30 내지 약 40, 약 30 내지 약 35, 약 35 내지 약 49, 약 35 내지 약 45, 약 35 내지 약 40, 약 40 내지 약 49, 또는 약 40 내지 약 45% 감소되는 것을 경험하는 환자를 지칭한다. 환자의 반응은 본원에 기재된 하나 이상의 척도 및/또는 의사/임상적 판단에 의해 측정될 수 있다. 일부 실시형태에서, 불충분 반응은 MGH-ATRQ, MADRS 또는 SHAPS에 의해 측정된다. 추가 실시형태에서, 불충분 반

응은 MGH-ATRQ에 의해 측정된다.

- [0118] 환자가 치료에 부분적인 반응을 보인다고 하는 경우, 이는 치료 시작 이후 약관에서 중간 정도의 증상 개선을 의미하지만, 초기 증상 중 일부는 여전히 존재하여 환자를 괴롭히고 이러한 지속적인 증상은 여전히 행동과 기능에 영향을 미친다. 예를 들어, 환자의 일상 활동에 대한 동기, 생산성, 및 관심이 여전히 손상될 수 있다.
- [0119] 본원에서 사용되는 용어 "다른 항우울제 요법"은 우울증 환자를 치료하는 데 사용되는 항우울제 약물 또는 비약리적 치료를 지칭한다. 일부 양태에서, 다른 항우울제 요법은 항우울제 약물이다. 다른 양태에서, 다른 항우울제 요법은 비약리적 치료이다. 추가 양태에서, 다른 항우울제 요법은 아티카프란트가 아닌 항우울제 약물이다.
- [0120] 항우울제 약물은 우울증을 치료하는 데 사용될 수 있는 모든 약제이다. 적합한 예는 제한 없이 모노-아민 산화효소 억제제, 삼환계, 사환계, 비환식, 트리아졸로피리딘, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 세로토닌 수용체 길항제, 세로토닌 노르아드레날린성 재흡수 억제제(SNRI), 노르아드레날린성 및 특이적 세로토닌성 제제, 노르아드레날린 재흡수 억제제 또는 항정신병제(전형적 또는 비전형 항정신병약물)를 포함한다. 모노-아민 산화효소 억제제의 예는 페넬진, 트라닐시프로민, 모클로베미드 등을 포함한다. 삼환계의 예는 이미프라민, 아미트립틸린, 데시프라민, 노르트립틸린, 독세핀, 프로트립틸린, 트리미프라민, 클로미프라민, 아복사핀 등을 포함한다. 사환계의 예는 마프로틸린 등을 포함한다. 비환식의 예는 노미펜신 등을 포함한다. 트리아졸로피리딘의 예는 트라조돈 등을 포함한다. SSRI의 예는 플루옥세틴, 세르트랄린, 파록세틴, 시탈로프람, 시탈로프람, 에스시탈로프람, 플루복사민 등을 포함한다. 세로토닌 수용체 길항제의 예는 네파자돈 등을 포함한다. SNRI의 예는 벤라팍신, 밀나시프란, 데스벤라팍신, 돌록세틴, 레보밀나시프란 등을 포함한다. 노르아드레날린성 및 특이적 세로토닌성 작용제의 예는 미르타자핀 등을 포함한다. 노르아드레날린 재흡수 억제제의 예는 레복세틴, 에디복세틴 등을 포함한다. 통상적 항정신병제의 예는 페노티아진(예를 들어, 클로르프로마진, 티오리다진, 플루페나진, 퍼페나진, 트리플루오페라진, 레보메프로마진), 티오잔텐(예를 들어, 티오틱센, 플루펜틱솔), 부티로페논(예를 들어, 할로페리돌), 디벤족사제핀(예를 들어, 록사핀), 디하이드로인돌론(예를 들어, 몰린돈), 치환된 벤즈아미드(예를 들어, 설프라이드, 아미설프라이드) 등을 포함한다. 비전형 항정신병약의 예는 팔리페리돈, 클로자핀, 리스페리돈, 올란자핀, 쿠테티아핀, 조테핀, 지프라시돈, 일로페리돈, 페로스피론, 블로난세린, 세르틴돌, ORG-5222, 소네프프라졸, 아리피프라졸, 네모나프리드, SR-31742, CX-516, SC-111, NE-100, 디발프로에이트(기분 안정화제) 등을 포함한다. 추가 실시형태에서, 항우울제 약물은 Kava-Kava, St. John's Wort 등과 같은 천연 제품 또는 s-아데노실메티오닌 등과 같은 식이 보충제를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 항우울제 약물은 갑상선 자극 호르몬 방출 호르몬 등과 같은 신경펩티드 또는 뉴로키닌 수용체 길항제 등과 같은 신경펩티드 수용체를 표적으로 하는 화합물을 포함한다. 다른 추가 실시형태에서, 항우울제 약물은 트리오도티로닌 등과 같은 호르몬이다. 다른 실시형태에서, 항우울제 약물은 SSRI, SNRI 또는 이들의 조합이다. 바람직하게는, 항우울제는 에스시탈로프람, 세르트랄린, 파록세틴, 플루옥세틴 또는 시탈로프람인 SSRI이다. 다른 실시형태에서, 항우울제 약물은 벤라팍신, 돌록세틴, 보티옥세인 또는 데스벤라팍신인 SNRI이다.
- [0121] 본원에 사용하기 위한 비약리적 치료는 당업자에 선택될 수 있다. 일부 실시형태에서, 비약리적 치료는 심리 치료, 경두 자기 자극 등이다.
- [0122] 다른 항우울제 요법에 대한 치료적 유효량/투여량 수준 및 투여 레지먼은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 예를 들어, 판매용으로 승인된 약학적 작용제에 대한 치료적 투여량 및 레지먼은 공개적으로 입수가능하며, 예를 들어 패키징 라벨(packaging label) 상에, 표준 투여량 가이드라인에, 표준 투여량 참고 문헌, 예컨대 문헌[Physician's Desk Reference (Medical Economics Company)](또는 온라인 <http://www.pdrel.com>) 또는 다른 출처에 열거된 바와 같다.
- [0123] 일부 실시형태에서, 다른 항우울제 요법은 하나의 항우울제 약물을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 다른 항우울제 요법은 2개 이상의 항우울제 약물을 포함한다. 추가 실시형태에서, 다른 항우울제 요법은 2개의 항우울제 약물을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 다른 항우울제 요법은 3개의 항우울제 약물을 포함한다. 주치의는 본원에 기재된 바와 같이 사용하기에 적합한 항우울제 요법을 선택할 수 있을 것이다.
- [0124] 특정 실시형태에서, 환자는 본원에 기재된 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물을 받기 전에 다른 항우울제 요법으로 치료를 받고 있었다. 일부 실시형태에서, 환자는 SSRI, SNRI, 또는 이들의 조합을 포함하는 다른 항우울제 요법으로 치료를 받고 있었다. 다른 실시형태에서, 환자는 본원에 기재된 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 순수한 결정질 형태 III 또

는 이를 함유하는 조성물로 치료를 시작하기 전에 다른 항우울제 요법으로의 치료를 중단했다.

[0125] 또한, 본원에 기재된 방법에는 유효량의 하나 이상의 항우울제를 사용한 보조 치료가 포함된다. 본원에서 사용되는 용어 "보조 치료" 및 "보조 요법"은 본원에 기재된 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 하나 이상의 항우울제(들)와 조합하여 함유하는 조성물을 투여하여 이를 필요로 하는 환자를 치료하는 것을 의미하며, 여기서 본원에 기재된 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 항우울제(들)와 함유하는 조성물은 동시에, 순차적으로, 개별적으로 또는 단일 약학적 제형으로 임의의 적합한 수단에 의해 투여된다.

[0126] 일부 양태에서, 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물은 환자가 적절한 반응을 보이지 않았던 현재 항우울제(들), 즉, 환자의 우울증을 치료하지 못한 항우울제를 포함하는 현재 환자에게 투여되고 있는 다른 항우울제(들)와 함께 보조적으로 투여된다. 다른 실시형태에서, 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물은 환자에게 이전에 투여되지 않은 항우울제(들), 즉 새로운 항우울제와 함께 보조적으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물은 환자에게 이전에 투여된 항우울제(들)와 함께 레지먼에서 투여된다.

[0127] 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이들과 다른 항우울제(들)를 함유하는 조성물이 별도의 투여 형태로 투여되는 경우, 각 활성 화합물에 대해 하루에 투여되는 투여량 수는 동일하거나 다를 수 있으며, 보다 통상적으로는 다를 수 있다. 항우울제는 주치의가 처방한 바와 같이 및/또는 라벨에 따라 투여될 수 있으며, 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물은 본원에 기재된 바와 같이 투여된다. 통상적으로, 환자는 항우울제와 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물을 동시에 치료받고 있으며, 두 약물 모두 처방된 투여 레지먼에 따라 투여된다. 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이들과 항우울제(들)를 함유하는 조성물은 동시 또는 교대 레지먼에 따라, 치료 과정 중 동시에 또는 다른 시간에, 분할된 형태 또는 단일 형태로 동시에 투여될 수 있다.

[0128] 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이들과 항우울제(들)를 함유하는 조성물은 동일하거나 다른 투여 경로를 통해 투여될 수 있다. 적합한 투여 방법의 예에는 경구, 정맥내(iv), 비강내(in), 근육내(im), 피하(sc), 경피, 협측(buccal), 또는 직장 투여가 포함되지만 이로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 본원에 기재된 바와 같이 이를 함유하는 조성물은 경구로 투여된다.

[0129] 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 본원에 기재된 바와 같이 이를 함유하는 조성물을 사용한 치료는 당업계의 치료에 비해 몇 가지 이점을 갖는다. 일부 실시형태에서, 환자는 다른 항우울제, 즉 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트 이외의 항우울제, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물과 관련된 많은 부작용을 경험하지 않는다. 특정 양태에서, 환자는 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물로 치료 동안 체중 증가를 경험하지 않는다. 본원에서 사용되는 용어 "체중 증가"는 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물을 복용하기 전 환자의 체중 또는 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III

또는 이를 함유하는 조성물을 처음 투여 시 평가된 환자의 체중에 비해 환자의 체중이 증가한 것을 지칭한다. 특정 실시형태에서, 환자는 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물을 복용하기 전 환자의 체중에 비해 전반적인 체중이 감소하는 것을 실제로 볼 수 있다. 추가 실시형태에서, 환자의 체중은 안정적이며, 즉, 증가하거나 감소하지 않는다. 특정 실시형태에서, 환자는  $\geq 7\%$ 의 체중 증가를 특징으로 하는 임상적으로 관련된 체중 증가를 경험하지 않는다.

[0130] 이는 임상적으로 관련된 체중 증가를 포함하여 체중 증가가 흔하지만 불행한 부작용인 다른 많은 항우울제와는 상반된다.

[0131] 추가 양태에서, 환자는 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물로 치료 동안 성기능 저하를 경험하지 않는다. 본원에서 사용되는 용어 "성기능 저하"는 인간 성욕의 하나 이상의 구성요소, 즉 성기능의 감소 또는 저하를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 성기능은 성욕, 성적 각성, 질 윤활, 발기, 오르가슴 달성 또는 오르가슴 만족 중 하나 이상을 포함한다. 다른 실시형태에서, 성기능은 성욕을 포함한다. 추가 실시형태에서, 성기능은 질 윤활 만족을 포함한다. 추가 실시형태에서, 성기능은 오르가슴 달성을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 성기능은 오르가슴 만족을 포함한다. 바람직하게는, 환자의 성기능은 아티카프란트의 결정질 형태 III의 초기 투여 시점에 평가된다. 따라서, 아티카프란트의 결정질 형태 III을 복용하는 동안 환자의 성기능은 아티카프란트의 결정질 형태 III의 투여 전 환자의 성기능과 비교될 수 있다. 성기능은 애리조나 성적 경험 척도(ASEX: Arizona Sexual Experience Scale)와 같은 표준 척도 및 기술을 사용하여 평가될 수 있다. ASEX는 아티카프란트의 결정질 형태 III이 성적 기능에 추가로 긍정적 또는 부정적인 영향을 미치는지 여부를 조사하는 데 사용된다. ASEX는 성적 욕구, 성적 각성, 질 윤활 또는 음경 발기, 오르가슴 도달 능력 및 만족도를 정량화하여 환자에게 시행되는 5개 항목 평가 척도이다. 점수 범위는 5 내지 30이며 두 가지 다른 버전의 척도(남성과 여성)를 사용할 수 있다.

[0132] 환자를 치료하기 위해 본원에서 사용되는 방법의 유효성을 결정하기 위해 다른 척도가 활용될 수 있다. 예는 인지 및 신체 기능 설문지(CPFQ), 카롤린스카 졸음 척도(KSS), 및 즐거움 척도의 시간적 경험(TEPS)을 포함한다. CPFQ는 주의력, 기억력, 및 정신적 예리함을 포함한 인지 및 실행 기능 양태에 대한 보조 치료의 영향에 관한 추가 정보를 제공하는 간단한 자가 보고 척도이다. MDD가 있는 대상체는 이 영역에서 기능하는 데 어려움을 겪는 것으로 종종 보고된다. KSS는 "상당한 경계심"(1)부터 "매우 졸리고, 깨어 있기에 많은 노력이 들고 수면과 분투함"(9)까지 1 내지 9의 척도로 졸음을 평가하는 데 사용되는 대상체 보고 평가이다. TEPS는 기대되는 즐거움과 달성되는 즐거움을 구별하기 위해 고안된 2개의 하위 척도, 18개 항목을 포함한다.

[0133] 본원에서 사용되는 용어 "아티카프란트"는 달리 명시되지 않는 한 3-플루오로-4-4-2-(3,5-디메틸페닐)피롤리딘-1-일-메틸페녹시벤즈아미드, 즉 하기 화합물을 지칭하며:



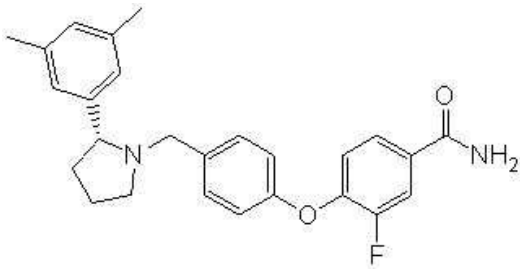
[0134]

[0135] JNJ-67953964, CERC-501 및 LY-2456302로도 알려져 있다. 일부 실시형태에서, "아티카프란트"는 아티카프란트의 (S)-거울상이성질체, 즉 하기 화합물을 지칭한다:



[0136]

[0137] (S)-아티카프란트 또는 (S)-3-플루오로-4-(2-(3,5-디메틸페닐)피롤리딘-1-일)-메틸페녹시벤즈아미드로도 알려져 있음. 다른 실시형태에서, 본원에 기재된 방법에 사용된 아티카프란트에는 (R)-거울상이성질체, 즉, (R)-아티카프란트 또는 하기 구조를 갖는 (R)-3-플루오로-4-(2-(3,5-디메틸페닐)피롤리딘-1-일)-메틸페녹시벤즈아미드가 실질적으로 없다:



[0138]

[0139] 아티카프란트의 약학적으로 허용가능한 염도 본 발명에 의해 고려되며, 이는 당업자에 의해 용이하게 선택될 수 있다. "약학적으로 허용가능한 염"은 무독성이거나 생물학적으로 허용되거나 달리 대상체에게 투여하기에 생물학적으로 적합한 아티카프란트의 염을 지칭한다. 일반적으로, 문헌[G.S. Paulekuhn, "Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database", J. Med. Chem., 2007, 50:6665-72], 문헌[S.M. Berge, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19] 및 문헌[Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002]을 참조한다. 약학적으로 허용가능한 염의 예는 약리학적으로 효과적이며 과도한 독성, 자극 또는 알레르기 반응 없이 환자에게 투여하기에 적합한 것들이다.

[0140]

약학적으로 허용가능한 염의 예는 설페이트, 피로설페이트, 비설페이트, 설파이트, 비설파이트, 포스페이트, 모노하이드로겐-포스페이트, 디하이드로겐포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 브로마이드(예컨대 하이드로브로마이드), 요오다이드(예컨대 하이드로요오다이드), 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포르메이트, 이소부티레이트, 카프로에이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 설포네이트, 자일렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트,  $\gamma$ -하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 타르트레이트, 메탄-설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트 및 만델레이트를 포함한다.

[0141]

다른 실시형태에서, 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물은 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물의 중량을 기준으로 약 10 중량% 미만의 아티카프란트의 (R)-거울상이성질체를 함유한다. 추가 실시형태에서, 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물은 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물의 중량을 기준으로 약 10, 약 9, 약 8, 약 7, 약 6, 약 5, 약 4, 약 3, 약 2, 약 1, 약 0.5, 약 0.1, 약 0.005, 또는 약 0.001 중량% 미만의 아티카프란트의 (R)-거울상이성질체를 함유한다. 또 다른 실시형태에서, 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물은 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물의 중량을 기준으로 약 0.001 내지 약 10 중량%의 아티카프란트의 (R)-거울상이성질체를 함유한다. 다른 추가 실시형태에서, 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물은 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물의 중

량을 기준으로 약 0.001 내지 약 10 중량%, 약 0.001 내지 약 5 중량%, 약 0.001 내지 약 1 중량%, 약 0.001 내지 약 0.5 중량%, 약 0.001 내지 약 0.1 중량%, 약 0.1 내지 약 5 중량%, 약 0.1 내지 약 1 중량%, 약 0.1 내지 약 5 중량%, 또는 약 0.5 내지 약 5 중량%를 함유한다.

[0142] 본원에 기재된 방법에는 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상 이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III의 유효량을 투여하는 단계가 포함된다. 본원에서 사용되는 용어 "유효량"은 연구자, 의사 또는 기타 임상가에 의해 모색되고 있는 생물학적 또는 의약적 반응(이는 치료 중인 질병 또는 장애의 하나 이상의 증상의 완화를 포함함)을 인간에서 유도하는 활성 화합물 또는 약학적 제제의 양을 의미한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III은 주치의에 의해 결정된 바와 같은 유효량으로 활용된다. 다른 실시형태에서, 다른 항우울제(들)는 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물과 별도로 또는 조합하여 유효량으로 활용된다.

[0143] 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III은 본원에 기재된 방법에 따라 투여하기 위한 양은 당업자에 의해 결정될 수 있으며, 달리 언급되지 않는 한 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 유리 염기 기준으로 제시된다. 즉, 양은 예를 들어, 용매(예컨대, 용매화물) 또는 반대이온(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염)을 제외하고 투여된 분자인 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상 이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III의 양을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 아티카프란트의 결정질 형태 III의 유효량은 약 60 mg 미만이다. 다른 실시형태에서, 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물의 유효량은 약 0.5 mg, 약 1 mg, 약 2 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 또는 약 60 mg이다. 추가 실시형태에서, 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물의 유효량은 약 1 내지 약 50 mg, 약 5 내지 약 50 mg, 약 10 내지 약 50 mg, 약 20 내지 약 50 mg, 약 30 내지 약 50 mg, 약 40 내지 약 50 mg, 약 1 내지 약 45 mg, 약 2 내지 약 45 mg, 약 5 내지 약 45 mg, 약 10 내지 약 45 mg, 약 20 내지 약 45 mg, 약 30 내지 약 45 mg, 약 30 내지 약 40 mg, 약 30 내지 약 35 mg, 약 1 내지 약 40 mg, 약 5 내지 약 40 mg, 약 10 내지 약 40 mg, 약 20 내지 약 40 mg, 약 30 내지 약 40 mg, 약 1 내지 약 35 mg, 약 2 내지 약 35 mg, 약 5 내지 약 35 mg, 약 10 내지 약 35 mg, 약 20 내지 약 35 mg, 약 25 내지 약 35 mg, 약 30 내지 약 35 mg, 약 1 내지 약 30, 약 2 내지 약 30 mg, 약 5 내지 약 30 mg, 약 10 내지 약 30 mg, 약 20 내지 약 30 mg, 약 25 내지 약 30 mg, 약 1 내지 약 20 mg, 약 2 내지 약 20 mg, 약 5 내지 약 20 mg, 약 10 내지 약 20 mg, 약 15 내지 약 20 mg, 약 1 내지 약 15 mg, 약 2 내지 약 15 mg, 약 5 내지 약 15 mg, 약 10 내지 약 15 mg, 약 1 내지 약 10 mg, 약 2 내지 약 10 mg, 또는 약 5 내지 약 10 mg이다. 또 다른 실시형태에서, 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III의 유효량은 약 5 내지 약 15 mg이다. 다른 추가 실시형태에서, 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III의 유효량. 본원에 기재된 방법에 따라 투여하기 위한 아티카프란트의 양은 당업자에 의해 결정될 수 있으며 달리 명시되지 않는 한 아티카프란트 유리 염기 기준으로 제시된다. 즉, 양은 예를 들어 용매(예컨대 용매화물) 또는 반대이온(예컨대 약학적으로 허용가능한 염)을 제외하고 투여된 아티카프란트 분자의 양을 나타낸다.

[0144] **약학적 조성물**

[0145] 본원에서 사용되는 용어 "조성물"은 특정 양의 특정 성분을 포함하는 생성물뿐만 아니라, 특정 양의 특정 성분들의 조합으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물을 포함하는 것으로 의도된다. 바람직한 약학적 조성물은 활성 성분으로서의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 결정질 형태 III을 종래 약학적 화합 기법에 따라 약학적 담체 또는 부형제와 친밀하게 부가혼합하여 함유하며, 담체는 투여에 바람직한 조제물 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 적합

한 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제가 당업계에 잘 알려져 있다. 이들 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제 중 일부에 대한 설명이 미국 약학회(American Pharmaceutical Association) 및 영국 약사회(Pharmaceutical Society of Great Britain)에 의해 간행된 문헌[The Handbook of Pharmaceutical Excipients]에서 찾아볼 수 있다.

[0146] 약학적 조성물을 제형화하는 방법은 Marcel Dekker, Inc.에 의해 출판된 문헌[Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volumes 1-3, edited by Lieberman et al]; 문헌 [Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1-2, edited by Avis et al]; 및 문헌 [Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1-2, edited by Lieberman et al]과 같은 다수의 간행물에 기재되어 있다.

[0147] 특정 실시형태에서, 본원에 사용하기 위한 약학적 조성물은 하나 이상의 완충제, 보존제, 침투제, 습윤제, 계면활성제, 가용화제, 증점제, 착색제, 향산화제, 유화제, 등장화제, 현탁화제, 및/또는 점도 증가제를 추가로 포함한다.

[0148] 일부 실시형태에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 완충제 및/또는 완충 시스템(즉, 짝산-염기-쌍)을 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "완충제"는 수성 제형에 첨가될 때 상기 제형의 pH를 조정하는 임의의 고체 또는 액체 조성물(바람직하게는, 수성 액체 조성물)을 의미한다. 당업자는 완충제가 임의의 방향으로(더 산성인 pH, 더 염기성인 pH, 또는 더 중성인 pH의 쪽으로) 수성 제형의 pH를 조정할 수 있음을 인식할 것이다. 바람직하게는, 완충제는 약학적으로 허용가능한 것이다. 본원에 기재된 수성 제형에 사용될 수 있는 완충제의 적합한 예는 시트르산, 소듐 디하이드로겐 포스페이트, 디소듐 하이드로겐 포스페이트, 아세트산, 붕산, 소듐 보레이트, 석신산, 타르타르산, 말산, 락트산, 푸마르산 등을 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

[0149] 선택적으로, 본원에서 약학적 조성물은 보존제를 함유할 수 있다. 달리 기재되지 않는 한, 본원에서 사용되는 용어 "항미생물성 보존제" 및 "보존제"는 미생물 분해 또는 미생물 성장에 대해 약학적 조성물을 보존하기 위하여 약학적 조성물에 첨가되는 임의의 물질을 지칭한다. 이에 관하여, 미생물 성장이 전형적으로 본질적인 역할을 하는데, 즉 보존제는 미생물 오염을 피하는 주 목적을 이루는 데 기여한다. 활성 성분 및 부형제 각각에 대한 미생물의 어떠한 영향도 피하는 것이, 즉 미생물 분해를 피하는 것이 또한 바람직할 수 있다. 보존제의 대표적인 예에는 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 벤조산, 소듐 벤조에이트, 벤질 알코올, 브로노폴, 세트리마이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 클로르헥시딘, 클로르부탄올, 클로로크레졸, 클로록실레놀, 크레졸, 에틸 알코올, 글리세린, 헥세티딘, 이미드우레아, 페놀, 페녹시에탄올, 페닐에틸 알코올, 페닐수은 니트레이트, 프로필렌 글리콜, 소듐 프로피오네이트, 티메로살, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤, 부틸 파라벤, 이소부틸 파라벤, 벤질 파라벤, 소르브산, 및 포타슘 소르베이트가 포함되지만 이로 제한되지 않는다.

[0150] 본원에서 사용되는 용어 "침투제", "침투 향상제" 및 "침투제(penetrant)"는 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III의 흡수 및/또는 생체이용률을 증가시키거나 용이하게 하는 임의의 물질을 지칭한다. 바람직하게는, 침투제는 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 투여 후 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III의 흡수 및/또는 생체이용률을 증가시키거나 용이하게 한다. 적합한 예에는 테트라데실 말토사이드, 소듐 글리코콜레이트, 타우로우르소데옥시콜산, 레시틴 등; 및 키토산(및 염), 및 표면 활성 성분, 예컨대 벤잘코늄 클로라이드, 소듐 도데실 설페이트, 소듐 도쿠세이트, 폴리소르베이트, 라우레스-9, 옥스톡시놀, 소듐 데옥시콜레이트, 폴리아르기닌 등이 포함되지만 이로 제한되지 않는다. 바람직하게는, 침투제는 다음의 일반 요건 중 하나 이상을 충족하도록 선택된다:

- (a) 이는 바람직하게는 일시적이고/또는 가역적인 방식으로 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III의 흡수를 증가시키는 데 효과적이며;
- (b) 이는 약리학적으로 불활성이며;
- (c) 이는 비알레르기성, 무독성 및/또는 비자극성이며;
- (d) 이는 매우 강력하며(소량으로 유효하며);
- (e) 이는 약학적 조성물의 다른 성분들과 상용성이며;
- (f) 이는 무취, 무색 및/또는 무미이며;
- (g) 이는 규제 기관에 의해 승인된 것이며;
- (h) 이는 저렴하고 고순도로 이용 가능하다.

[0151]

[0152] 본원에 사용하기 위한 약학적 조성물은 하나 이상의 추가 부형제, 예를 들어 습윤제, 계면활성제 성분, 가용화제, 증점제, 착색제, 향산화제 성분 등을 추가로 함유할 수 있다.

[0153] 적합한 향산화제 성분의 예는, 사용되는 경우, 하기 중 하나 이상을 포함하지만 이로 제한되지 않는다: 셀파이트; 아스코르브산; 아스코르베이트, 예컨대 소듐 아스코르베이트, 칼슘 아스코르베이트, 또는 포타슘 아스코르베이트; 아스코르빌 팔미테이트; 푸마르산; 에틸렌 디아민 테트라아세트산 또는 이의 소듐 또는 칼슘 염; 토코페롤; 갈레이트, 예컨대 프로필 갈레이트, 옥틸 갈레이트, 또는 도데실 갈레이트; 비타민 E; 및 이들의 혼합물. 향산화제 성분은 액체 조성물에 장기간 안정성을 제공한다.

[0154] 액체 담체 중에 일반적으로 가용성이 아닌 활성 성분 또는 다른 부형제의 더 균일한 분산을 촉진시키기 위해 안정제 및 유화제가 포함될 수 있다. 사용되는 경우, 적합한 유화제의 예에는, 예를 들어 젤라틴, 콜레스테롤, 아카시아, 트래거캔스, 펙틴, 메틸 셀룰로스, 카르보머, 및 이들의 혼합물이 포함되지만 이로 제한되지 않는다. 적합한 가용화제의 예에는 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, D-만니톨, 트레할로스, 벤질 벤조에이트, 에탄올, 트리스아미노메탄, 콜레스테롤, 트리에탄올아민, 소듐 카르보네이트, 소듐 시트레이트, 소듐 살리실레이트, 소듐 아세테이트, 및 이들의 혼합물이 포함된다. 용해제 또는 유화제는 활성 성분, 즉 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III을 담체에 용해 또는 분산시키기에 충분한 양으로 존재할 수 있다.

[0155] 사용되는 경우, 적합한 등장화제는 소듐 클로라이드, 글리세린, D-만니톨, D-소르비톨, 글루코스, 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0156] 현탁제 또는 점도 증가제가 또한 약학적 조성물에 첨가될 수 있다. 적합한 예에는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 소듐 카르멜로스, 미세결정질 셀룰로스, 카르보머, 펙틴, 소듐 알기네이트, 키토산 염, 젤란 검, 풀록사머, 폴리비닐 피롤리돈, 잔탄 검 등이 포함되지만 이로 제한되지 않는다.

[0157] 유리하게는, 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물은 1일 1회 투여될 수 있거나, 전체 일일 투여량은 1일 2회, 3회 또는 4회로 나누어 투여될 수 있다.

[0158] 본원에 기재된 바와 같이, 특히 환자는 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물로 치료하기 전에 다른 항우울제 요법에 불충분 반응을 보였다. 따라서, 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같이 사용하기 위한 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물로 치료하기 전에 다른 항우울제 요법에 불충분 반응을 보였다. 추가 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 또한 본원에 기재된 바와 같은 약제 제조에서의 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물의 용도에 관한 것이며, 환자는 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물로 치료하기 전에

다른 항우울제 요법에 불충분 반응을 보였다. 추가의 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 또한 본원에 기재된 바와 같은 패키지 또는 의약품에 관한 것이며, 환자는 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물로 치료하기 전에 다른 항우울제 요법에 불충분 반응을 보였다. 이러한 항우울제 요법은 특히 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI) 또는 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다.

[0159]

본원에 기재된 바와 같이, 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물은 보조 치료로, 즉, 함께, 추가로, 또는 하나 이상의 항우울제와 조합으로 사용될 수 있으며, 예를 들어, 환자는 이미 또는 또한 하나 이상의 항우울제를 투여받았을 수 있다. 따라서, 추가의 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 유효량의 하나 이상의 항우울제와 함께 보조 치료로서 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 본원에 기재된 바와 같이 사용하기 위한 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물에 관한 것이다. 추가의 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 유효량의 하나 이상의 항우울제와 함께 아티카프란트를 투여하는 것을 포함하는 본원에 기재된 바와 같이 사용하기 위한 아티카프란트에 관한 것이다. 추가의 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 유효량의 하나 이상의 항우울제와 조합으로 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 본원에 기재된 바와 같이 사용하기 위한 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물에 관한 것이다. 추가의 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 또한 본원에 기재된 바와 같은 약제 제조에서의 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물의 용도에 관한 것이며, 치료는 유효량의 하나 이상의 항우울제와 함께 보조 치료로서 유효량의 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물의 투여를 포함한다. 추가의 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 또한 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물의 본원에 기재된 바와 같은 용도에 관한 것이며, 치료는 유효량의 하나 이상의 항우울제와 함께 유효량의 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물의 투여를 포함한다. 추가의 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 또한 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물의 본원에 기재된 바와 같은 용도에 관한 것이며, 치료는 유효량의 하나 이상의 항우울제와 조합으로 유효량의 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III의 투여를 포함한다. 추가의 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 추가로 본원에 기재된 바와 같은 패키지 또는 의약품에 관한 것이며, 치료 지침은 유효량의 하나 이상의 항우울제와 함께 보조 치료로서 유효량의 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III의 투여를 지시한다. 추가의 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 추가로 본원에 기재된 바와 같은 패키지 또는 의약품에 관한 것이며, 치료 지침은 유효량의 하나 이상의 항우울제와 조합으로 유효량의 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III의 투여를 지시한다. 추가의 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 추가로 본원에 기재된 바와 같은 패키지 또는 약제에 관한 것이며, 치료 지침은 유효량의 하나 이상의 항우울제와 조합으로 유효량의 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III의 투여를 지시한다. 이러한 하나 이상의 항우울제는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI) 또는 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다.

[0160]

이미 기재된 바와 같이, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같이 사용하기 위한 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물에 관한 것이다. 특정 실시형태에서, 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III은 S-아티카프란트이다. 본 개시내용의 추가 실시형태에서, 본원에 기재된 바와 같이 사용하기 위한 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III, 특히 S-아티카프란트는 약 2 내지 약 35 mg, 더욱 특히 약 10 mg의 양으로 투여된다. 다른 추가 실시형태에서, 본원에 기재된 바와 같이 사용하기 위한 아티카프란트의 결정질 형태 III, 특히 S-아티카프란트는 경구로 투여된다. 뿐만 아니라, 추가의 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같이 사용하기 위한 아티카프란트의 결정질 형태 III, 특히 S-아티카프란트에 관한 것이며, 1일 1회 투여된다. 본 개시내용은 또한 본원에 기재된 바와 같은 약제의 제조에 있어서 아티카프란트의 용도에 관한 것이다. 특정 실시형태에서, 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III은 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 S-아티카프란트이다. 다른 실시형태에서, 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트는 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III의 S-아티카프란트이다. 본원에 기재된 바와 같은 용도의 추가 실시형태에서, 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III은 약 2 내지 약 35 mg, 더욱 특히 약 10 mg이 투여된다. 용도의 다른 추가 실시형태에서, 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III은 경구로 투여된다. 뿐만 아니라, 용도의 추가의 특정 실시형태에서, 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를, 특히 S-아티카프란트를 함유하는 조성물은 1일 1회 투여된다. 추가의 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 추가로 본원에 기재된 바와 같은 패키지 또는 의약품에 관한 것이며, 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III의 또는 이를 함유하는 조성물은 특히 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 S-아티카프란트이다. 본원에 기재된 바와 같은 패키지 또는 의약품의 추가 실시형태에서, 치료 지침은 약 2 내지 약 35 mg, 더욱 특히는 약 10 mg의 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III의 투여를 지시한다. 본원에 기재된 바와 같은 패키지 또는 의약품의 다른 추가 실시형태에서, 치료 지침은 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III, 특히, S-아티카프란트를 경구 투여하도록 지시한다. 뿐만 아니라, 본원에 기재된 바와 같은 패키지 또는 의약품의 추가적 특정 실시형태에서, 치료 지침은 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III의 아티카프란트, 특히 S-아티카프란트를 1일 1회 투여하도록 지시한다.

[0161]

유리하게는, 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물의 투여는 임상적으로 관련된 체중 증가를 포함하는, 치료 중의 체중 증가를 발생하지 않는다. 따라서, 추가의 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같이 사용하기 위한 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물에 관한 것이며, 환자는 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물로 치료 동안 체중 증가를 경험하지 않는다. 추가의 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 본원에 정의된 바와 같은 용도와 관련되며, 환자는 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물로 치료 동안 체중 증가를 경험하지 않는다. 추가의 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 추가로 본원에 기재된 바와 같은 패키지 또는 의약품에 관한 것이며, 환자는 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물로 치료 동

안 체중 증가를 경험하지 않는다. 특히 환자의 체중은 아티카프란트의 초기 투여 시점에 평가될 수 있다.

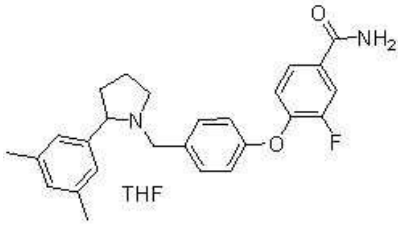
[0162] 또한, 초기 투여 시점에서 평가를 기준으로, 환자는 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물로 치료 동안 성기능 저하를 경험하지 않는다는 점이 예상치 못하게 관찰되었다. 따라서, 추가의 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같이 사용하기 위한 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물에 관한 것이며, 환자는 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물로 치료 동안 성기능 저하를 경험하지 않는다. 추가의 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 용도와 관련되며, 환자는 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물로 치료 동안 성기능 저하를 경험하지 않는다. 추가의 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 패키지 또는 의약품에 관한 것이며, 환자는 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물로 치료 동안 성기능 저하를 경험하지 않는다. 이러한 용어 "성기능"은 성욕, 성적 각성, 질 윤활, 발기, 오르가슴 달성 또는 오르가슴 만족을 포함한다. 성적 만족도는 당업자에게 알려진 방법, 예를 들어 에리조나 성적 경험 척도(ASEX)를 적용하여 평가될 수 있다.

[0163] 이미 기재한 바와 같이, 환자는 무쾌감증을 갖는다. 특정 양태에서, 무쾌감증은 중등도이다. 다른 양태에서, 무쾌감증은 중증도이다. 무쾌감증은 예를 들어 스네이스 해밀턴 즐거움 척도(SHAPS)와 같은 무쾌감증 척도를 통해 측정될 수 있다. 따라서, 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 용도를 위한 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물에 관한 것이며, 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물로 치료 6주 후에 무쾌감증 척도에서의 총점의 기준선으로부터의 변화에 의해 측정 시, 환자의 무쾌감증은 적어도 40% 감소되고, 더욱 특히, 무쾌감증 척도의 총점의 기준선으로부터의 변화에 의해 측정 시 환자의 무쾌감증은 약 3주 내지 약 6주 이내에 감소된다. 추가의 특정 실시형태에서, 무쾌감증 척도는 스네이스 해밀턴 즐거움 척도(SHAPS)이다. 따라서, 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 용도에 관한 것이며, 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물로 치료 6주 후에 무쾌감증 척도에서의 총점의 기준선으로부터의 변화에 의해 측정 시, 환자의 무쾌감증은 적어도 40% 감소되고, 더욱 특히, 무쾌감증 척도의 총점의 기준선으로부터의 변화에 의해 측정 시 환자의 무쾌감증은 약 3주 내지 약 6주 이내에 감소된다. 추가의 특정 실시형태에서, 무쾌감증 척도는 스네이스 해밀턴 즐거움 척도(SHAPS)이다. 추가의 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 패키지 또는 의약품에 관한 것이며, 본원에 기재된 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 아티카프란트, 예를 들어, 아티카프란트의 화학적으로 및/또는 거울상이성질체적으로 순수한 결정질 형태 III 또는 이를 함유하는 조성물로 치료 6주 후에 무쾌감증 척도에서의 총점의 기준선으로부터의 변화에 의해 측정 시, 환자의 무쾌감증은 적어도 40% 감소되고, 더욱 특히, 무쾌감증 척도의 총점의 기준선으로부터의 변화에 의해 측정 시 환자의 무쾌감증은 약 3주 내지 약 6주 이내에 감소된다. 추가의 특정 실시형태에서, 무쾌감증 척도는 스네이스 해밀턴 즐거움 척도(SHAPS)이다.

[0164] 실시형태:

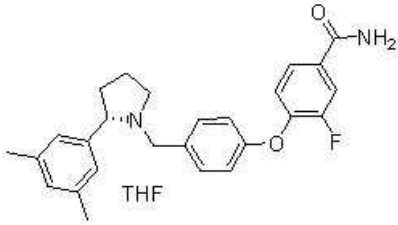
[0165] 본 발명은 또한 다음의 비제한적 실시형태를 제공한다:

[0166] 실시형태 1은, 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물이다:



[0167]

[0168] 실시형태 2는, S-아티카프란트인 실시형태 1의 테트라히드로푸란 용매화물이다:



[0169]

[0170] 실시형태 3은, 실시형태 1 또는 2의 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물을 포함하는 조성물이다.

[0171] 실시형태 4는, 조성물의 중량을 기준으로 약 0.10 중량% 이하의 3-플루오로-4-(4-포르밀페녹시)벤즈아미드:



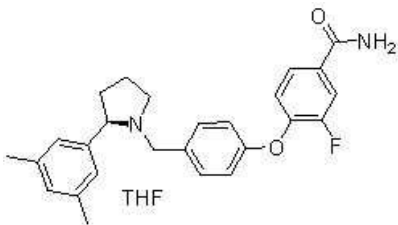
[0172]

를 포함하는, 실시형태 2의 조성물이다.

[0173] 실시형태 5는, 조성물의 중량을 기준으로 약 99.5 중량%의 실시형태 1 또는 2의 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물을 포함하는, 실시형태 3 또는 4의 조성물이다.

[0174] 실시형태 6은, 조성물이 총 중량을 기준으로 0.05 중량% 미만의, 유기 불순물, 무기 불순물 또는 잔류 용매 중 하나 이상을 포함하는, 실시형태 3 내지 5 중 어느 하나의 조성물이다.

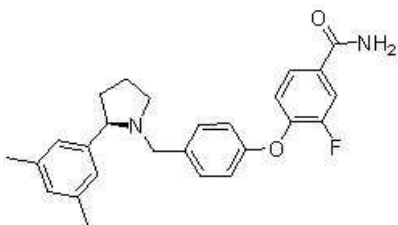
[0175] 실시형태 7은, 조성물의 중량을 기준으로 약 0.10 중량% 이하의 R-아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물:



[0176]

을 포함하는, 실시형태 3 내지 6 중 어느 하나의 조성물이다.

[0177] 실시형태 8은, 조성물의 중량을 기준으로 약 0.10 중량% 이하의 R-아티카프란트:

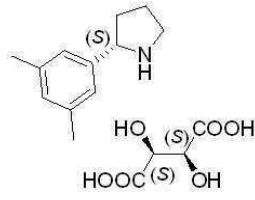


[0178]

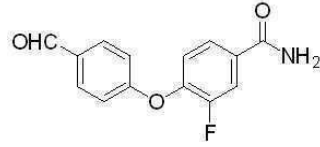
를 포함하는, 실시형태 3 내지 7 중 어느 하나의 조성물이다.

[0179] 실시형태 9는, 테트라히드로푸란, 에탄올 및 물을 사용하여 아티카프란트를 결정화하는 단계를 포함하는, 실시형태 1 또는 2의 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물의 제조 방법이다.

[0180] 실시형태 10은, 테트라히드로푸란의 존재 하에 (2S)-2-(3,5-디메틸페닐)피롤리딘 D-타르트레이트:

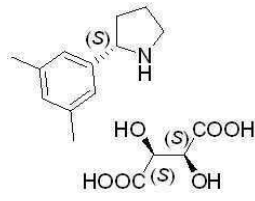


[0181] 를 3-플루오로-4-(4-포르밀페녹시)벤즈아미드:

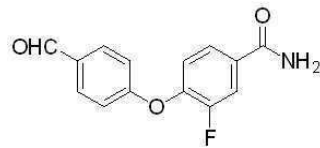


[0182] 와 반응시키는 단계를 포함하는, 실시형태 1 또는 2의 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물의 제조 방법이다.

[0183] 실시형태 11은, 염기, 환원제 및 용매의 존재 하에 (2S)-2-(3,5-디메틸페닐)피롤리딘 D-타르테이트:



[0184] 를 3-플루오로-4-(4-포르밀페녹시)벤즈아미드:



[0185] 와 반응시키는 단계를 포함하는, 실시형태 1 또는 2의 아티카프란트의 테트라히드로 용매화물의 제조 방법이다.

[0186] 실시형태 12는, 실시형태 11의 방법이며, 염기는 소듐 하이드록사이드이다.

[0187] 실시형태 13은, 실시형태 11 또는 12의 방법이며, 환원제는 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드이다.

[0188] 실시형태 14는, 실시형태 11 내지 13 중 어느 하나의 방법이며, 용매는 에틸 아세테이트, 테트라히드로푸란 및 2-메틸테트라히드로푸란 또는 이들의 혼합물이다.

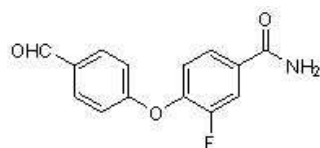
[0189] 실시형태 15는, 용매를 제거하고 테트라히드로푸란을 첨가하는 단계를 더 포함하는, 실시형태 11 내지 14 중 어느 하나의 방법이다.

[0190] 실시형태 16은, 에탄올 및 물을 첨가하여 테트라히드로푸란/에탄올/물 용액을 형성하는 단계를 더 포함하는, 실시형태 15의 방법이다.

[0191] 실시형태 17은, 아티카프란트 시드 결정을 첨가하는 단계를 추가로 포함하는, 실시형태 15 또는 16의 방법이다.

[0192] 실시형태 18은, 실시형태 16 또는 17의 방법이며, 테트라히드로푸란 대 에탄올 대 물의 부피비는 용액의 총 부피를 기준으로 약 1:1:2이다.

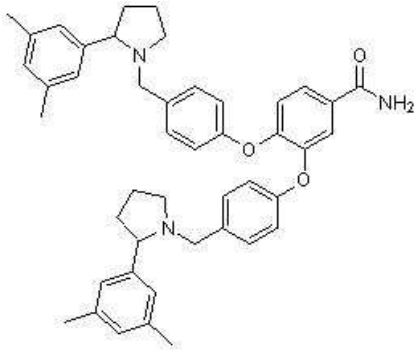
[0193] 실시형태 19는, 실시형태 9 내지 18 중 어느 하나의 방법이며, 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물을 포함하는 조성물은 조성물의 중량을 기준으로 약 0.10 중량% 이하의 3-플루오로-4-(4-포르밀페녹시)벤즈아미드:



[0194] 를 포함한다.

[0195] 실시형태 20은, 실시형태 9 내지 19 중 어느 하나의 방법에 따라 제조된 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물이다.

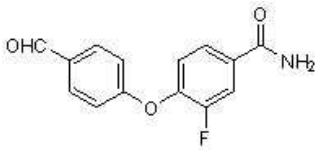
[0196] 실시형태 21은, 아티카프란트의 결정질 형태, 및 조성물의 중량을 기준으로 약 0.05 중량% 미만의 3,4-비스(4-((2-(3,5-디메틸페닐)피롤리딘-1-일)메틸)페녹시)벤즈아미드:



[0197] 를 포함하는 조성물이다.

[0198] 실시형태 22는, 실시형태 21의 조성물이며, 아티카프란트의 결정질 형태는 4.1°, 9.0°, 17.6°, 18.0° 또는 21.4°의 2θ(±0.2)에서 4개 이상의 X-선 회절 패턴 피크에 의해 특징분석된다.

[0199] 실시형태 23은, 조성물의 중량을 기준으로 약 0.10 중량% 이하의 3-플루오로-4-(4-포르밀페녹시)벤즈아미드:



[0200] 를 포함하는, 실시형태 21 또는 22의 조성물이다.

[0201] 실시형태 24는, 조성물의 중량을 기준으로 적어도 약 99.5 중량%의 아티카프란트의 결정질 형태를 포함하는, 실시형태 21 내지 23 중 어느 하나의 조성물이다.

[0202] 실시형태 25는, 조성물의 중량을 기준으로 약 0.10 중량% 이하의 R-아티카프란트를 포함하는, 실시형태 21 내지 24 중 어느 하나의 조성물이다:

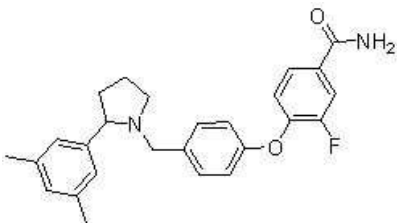
[0203] 실시형태 26은, 실시형태 21 내지 25 중 어느 하나의 조성물이며, 아티카프란트의 결정질 형태는 도 1에 상응하는 X-선 분말 회절 패턴에 의해 특징분석된다.

[0204] 실시형태 27은, 실시형태 21 내지 26 중 어느 하나의 조성물이며, 아티카프란트의 결정질 형태는 약 121°C의 시차 주사 열량측정법 피크 온도(Tm)에 의해 특징분석된다.

[0205] 실시형태 28은, 실시형태 21 내지 27 중 어느 하나의 조성물이며, 아티카프란트의 결정질 형태는 도 4에 상응하는 시차 주사 열량측정법 열분석도에 의해 특징분석된다.

[0206] 실시형태 29는, 실시형태 21 내지 28 중 어느 하나의 조성물이며, 아티카프란트의 결정질 형태는 무수이다.

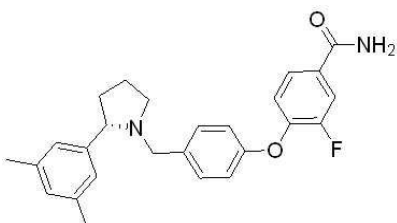
[0207] 실시형태 30은 결정질 아티카프란트의 제조 방법이며:



[0208]

[0209] 2-메틸테트라히드로푸란 및 n-헵탄으로부터 실시형태 1, 2 또는 20의 아티카프란트의 테트라히드로푸란 용매화물을 결정화하는 단계를 포함한다.

[0210] 실시형태 31은, 실시형태 30의 방법이며, 결정질 아티카프란트는 S-아티카프란트이다:

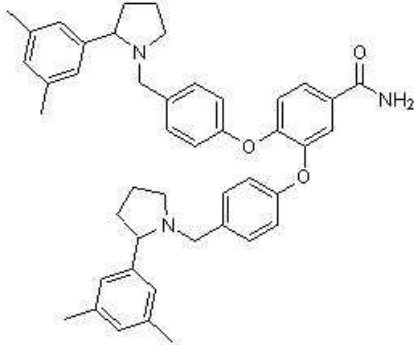


[0211]

[0212] 실시형태 32는, 약 48°C 미만의 온도에서 수행되는, 실시형태 30 또는 31의 방법이다.

[0213] 실시형태 33은, 실시형태 30 내지 32 중 어느 하나의 방법이며, 2-메틸테트라히드로푸란 대 n-헵탄의 비율은 약 1:1 내지 약 1:4이다.

[0214] 실시형태 34는, 실시형태 30 내지 33 중 어느 하나의 방법이며, 아티카프란트의 결정질 형태는, 조성물의 중량을 기준으로 약 0.05 중량% 미만의 3,4-비스(4-((2-(3,5-디메틸페닐)피롤리딘-1-일)메틸)페녹시)벤즈아미드:



[0215] 를 포함하는 조성물에 존재한다.

[0216] 실시형태 35는, 실시형태 30 내지 34 중 어느 하나의 방법이며, 아티카프란트의 결정질 형태는 4.1° , 9.0° , 17.6° , 18.0° 또는 21.4° 의 2θ(±0.2)에서 4개 이상의 X-선 회절 패턴 피크에 의해 특징분석된다.

[0217] 실시형태 36은, 실시형태 30 내지 35 중 어느 하나의 방법이며, 아티카프란트의 결정질 형태는, 조성물의 중량을 기준으로 약 0.10 중량% 이하의 3-플루오로-4-(4-포르밀페녹시)벤즈아미드:



[0218] 를 포함하는 조성물에 존재한다.

[0219] 실시형태 37은, 조성물의 중량을 기준으로 적어도 약 99.5 중량%의 아티카프란트의 결정질 형태를 포함하는, 실시형태 30 내지 36 중 어느 하나의 방법이다.

[0220] 실시형태 38은, 조성물의 중량을 기준으로 약 0.10 중량% 이하의 R-아티카프란트를 포함하는, 실시형태 30 내지 37 중 어느 하나의 방법이다.

[0221] 실시형태 39는, 실시형태 30 내지 38 중 어느 하나의 방법이며, 아티카프란트의 결정질 형태는 도 1에 상응하는 X-선 분말 회절 패턴에 의해 특징분석된다.

[0222] 실시형태 40은, 실시형태 30 내지 39 중 어느 하나의 방법이며, 아티카프란트의 결정질 형태는 약 121°C의 시차 주사 열량측정법 피크 온도(Tm)에 의해 특징분석된다.

[0223] 실시형태 41은, 실시형태 30 내지 40 중 어느 하나의 방법이며, 아티카프란트의 결정질 형태는 도 4에 상응하는 시차 주사 열량측정법 열분석도에 의해 특징분석된다.

[0224] 실시형태 42는, 실시형태 30 내지 41 중 어느 하나의 방법이며, 아티카프란트의 결정질 형태는 무수이다.

[0225] 실시형태 43은, 실시형태 30 내지 42 중 어느 하나의 방법에 따라 제조된 아티카프란트의 결정질 형태이다.

[0226] 실시형태 44는, 실시형태 21 내지 29 중 어느 하나의 조성물 또는 실시형태 43의 아티카프란트의 결정질 형태를 포함하는 참조 표준이다.

[0227] 실시형태 45는, 약 99.7%의 순도를 갖는 아티카프란트를 포함하는 참조 표준이다.

[0228] 실시형태 46은, 약학적으로 허용가능한 부형제를 추가로 포함하는, 실시형태 21 내지 29 중 어느 하나의 조성물이다.

[0229] 실시형태 47은, 실시형태 1 내지 29 또는 43 중 어느 하나의 조성물 또는 실시형태 43의 아티카프란트의 결정질 형태를 사용하는 인간 환자의 주요 우울 장애의 치료 방법이다.

[0230] 실시형태 48은, 실시형태 1 내지 29 또는 43 중 어느 하나의 조성물 또는 실시형태 43의 아티카프란트의 결정질

형태를 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 인간 환자, 선택적으로 무쾌감증을 갖는 환자의 주요 우울 장애의 치료 방법이며, 환자는 이전에 다른 항우울제 요법에 불충분 반응을 보였다.

- [0231] 실시형태 49는, 유효량의 실시형태 1 내지 29 또는 43 중 어느 하나의 조성물 또는 실시형태 43의 아티카프란트의 결정질 형태를 이를 필요로 하는 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 인간 환자의 주요 우울 장애의 치료 방법이다.
- [0232] 실시형태 50은, 실시형태 49의 방법이며, 환자는 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태로 치료 이전에 다른 항우울제 요법에 불충분 반응을 보였다.
- [0233] 실시형태 51은, 실시형태 48 또는 49 중 어느 하나의 방법이며, 다른 항우울제 요법은 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제 또는 이들의 조합이다.
- [0234] 실시형태 52는, 유효량의 하나 이상의 항우울제를 사용한 보조 치료를 추가로 포함하는, 실시형태 47 내지 50 중 어느 하나의 방법이다.
- [0235] 실시형태 53은, 실시형태 47 내지 52 중 어느 하나의 방법이며, 하나 이상의 항우울제는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제 또는 이들의 조합이다.
- [0236] 실시형태 54는, 실시형태 47 내지 53 중 어느 하나의 방법이며, 아티카프란트의 결정질 형태의 유효량은 약 2 내지 약 35 mg이다.
- [0237] 실시형태 55는, 실시형태 54의 방법이며, 아티카프란트의 결정질 형태의 유효량은 약 10 mg이다.
- [0238] 실시형태 56은, 실시형태 47 내지 55 중 어느 하나의 방법이며, 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태는 경구로 투여된다.
- [0239] 실시형태 57은, 실시형태 47 내지 56 중 어느 하나의 방법이며, 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태는 1일 1회 투여된다.
- [0240] 실시형태 58은, 실시형태 47 내지 57 중 어느 하나의 방법이며, 환자는 무쾌감증을 갖는다.
- [0241] 실시형태 59는, 실시형태 47 내지 58 중 어느 하나의 방법이며, 환자는 중등도 무쾌감증을 갖는다.
- [0242] 실시형태 60은, 실시형태 47 내지 58 중 어느 하나의 방법이며, 환자는 중증도 무쾌감증을 갖는다.
- [0243] 실시형태 61은, 실시형태 47 내지 60 중 어느 하나의 방법이며, 환자는 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태로 치료 동안 체중 증가를 경험하지 않는다.
- [0244] 실시형태 62는, 실시형태 61의 방법이며, 환자의 체중은 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태의 초기 투여 시점에 평가된다.
- [0245] 실시형태 63은, 실시형태 47 내지 62 중 어느 하나의 방법이며, 환자는 아티카프란트의 결정질 형태로 치료 동안 성기능 저하를 경험하지 않는다.
- [0246] 실시형태 64는, 실시형태 63의 방법이며, 환자의 성기능은 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태의 초기 투여 시점에 평가된다.
- [0247] 실시형태 65는, 실시형태 63 또는 64의 방법이며, 성기능은 성욕, 성적 각성, 질 윤활, 발기, 오르가슴 달성 또는 오르가슴 만족을 포함한다.
- [0248] 실시형태 66은, 실시형태 63 내지 65 중 어느 하나의 방법이며, 성기능은 애리조나 성적 경험 척도에 의해 평가된다.
- [0249] 실시형태 67은, 실시형태 59 내지 61 중 어느 하나의 방법이며, 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태로 치료 6주 후에 무쾌감증 척도에서의 총점의 기준선으로부터의 변화에 의해 측정 시, 환자의 무쾌감증은 적어도 40% 감소된다.
- [0250] 실시형태 68은, 실시형태 59 내지 61 및 67 중 어느 하나의 방법이며, 무쾌감증 척도에서의 총점의 기준선으로부터의 변화에 의해 측정 시, 환자의 무쾌감증은 약 3주 내지 약 6주 이내에 감소된다.
- [0251] 실시형태 69는, 실시형태 67 또는 68의 방법이며, 무쾌감증 척도는 스네이스 해밀턴 즐거움 척도이다.
- [0252] 실시형태 70은, 인간 환자, 선택적으로 무쾌감증을 갖는 환자의 주요 우울 장애를 치료하는 데 사용하기 위한

실시형태 1 내지 29 또는 43 중 어느 하나의 조성물 또는 실시형태 43의 아티카프란트의 결정질 형태이다.

- [0253] 실시형태 71은, 인간 환자의 주요 우울 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 실시형태 1 내지 29 또는 43 중 어느 하나의 조성물 또는 실시형태 43의 아티카프란트의 결정질 형태이며, 환자는 이전에 다른 항우울제 요법에 불충분 반응을 보였다.
- [0254] 실시형태 72는, 인간 환자의 주요 우울 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 실시형태 1 내지 29 또는 43 중 어느 하나의 조성물 또는 실시형태 43의 아티카프란트의 결정질 형태이다.
- [0255] 실시형태 73은, 실시형태 72의 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태이며, 환자는 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태로 치료 이전에 다른 항우울제 요법에 불충분 반응을 보였다.
- [0256] 실시형태 74는, 실시형태 71 또는 72 중 어느 하나의 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태이며, 다른 항우울제 요법은 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제 또는 이들의 조합이다.
- [0257] 실시형태 75는, 유효량의 하나 이상의 항우울제를 사용한 보조 치료를 추가로 포함하는, 실시형태 70 내지 74 중 어느 하나의 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태이다.
- [0258] 실시형태 76은, 실시형태 70 내지 75 중 어느 하나의 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태이며, 하나 이상의 항우울제는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제 또는 이들의 조합이다.
- [0259] 실시형태 77은, 실시형태 70 내지 76 중 어느 하나의 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태이며, 아티카프란트의 결정질 형태의 유효량은 약 2 내지 약 35 mg이다.
- [0260] 실시형태 78은, 실시형태 77의 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태이며, 아티카프란트의 결정질 형태의 유효량은 약 10 mg이다.
- [0261] 실시형태 79는, 실시형태 70 내지 78 중 어느 하나의 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태이며, 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태는 경구로 투여된다.
- [0262] 실시형태 80은, 실시형태 70 내지 79 중 어느 하나의 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태이며, 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태는 1일 1회 투여된다.
- [0263] 실시형태 81은 실시형태 70 내지 80 중 어느 하나의 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태이며, 환자는 무쾌감을 갖는다.
- [0264] 실시형태 82는, 실시형태 70 내지 81 중 어느 하나의 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태이며, 환자는 중등도 무쾌감을 갖는다.
- [0265] 실시형태 83은, 실시형태 70 내지 81 중 어느 하나의 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태이며, 환자는 중등도 무쾌감을 갖는다.
- [0266] 실시형태 84는, 실시형태 70 내지 83 중 어느 하나의 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태이며, 환자는 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태로 치료 동안 체중 증가를 경험하지 않는다.
- [0267] 실시형태 85는, 실시형태 84의 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태이며, 환자의 체중은 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태의 초기 투여 시점에 평가된다.
- [0268] 실시형태 86은, 실시형태 70 내지 85 중 어느 하나의 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태이며, 환자는 아티카프란트의 결정질 형태로 치료 동안 성기능 저하를 경험하지 않는다.
- [0269] 실시형태 87은, 실시형태 86의 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태이며, 환자의 성기능은 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태의 초기 투여 시점에 평가된다.
- [0270] 실시형태 88은, 실시형태 86 또는 87의 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태이며, 성기능은 성욕, 성적 각성, 질 윤활, 발기, 오르가슴 달성 또는 오르가슴 만족을 포함한다.
- [0271] 실시형태 89는, 실시형태 86 내지 88 중 어느 하나의 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태이며, 성기능은 에리조나 성적 경험 척도에 의해 평가된다.
- [0272] 실시형태 90은, 실시형태 81 내지 83 중 어느 하나의 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태이며, 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태로 치료 6주 후에 무쾌감증 척도에서의 총점의 기준선으로부터의 변화에 의해 측

정 시, 환자의 무쾌감증은 적어도 40% 감소된다.

- [0273] 실시형태 91은, 실시형태 81 내지 83 및 90 중 어느 하나의 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태이며, 무쾌감증 척도에서의 총점의 기준선으로부터의 변화에 의해 측정 시, 환자의 무쾌감증은 약 3주 내지 약 6주 이내에 감소된다.
- [0274] 실시형태 92는, 실시형태 90 또는 91의 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태이며, 무쾌감증 척도는 스네이스 해밀턴 즐거움 척도이다.
- [0275] 실시형태 93은, 실시형태 1 내지 29 또는 43 중 어느 하나의 조성물 또는 실시형태 43의 아티카프란트의 결정질 형태의 무쾌감증을 갖는 인간 환자의 주요 우울 장애를 치료하기 위한 용도이다.
- [0276] 실시형태 94는, 실시형태 1 내지 29 또는 43 중 어느 하나의 조성물 또는 실시형태 43의 아티카프란트의 결정질 형태의 인간 환자의 주요 우울 장애를 치료하기 위한 용도이며, 환자는 이전에 다른 항우울제 요법에 불충분 반응을 보였다.
- [0277] 실시형태 95는, 실시형태 1 내지 29 또는 43 중 어느 하나의 조성물 또는 실시형태 43의 아티카프란트의 결정질 형태의 인간 환자의 주요 우울 장애를 치료하기 위한 용도이다.
- [0278] 실시형태 96은, 실시형태 95의 용도이며, 환자는 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태로 치료 이전에 다른 항우울제 요법에 불충분 반응을 보였다.
- [0279] 실시형태 97은, 실시형태 94 또는 95 중 어느 하나의 용도이며, 다른 항우울제 요법은 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제 또는 이들의 조합이다.
- [0280] 실시형태 98은, 유효량의 하나 이상의 항우울제를 사용한 보조 치료를 추가로 포함하는, 실시형태 93 내지 97 중 어느 하나의 용도이다.
- [0281] 실시형태 99는, 실시형태 93 내지 98 중 어느 하나의 용도이며, 하나 이상의 항우울제는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제 또는 이들의 조합이다.
- [0282] 실시형태 100은, 실시형태 93 내지 98 중 어느 하나의 용도이며, 아티카프란트의 결정질 형태의 유효량은 약 2 내지 약 35 mg이다.
- [0283] 실시형태 101은, 실시형태 100의 용도이며, 아티카프란트의 결정질 형태의 유효량은 약 10 mg이다.
- [0284] 실시형태 102는, 실시형태 93 내지 101 중 어느 하나의 용도이며, 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태는 경구로 투여된다.
- [0285] 실시형태 103은, 실시형태 93 내지 102 중 어느 하나의 용도이며, 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태는 1일 1회 투여된다.
- [0286] 실시형태 104는, 실시형태 93 내지 103 중 어느 하나의 용도이며, 환자는 무쾌감증을 갖는다.
- [0287] 실시형태 105는, 실시형태 93 내지 104 중 어느 하나의 용도이며, 환자는 중등도 무쾌감증을 갖는다.
- [0288] 실시형태 106은, 실시형태 93 내지 105 중 어느 하나의 용도이며, 환자는 중증도 무쾌감증을 갖는다.
- [0289] 실시형태 107은, 실시형태 93 내지 106 중 어느 하나의 용도이며, 환자는 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태로 치료 동안 체중 증가를 경험하지 않는다.
- [0290] 실시형태 108은, 실시형태 107의 용도이며, 환자의 체중은 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태의 초기 투여 시점에 평가된다.
- [0291] 실시형태 109는, 실시형태 93 내지 108 중 어느 하나의 용도이며, 환자는 아티카프란트의 결정질 형태로 치료 동안 성기능 저하를 경험하지 않는다.
- [0292] 실시형태 110은, 실시형태 109의 용도이며, 환자의 성기능은 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태의 초기 투여 시점에 평가된다.
- [0293] 실시형태 111은, 실시형태 109 또는 110의 용도이며, 성기능은 성욕, 성적 각성, 질 윤활, 발기, 오르가슴 달성 또는 오르가슴 만족을 포함한다.
- [0294] 실시형태 112는, 실시형태 100 내지 111 중 어느 하나의 용도이며, 성기능은 애리조나 성적 경험 척도에 의해

평가된다.

- [0295] 실시형태 113은, 실시형태 104 내지 106 중 어느 하나의 용도이며, 아티카프란트의 조성물 또는 결정질 형태로 치료 6주 후에 무쾌감증 척도에서의 총점의 기준선으로부터의 변화에 의해 측정 시, 환자의 무쾌감증은 적어도 40% 감소된다.
- [0296] 실시형태 114는, 실시형태 104 내지 106 및 113 중 어느 하나의 용도이며, 무쾌감증 척도에서의 총점의 기준선으로부터의 변화에 의해 측정 시, 환자의 무쾌감증은 약 3주 내지 약 6주 이내에 감소된다.
- [0297] 실시형태 115는, 실시형태 113 또는 114의 용도이며, 무쾌감증 척도는 스네이스 해밀턴 즐거움 척도이다.
- [0298] 실시형태 116은, (i) 실시형태 1 내지 29 또는 43 중 어느 하나의 조성물 또는 실시형태 43의 아티카프란트의 결정질 형태 및 (ii) 무쾌감증을 갖는 인간 환자의 주요 우울 장애를 치료하기 위한 지침을 포함하는 패키지 또는 의약품이다.
- [0299] 하기 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위하여 기술되며, 본 발명은 이후에 나오는 청구범위에 기술된 본 발명을 어떤 식으로든 제한하는 것으로 의도되지 않으며 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

약칭			
두문자어	의미	두문자어	의미
RH	상대 습도	RT	실온
DSC	시차 주사 열량측정법	mDSC	변조 시차 주사 열량측정법
THF	테트라히드로푸란	XRPD	X-선 분말 회절

[0300]

[0301] **실시예 1: 도구 및 방법론 세부 정보**

[0302] A. X-선 분말 회절(XRPD)

[0303] 브루커 AXS D8 어드밴스

[0304] Ge 모노크로메이터가 장착된  $\theta$ - $2\theta$  고니오미터 및 Cu K $\alpha$  방사선(40 kV, 40 mA)을 사용하여 Bruker D8 회절계에서 XRPD 회절도를 수집하였다. 입사 빔은 2.0 mm 발산 슬릿 후에 0.2 mm 산란 방지 슬릿 및 나이프 에지를 통과한다. 회절된 빔은 2.5° 솔러(Soller) 슬릿을 갖는 8.0 mm 수용 슬릿 후에 Lynxeye 검출기를 통과한다. 데이터 수집 및 분석을 위해 사용된 소프트웨어는 각각 *DiffraC Plus XRD Commander* 및 *DiffraC Plus EVA*였다.

[0305] 샘플을 주위 조건 하에서 받은 그대로의 분말을 사용하여 평판 시편으로서 시험하였다. 평평한 표면 상에 부드럽게 누르거나 절단된 공동 내에 패키징함으로써 폴리싱된 제로-배경(510) 규소 웨이퍼에서 샘플을 제조하였다. 샘플을 그 자체의 평면 내에서 회전시켰다.

[0306] 표준 파모픽스(Pharmorphix) 데이터 수집 방법의 세부사항은 다음과 같다:

- [0307] • 각도 범위: 2 내지 42° 2 $\theta$
- [0308] • 스텝 크기: 0.05° 2 $\theta$
- [0309] • 수집 시간: 0.5초/스텝(총 수집 시간: 6.40분)

[0310] 필요한 경우 다른 데이터 수집 방법이 사용되며 세부 사항은 표 7에 나와 있다.

[표 7] 추가 D8 XRPD 방법	
4분 방법	
각도 범위	2 내지 31° 2 $\theta$
스텝 크기	0.06° 2 $\theta$
스텝당 시간	0.5 초/스텝

[0311]

[0312] PANalytical Empyrean

[0313] 투과 기하학에서 Cu K $\alpha$  방사선(45 kV, 40 mA)을 사용하여 PANalytical Empyrean 회절계에서 XRPD 회절도를 수집하였다. 0.5° 슬릿, 4 mm 마스크 및 포커싱 미러를 갖는 0.04 rad 솔러 슬릿을 입사 빔에 사용하였다. 회절 빔에 배치된 PIXcel<sup>3D</sup> 검출기에 수용 슬릿 및 0.04 rad 솔러 슬릿을 장착하였다. 데이터 수집에 사용된 소프

트웨어는 X'Pert Operator Interface를 사용하는 X'Pert Data Collector였다. Diffrac Plus EVA 또는 HighScore Plus를 사용하여 데이터를 분석 및 제시하였다.

- [0314] 샘플을 제조하고, 투과 모드에서 금속 또는 Millipore 96 웰-플레이트에서 분석하였다. 금속 웰-플레이트 상의 금속 시트들 사이에 X-선 투명 필름을 사용하고 분말(대략 1 내지 2 mg)을 받은 그대로 사용하였다. 가벼운 진공 상태 하에서 여과하기 전에 소량의 현탁액을 플레이트에 직접 첨가하여 현탁액에서 고형물을 분리하고 분석하는 데 Millipore 플레이트를 사용하였다.
- [0315] 금속 플레이트에 대한 스캔 모드는 고니오 스캔 축을 사용한 반면, Millipore 플레이트에 대해서는 2 $\theta$  스캔을 활용하였다.
- [0316] 표준 스크리닝 데이터 수집 방법의 세부사항은 다음과 같다:
- [0317] • 각도 범위: 2.5 내지 32.0° 2 $\theta$
- [0318] • 스텝 크기: 0.0130° 2 $\theta$
- [0319] • 수집 시간: 12.75초/스텝(2.07분의 총 수집 시간)
- [0320] 데이터 수집을 위해 사용된 소프트웨어는 X'Pert Data Collector였으며, Diffrac Plus EVA를 사용하여 데이터를 분석 및 제시하였다.
- [0321] *B. 시차 주사 열량측정법(DSC)*
- [0322] TA Instruments Q2000
- [0323] 50-위치 자동 샘플러가 장착된 TA Instruments Q2000에서 DSC 데이터를 수집하였다. 통상적으로, 0.5 내지 3 mg의 각 샘플을 핀홀이 있는 알루미늄 팬에 넣고 25°C에서 275°C까지 10°C/분의 속도로 가열하였다. 샘플에 대해 50 mL/분의 건조 질소 퍼지를 유지하였다.
- [0324] 변조 온도 DSC는, 2°C/분의 기본 가열 속도와, 60초마다  $\pm 0.636^\circ\text{C}$ (진폭)의 온도 변조 매개변수를 사용하여 수행하였다.
- [0325] 기기 제어 소프트웨어는 Q 시리즈 및 Thermal Advantage용 Advantage였고, Universal Analysis 또는 TRIOS를 사용하여 데이터를 분석하였다.
- [0326] TA Instruments Discovery DSC
- [0327] 50-위치 자동 샘플러가 장착된 TA Instruments Discovery DSC에서 DSC 데이터를 수집하였다. 통상적으로, 0.5 내지 3 mg의 각 샘플을 핀홀이 있는 알루미늄 팬에 넣고 25°C에서 275°C까지 10°C/분의 속도로 가열하였다. 샘플에 대해 50 mL/분의 건조 질소 퍼지를 유지하였다.
- [0328] 기기 제어 소프트웨어는 TRIOS였고, TRIOS 또는 Universal Analysis를 사용하여 데이터를 분석하였다.
- [0329] *C. HPLC를 통한 화학 순도 측정*
- [0330] 순도 분석은, 다이오드 어레이 검출기가 장착되고 OpenLAB 소프트웨어를 사용하여 Agilent HP1100/Infinity II 1260 시리즈 시스템에서 수행하였다. 전체 방법의 세부 사항은 표 8에 제공되어 있다.

매개변수	값		
방법의 유형	구배 용리를 이용하는 역상		
샘플 제조	아세트니트릴 : 물 1:1에 0.2 mg/ml		
컬럼	수펠코 아센티스 익스프레스(Supelco Ascentis Express) C18 2.7 μm 100 x 4.6 mm		
컬럼 온도(°C)	25		
주입량(μL)	5		
검출: 파장, 대역폭(nm)	255, 90		
유량(ml/분)	2		
A상	물 중 0.1% TFA		
B상	아세트니트릴 중 0.085% TFA		
시간표	시간(분)	% A상	% B상
	0	95	5
	6	5	95
	6.2	95	5
	8	95	5

[0331]

[0332]

실시예 2 - 분석 절차

[0333]

A. HPLC 방법에 의한 아티카프란트의 식별 및 정량적 결정과 순도. 표 10 참조.

	방법 A	방법 B
컬럼	Zorbax SB-C18, 150 x 4.6 mm, 5 μm 또는 동가물	Chiralpak AD-H, 150 x 4.6 mm, 5 μm mm 또는 동가물
컬럼 온도	30°C	30°C
유량	1.0 mL/분	1.0 mL/분
주입 부피	20 μL	10 μL
검출	250 nm 의 자외선	250 nm 의 자외선
이동상	A: 물 중 0.1% TFA B: 아세트니트릴 중 0.1% TFA	n-헥산:이소프로필 알코올:디에틸아민
		등용매
용리 모드	구배	

[0334]

[0335]

B. 가스 크로마토그래피(GC)에 의한 잔류 용매의 측정. 작동 조건은 표 11을 참조하고, 검증 요약은 표 12를 참조한다.

	n-헥산, 에틸 아세테이트 및 에탄올	2-메틸-테트라히드로푸란
컬럼	DB-624, 75 m x 0.53 mm x 3.0 μm 또는 동가물	6% 시아노프로필페닐/94% 메틸폴리실록산 20 m 0.18 mm, 1.0 m 필름 두께 또는 동가물
담체 가스	헬륨	N <sub>2</sub> 또는 동가물
유량	5 mL/분	1.0 mL/분 일정 유량
주입기	스플릿	헤드스페이스
검출기	FID	FID
오토샘플러	액체 주입	N/A

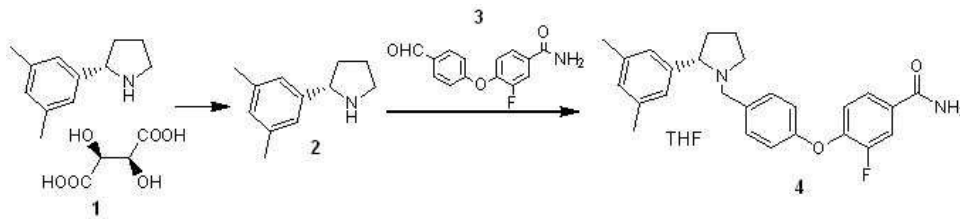
[0336]

[표 12] 방법 검증 요약		
	n-헵탄, 에틸 아세테이트 및 에탄올	2-메틸-테트라히드로푸란
특이도	잔류 용매 사이의 분리.	잔류 용매 사이의 분리가 명시되어 있다. 결과는 방법의 특이도를 입증한다.
선형성	500-6000 ppm: $r^2$ 0.99	54 내지 10864 ppm 범위: 상관 계수 $r \geq 0.99$ RSD 응답 인자 $\leq 15.0\%$ .
정밀도	시스템 반복성 RSD 10% (n=6) 분석 반복성 RSD 10% (n=6)	시스템 반복성: $\leq 10.0\%$ 10xRT 수준에서의 분석 반복성: $\leq 15.0\%$
정확도	보고 일계값(RT), 참조 및 1.2 x 참조 수준에서 70.0 내지 130% 사이의 회수	RT 수준에서 50.0 내지 150.0% 회수 10xRT 수준에서 70.0 내지 130.0% 회수 100xRT 수준에서 80.0 내지 120.0% 회수 200xRT 수준에서 80.0 내지 120.0% 회수.
범위	500-6000 ppm	54 - 10864 ppm.
LOQ	500 ppm (RT)	QL = 보고 일계값 50.0 내지 150.0%의 평균 회수 %RSD: $\leq 25.0\%$
LOD	1/3 LOQ	DL = 27 ppm
안정성	보고 용액은 주변 조건에서 7 일 동안 안정적인 것으로 나타났다 표준 용액은 주변 조건에서 3 일 동안 안정적인 것으로 나타났다 샘플 용액은 주변 조건에서 5 일 동안 안정적인 것으로 나타났다.	샘플 용액에 대한 용액 안정성이 오토샘플러에서 1 일의 기간 동안 보인다. 기준 용액은 주변 온도에서 저장되고 햇빛으로부터 보호될 경우 2 개월 동안 용액 안정성이 보인다.

[0337]

[0338]

실시예 3 - 아티카프란트 THF 용매화물의 제조



[0339]

[0340]

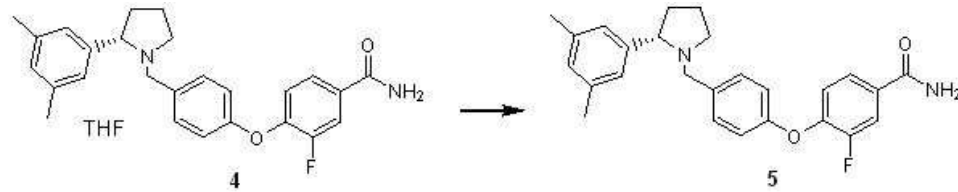
수성 소듐 하이드록사이드를 2-메틸테트라히드로푸란 내의 화합물 1에 첨가하였다. 상 분리 후, 2-MeTHF에 존재하는 화합물 2, 즉 화합물 1의 유리 염기는 용매를 테트라히드로푸란(THF)으로 전환하였다. 화합물 2를 사용한 화합물 3의 환원적 아민화는, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드와 THF를 첨가하여 수행하였다. 반응이 완료되면, 반응 혼합물을 포화 소듐 비카르보네이트와 소듐 클로라이드로 세척하였다. 조 화합물 4를 함유한 유기상을 농축시키고, 에탄올과 물을 첨가하였다. THF, 에탄올 및 물을 사용하여 생성물을 결정화하여 고형물로서 화합물 4를 생성하였다.

[0341]

교반하면서 실온에서 반응기 용기에 물(7.3 L/kg), 2-메틸테트라히드로푸란(6.6 L/kg) 및 (2S)-2-(3,5-디메틸페닐)피롤리딘 D-타르트레이트(1.15 몰/몰)를 첨가한 다음 NaOH(2.3 몰/몰 50% 수용액)를 22°C에서 최소 20분에 걸쳐서 첨가하였다. 반응기를 물(1.0 L/kg)로 행구고 혼합물을 22°C에서 최소 30분 동안 교반한 다음, 최소 30분 동안 정지시켰다. 층을 분리하고, 아래쪽 수층을 폐기하였다. 유기층을 최대 45°C에서 최소 부피로 진공 농축하였다. THF를 일부씩 장입하고 최소 부피로 다시 증류하여 용매 전환을 완료한다. 그런 다음 온도를 20°C로 조정하고 THF(5.0 L/kg)를 첨가한 다음 3-플루오로-4-(4-포르밀페녹시)벤즈아미드(1.00 몰)와 추가 THF(10.0 L/kg)를 첨가하였다. 온도를 32°C로 조정하고 혼합물을 최소 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음 온

도를 15℃로 조정한 다음 NaBH(Oac)<sub>3</sub>(1.50 몰/몰)을 15℃에서 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 최소 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음 15℃에서 물(5.0 L/kg)을 첨가하고, 이어서 15℃에서 NaOH(3.05 몰/몰 50% 수용액)를 첨가하며 생성된 혼합물을 최소 2시간 동안 추가로 교반하였다. 반응기를 물(0.5 L/kg)로 헹구고 혼합물을 최소 30분 동안 정지시켰다. 층을 분리하고, 아래쪽 수층을 폐기하였다. 그런 다음 15℃에서 NaCl(6.2 L/kg 20% 수용액)을 유기층에 첨가하고 최소 30분 동안 교반한 다음, 혼합물을 최소 30분 동안 정지시키고, 층을 분리하며 아래쪽 수층을 폐기하였다. 유기층을 최대 45℃에서 8.0 L/kg으로 진공 농축하였다. 온도를 25℃로 조정한 다음, 25℃에서 EtOH(2% MeOH)(8.0 L/kg) 및 물(8.0 L/kg)을 첨가하였다. 추가 물(2.0 L/kg)을 25℃에서 최소 2.5시간에 걸쳐서 첨가하였다. 미정제 아티카프란트 시드(0.03 kg/kg)를 25℃에서 첨가하고 혼합물을 25℃에서 최소 2시간 동안 교반하였다. 추가 물(6.0 L/kg)을 25℃에서 최소 7.5시간에 걸쳐서 첨가하였다. 그런 다음, 혼합물을 최소 7시간에 걸쳐서 2.5℃로 냉각시키고 2.5℃에서 최소 6시간 더 교반하였다. 생성물을 단리하고, THF/EtOH/물 1:1:2(부피비)로 세척하며 25℃에서 건조시켰다.

[0342] 실시예 4 - 순수 아티카프란트의 제조



[0343]

[0344] 반응기 용기에 있는 2-메틸테트라히드로푸란과 n-헵탄의 교반 용액에 표 13에 기재된 2-메틸테트라히드로푸란과 n-헵탄 비율을 사용하여 미정제 아티카프란트(1.0 몰)를 첨가하였다.

[표 13]

온도(°C)	용매비율 (w/w)	결정화 부피	이른 수율(w/w%)
40	5/95	113.5	96
30	1/3	22	84
	1/4	27.4	90
	1/5	33.2	93
	1/7	44.7	95
25	1/3	22	86
	1/4	27.4	92
20	1/3	22	89
10	35/65	15.2	82
	30/70	17.9	87

[0345]

[0346] 계속 교반하면서 온도를 42℃로 조정하며 혼합물이 완전히 용해될 때까지 최소 10분 동안 교반하였다. 용액을 연마 필터로 여과하여 결정화 반응기에 넣어서 존재할 수 있는 불용성 물질을 제거하고 연마 필터를 헹궜다. 용액을 40℃에서 최소 10분 동안 교반한 다음, 표 13에 기재된 바와 같이 최소 1시간에 걸쳐 냉각한 다음, 동일 온도에서 최소 10분 동안 교반하였다. n-헵탄을 최소 30분에 걸쳐서 첨가하였다. 혼합물을 최소 10분 동안 교반한 다음, 아티카프란트(0.02 몰/몰)로 시딩하고 최소 8시간 동안 추가로 교반하였다. 추가 n-헵탄을 최소 12시간 동안 첨가하고 혼합물을 최소 2시간 동안 교반한 다음, 최소 3시간에 걸쳐서 10℃로 냉각하고 10℃에서 최소 4시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 생성물을 단리하고, 생성된 습식 케이크를 2-메틸테트라히드로푸란/n-헵탄(25/75 w/w%)으로 세척한 후 50℃에서 건조하였다. 생성물의 특성분석은 MS m/z 419/2를 나타냈으며, 원소 분석 결과는 표 14에 나와 있다.

	C (%)	H (%)	N (%)
이론값	74.62	6.50	6.69
측정값	74.45	6.68	6.63
차이의 절대값	0.17	0.18	0.06

[0347]

[0348]

실시예 3 및 4의 샘플에 대한 HPLC를 표 15에 나타난 바와 같이 수행하였다.

기기	Agilent 1260		
소프트웨어	Agilent OpenLAB v2.0		
컬럼	Zorbax SB-C18, 150 x 4.6 mm, 5 µm 또는 등가물		
과장	250 nm		
유량	1.0 mL/분		
컬럼 온도	30°C		
주입 부피	20 µL		
분석 시간	35 분		
이동상	A: 0.01 V% TFA 수성 B: 0.01 V% TFA CH <sub>3</sub> CN		
구배	시간	A	B
	초기	90%	10%
	25 분	30%	70%
	28 분	30%	70%
	28.1 분	90%	10%
	35 분	90%	10%

[0349]

[0350]

표 16의 결과는 청구된 방법이 화학적으로 매우 순수한 아티카프란트의 샘플을 제공함을 보여준다.

설명	15.2
실시예 3 아티카프란트	99.31
실시예 4 아티카프란트	99.82

[0351]

[0352]

화합물 5에 대한 특성분석을 수행하였으며 그 결과는 표 17에 나타나 있다.

XRPD	결정질
HPLC 순도	99.3%
DSC	<ul style="list-style-type: none"> <li>내부 121.0°C, 75 J/g.</li> <li>분해가 관찰되지 않음.</li> </ul>
TGA	<ul style="list-style-type: none"> <li>분해 전에는 체중 감소가 관찰되지 않음.</li> <li>분해 시작 약 250°C</li> </ul>
GVS	<ul style="list-style-type: none"> <li>90% RH에서 최대 0.4% 흡수</li> <li>히스테리시스가 관찰되지 않음</li> <li>GVS 후 XRPD가 변경되지 않음</li> </ul>

[0353]

[0354]

XRPD에 의해 아티카프란트의 형태 III이 결정질인 것으로 밝혀졌다. <sup>1</sup>H NMR은 잔류 에틸 아세테이트의 존재와 함께 해당 물질이 제안된 구조와 일치한다는 것을 보여주었다. 이온 크로마토그래피 결과, 양이온/음이온이 존재하지 않는 것으로 나타났고, HPLC 결과 순도가 99.8%로 나타났다. DSC(10°C/분으로 20°C에서 131°C까지 가열)는 121°C에서 피크 온도를 나타냈다. 도 3 참조.

[0355] R-아티카프란트, 불순물, 잔류 용매, 잔분 및 물의 수준을 결정했다. 표 18 참조.

[표 18] 배치 분석						
테스트 매개변수	허용 기준	배치(batch)				
		1	2	3	4	5
분석(% w/w)	건조 기준으로 97.0-103.0%	98.4	100.1	100.1	100.1	100.0
(R)- 거울상이성질 체 키랄 불순물(면적%)	NMT 1.5%	0.2	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
크로마토그래피 순도(% w/w) <sup>b</sup>						
불순물 1	NMT 0.20%	0.20	0.05	<0.05	<0.05	<0.05
불특정 불순물	NMT 0.10%	RRT 1.11- 1.13: 0.16 RRT 1.25- 1.31: 0.08	0.05	RRT 0.92: 0.05	RRT 1.41: 0.09	RRT 1.41: 0.09
총 불순물	NMT 2.0%	0.44	0.19	0.05	0.09	0.09
잔류 용매(%)						
n-헵탄	NMT 5000 ppm	NT	<503	<503	824	740
에틸 아세테이트	NMT 5000 ppm	NT	1072	1167	<505	<505
에탄올	NMT 5000 ppm	0.03 <sup>c</sup>	<501	ND	<501	<501
2-메틸- 테트라히드로 푸란	NMT 5000 ppm	NT	<54	<54	1145	1063
강열 잔분(Residue on Ignition)	NMT 0.3%	NT	0.0	0.0	0.0	0.0
물	NMT 1.0% w/w	NT	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1

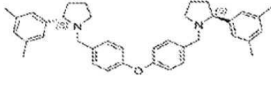
[0356]

[표 18] 배치 분석							
테스트 매개변수	허용 기준	배치					
		6	7	8	9	10	11
분석(% w/w)	건조 기준으로 97.0-103.0%	100.1	100.1	100.2	100.0	100.2	100.0
(R)- 거울상이성질 체 키랄 불순물(면적%)	NMT 1.5%	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
크로마토그래피 순도(% w/w) <sup>b</sup>							
불순물 1	NMT 0.20%	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
불특정 불순물	NMT 0.10%	RRT 1.41: 0.09	RRT 1.41: 0.09	RRT 1.20: 0.06	<0.05	<0.05	RRT 1.41: 0.10
총 불순물	NMT 2.0%	0.09	0.09	0.06	<0.05	<0.05	0.10
잔류 용매(%)							
n-헵탄	NMT 5000 ppm	700	825	<503	<503	<503	538
에틸 아세테이트	NMT 5000 ppm	<505	<505	<505	<505	<505	<505
에탄올	NMT 5000 ppm	<501	<501	<501	<501	<501	<501
2-메틸- 테트라히드로 푸란	NMT 5000 ppm	1069	1147	674	643	642	940
19 강열 잔분	NMT 0.3%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
물	NMT 1.0% w/w	<0.1	<0.1	0.0	<0.1	<0.1	<0.1

[0357]

[0358] 약물 물질의 불순물을 확인하였다. 독성학적 배치를 제외하고 0.05%의 보고 임계값 이상인 불순물은 5가지(불순물 1, RRT 1.12, RRT 1.20, RRT 1.41 및 RRT 0.92)가 있다. 불순물 1은 SM 1.1에 따라 제조된 것으로 식별 임계값 0.10% 초과로 관찰된 유일한 불순물이었다.

[0359] 불순물 1의 구조는 표 19에 나타나 있으며, 고분해능 질량 분석법(HRMS)과 NMR을 통해 결정하였다.

[표 19]			
불순물 RRT <sup>a</sup>	불순물	불순물 구조	클래스 <sup>b</sup>
1.15-1.18	불순물 1		클래스 5
<sup>a</sup> RRT= 상대적 보유 시간; <sup>b</sup> ICH M7 가이드라인 참조: 문헌[Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk., Adopted: 25 September 2014; Published in the Federal Register. 28 May 2015, Vol. 80, No 102, p. 30465].			

[0360]

[0361] 요약하면, 무기 불순물의 수준, 즉 강열 잔분/황산회의 수준은 지속적으로 0.3% 이하이다. 또한, 잔류 용매의 수준은 지속적으로 ICH Q3C 한도 미만이고, 물의 수준은 지속적으로 NMT 1.0%의 사양 한도 미만이다.

[0362] **실시예 5**

[0363] 이는 SSRI/SNRI 치료에 불충분 반응을 보이는 MDD 환자에서의 다기관, 위약 대조, 무작위, 이중 맹검 연구였다. 아티카프란트는 보조 요법으로 평가되었다; 따라서, 적격 대상체는 연구 전반에 걸쳐 변화 없이 SSRI/SNRI 치료를 유지했다. 모집된 대상체의 적어도 50%는 무쾌감증이어야 했다(SHAPS 총점  $\geq 20$ 으로 측정).

[0364] **A. 목적**

[0365] 1차 목적은 위약 도입 기간 동안 비반응자의 MADRS 상의 기준선으로부터의 변화에 의해 평가되는 우울증 증상 감소 측면에서 SSRI/SNRI 치료에 부분적으로 반응하는 MDD 환자에게 보조 치료로 투여했을 때 위약과 비교하여 아티카프란트의 효능을 평가하는 것이었다.

[0366] 2차 목적은 다음과 같다:

[0367] i. 위약 도입 기간 동안 반응자와 무반응자 모두에서 MADRS 상의 기준선으로부터의 변화에 의해 평가되는 우울증 증상 감소 측면에서 SSRI/SNRI 치료에 부분적으로 반응하는 MDD 환자에게 보조 치료로 투여했을 때 위약과 비교하여 아티카프란트의 효능을 평가하는 것.

[0368] ii. SSRI 또는 SNRI와 조합하여 MDD 환자에서 보조 아티카프란트 치료의 전반적인 안전성과 내약성을 조사하는 것.

[0369] iii. SHAPS에 의해 평가된 우울증 관련 무쾌감증에 대한 아티카프란트 대 위약의 효과를 조사하는 것.

[0370] iv. 임상적 전반적 인상-중증도(CGI-S)를 이용하여 우울증 증상에 대한 아티카프란트의 효과를 조사하는 것, 환자는 주요 우울 장애 척도(SMDDS) 증상과 치료 경험 자가 평가(SATE)를 보고했다.

[0371] v. HAM-A를 사용하여 불안 증상에 대한 아티카프란트의 효과를 조사하고 HAM-A<sub>6</sub> 하위 척도를 사용하여 불안의 핵심 증상에 대해 조사하는 것.

[0372] vi. MDD 대상체에서 아티카프란트의 혈장 PK를 평가하고 효능 및 안전성 매개변수와의 관계를 탐색하는 것.

[0373] 2차 탐색 목적은 다음을 포함한다:

[0374] i. CPFQ를 사용하여 인지 및 실행 기능 양태에 대한 아티카프란트의 효과를 탐색하는 것.

[0375] ii. 기분 관련 바이오마커(성장 인자, HPA 축 마커, 면역계 활성화, 대사 마커를 포함하나 이에 제한되지 않음)와 아티카프란트의 임상 반응, 무반응 또는 안전성 및 내약성 매개변수와 관련될 수 있는 유전적/후생적 변이를 탐색하는 것.

[0376] **B. 연구 설계**

[0377] 각 대상체에 대해 연구는 최대 5주간의 스크리닝 단계와 11주 동안 지속되는 이중 맹검 치료 단계의 두 단계로 이루어졌다. 도 4 참조.

[0378] 허용된 SSRI/SNRI로 치료를 시작했고 이 치료에 대해 불충분하거나 부분적인 반응만 보인 MDD가 있는 대상체를 스크리닝했다. 평가는 MINI, 항우울제 치료 이력 설문지(TRQ) 및 MADRS를 포함한다.

[0379] 치료 단계는 3개 기간으로 이루어졌다. 위약 도입 기간은 비밀로 유지하고, 그 후 대상체는 이중 맹검 치료 기간에 들어갔고, 10 mg 아티카프란트(5 mg 캡슐 2개)를 투여할지, 위약을 6주 동안 지속할지를 무작위로 배정하였다. 각 캡슐은 경질 젤라틴 캡슐에 아티카프란트(5 mg), 미세결정질 셀룰로스(94.95 mg), 마그네슘 스테아레이트(0.05 mg)를 함유하였다. 치료기간을 마치고 철회 기간에 들어간 대상체는 남은 치료 기간 동안 위약을 투여받았다. 각 대상체의 총 지속기간은 대략 16주였다. 스크리닝을 포함하여 11회의 예정된 방문이 있었다. 전체 흐름도는 도 4에 도시되어 있다.

[0380] 포함 및 제외 기준에 따른 적격성을 확인하기 위해 1일차 전 35일 내지 2일 이내에 대상체를 스크리닝했다. MADRS의 구조화된 인터뷰 가이드를 사용하여 우울증 증상을 평가하였다.

[0381] 이중 맹검 치료 단계

[0382] 이중 맹검 치료 단계의 지속기간은 3개 기간으로 나누어진 11주였다. 대상체는 1일차 방문 완료 후 약물을 투여받았다. 제1 용량은 2일차에 집에서 복용했다. 모든 약물은 절식 상태에서 복용했다. 방문 3, 4, 및 5에서, 대상체는 위약 도입 기간 동안 맹검 대상으로 다시 무작위화되었다. 이중 맹검 단계 동안 대상체는 1 내지 2주마다 외래 방문을 위해 센터를 방문했다. 표 20 참조.

**[표 20] 시간 및 이벤트 일정(IES)**

단계 방문 번호	스크리닝										b11 또는 EW
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
주(말) 일차	-5 내지 0	0	1	2	3	4	6	7	8	9	11
	-3.5 내지 -2	1	8	15	22	29	43	50	57	64	78
*이중 맹검 치료 단계											
안전성 평가											
신체 및 신경학적 검사	X	X				X					X
ASEX		X			X	X	X			X	X
KSS		X			X	X	X			X	X
C-SSRS에 의한 자살경향	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
투약											
무작위화		X	X	X	X						
신규 약물 공급		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
경구 복용 약물 <sup>d</sup>						2일차부터 78일차까지*					
복용 후 식사		X <sup>i</sup>	X <sup>i</sup>	X <sup>i</sup>	X <sup>i</sup>	X <sup>i</sup>	X <sup>i</sup>	X <sup>i</sup>	X <sup>i</sup>	X <sup>i</sup>	X <sup>i</sup>
입상 평가											
구조화된 인터뷰 가이드	X <sup>j</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MADRS		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
구조화된 인터뷰 가이드		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SIGH-A											
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 <sup>k</sup>						집에 있는 동안 일주일에 1회					
진행 중인 대상체 검토											
대상체 참여 평가 <sup>k</sup>	X					집에 있을 때 최대 3회					
이상 반응						연속					
병용 약물						연속					

EW = 조기 철회; a. 방문은 예정일의 ±3 일 이내에 실시해야 한다(이전 방문이 아닌 방문 2 기준). b. 대상체가 이중 맹검 치료 단계가 종료되기 전에 치료를 중단하는 경우, EW 방문을 완료해야 한다. d. 집에서: 절식 상태에서. 진료소 방문일: 이전 방문 시 분배된 블리스터를 사용한다. 투여 전 평가를 완료한 후 절식 상태에서. e. 방문 11 이 최대 3 일 이후로 계획된 경우 약물 치료를 계속한다. j. 스크리닝 시 MADRS 평가와 방문 2 사이에 2 주 이상이 경과한 경우, 제 1 스크리닝 방문 동안 및 방문 2 로부터 최대 4 일 전까지 전화로. k. 대상체의 스마트폰에서 Q1.6-app 을 사용. l. 현장에서 약물 복용 후 아침, 점심 또는 저녁.

[0383] 도입 기간: 임상 현장/단위에서 기본 검사 방문을 성공적으로 완료한 대상체는 도입 기간 전체 동안 위약을 투여받았다.

[0385] 치료 기간: 도입 기간의 종료 시 위약 도입 반응자와 위약 도입 비반응자 모두 무작위화되어 6주 동안 위약 또는 10 mg 아티카프란트를 1:1의 비율로 투여받았다. 대상체는 각 대상체에 대한 무작위화, 반응 기준 및 약물 치료 할당의 정확한 시기에 대해 알지 못했다.

[0386] 철회 기간: 11주차 종료 이전에 이중 맹검 치료 기간을 완료한 대상체는 철회 기간에 들어가 남은 치료 기간 동안 위약을 투여받았다.

[0387] C. 용량 및 투여

- [0388] 아티카프란트는 5 mg 캡슐로 공급되었다. 위약은 일치하는 캡슐로 공급되었다. 모든 대상체는 2 캡슐을 QD로 복용했다. 캡슐은 약간의 물과 함께 절식 상태(투여 전 적어도 4시간 동안 절식)에서 2일차 내지 78일차 동안 매일 복용되었다. 약물은 아침 식사 전에 복용했다. 대상체가 아침 식사 전에 약을 복용하는 것을 잊어버린 경우, 다음 식사 전, 늦어도 같은 날 저녁에 복용했다. 대상체가 저녁 식사 이후에 기억이 난 경우에는 그날의 복용량을 생략하고 다음날 아침 식사 전에 복용했다.
- [0389] 최대 3일 후까지 방문 11이 계획되었을 때, 대상체는 방문 11까지 약물을 계속 복용했다.
- [0390] 캡슐은 씹거나 쪼개거나 녹이거나 분쇄하지 않고, 통째로 삼켰다. 약을 복용한 후 대상체는 적어도 30분 동안 먹거나 마시지 않았다.
- [0391] 제1 용량은 이중 맹검 단계 2일차에 절식 상태에서 복용했다. 약물의 용량은 다음과 같았다:
- [0392] • 10 mg 아티카프란트: 5 mg 아티카프란트 캡슐 2개
- [0393] • 위약: 위약 캡슐 2개.
- [0394] 안전성 데이터에 대한 맹검 검토 결과에 기초하여 필요에 따라 약물 용량을 5 mg QD로 조정했다. 용량 감소가 결정된 경우 이는 새로운 대상체에게만 적용되었으며 약물의 용량은 다음과 같았다:
- [0395] • 5 mg 아티카프란트: 5 mg 아티카프란트 캡슐 1개
- [0396] • 위약: 위약 캡슐 1개.
- [0397] 본원에서 사용되는 강화된 ITT 분석 세트(eITT)는 치료 기간에 무작위화되었고 치료 기간 동안 연구 약물을 1회 이상 투여받았고 치료 기간 동안 적어도 1회의 기준선 후 MADRS 평가(post-baseline MADRS assessment)를 받은 모든 등록된 도입 위약 비반응자로 정의된다. 유사하게, 전체 ITT 분석 세트(fITT)는 치료 기간에 무작위화되었고 치료 기간에 연구 약물을 1회 이상 투여받았고 치료 기간 동안 적어도 1회의 MADRS의 치료 후 기준선 평가를 받은 모든 등록된 대상체로 정의된다.
- [0398] **D. 임상 평가**
- [0399] (i) 우울증: 몽고메리-아스버그 우울증 평가 척도(MADRS), 임상적 전반적 인상 - 중증도(CGI-S), 주요 우울 장애 척도의 증상(SMDDS), 및 치료 경험 자가 평가(SATE)
- [0400] (ii) 무쾌감증: 스페이스 해밀턴 즐거움 척도(SHAPS)
- [0401] (iii) 불안: 해밀턴 불안 척도(SIGH-A) 및 HAM-A6에 대한 구조화된 인터뷰 가이드
- [0402] (iv) 인지에 대한 영향: 인지 및 신체 기능 설문지(CPFQ)
- [0403] (v) 안전성 평가
- [0404] 신체 및 신경학적 검사, 활력 징후, 12-유도 ECG, 임상 화학, 혈액학 및 소변검사를 포함한 표준 안전성 평가가 수행되었다. 이전 연구의 GI 증상 관찰을 기반으로 PGI, PGII, G17 및 Hp IgG를 포함한 패널이 위 점막 상태를 시험하기 위해 임상 시험실 시험 패널에 추가되었다.
- [0405] (vi) 자살 관념: C-SSRS
- [0406] (vii) 탐색적: CPFQ
- [0407] (viii) 중추 진정 효과: 카롤린스카 졸음 척도
- [0408] (ix) 성적 기능장애: ASEX
- [0409] **E. 환자 집단**
- [0410] 184명의 대상체 중 169명이 치료 기간에 무작위화되어 안전 모집단에 포함되었으며, 166명의 대상체는 전체 ITT 집단으로 고려되었다. 전체 ITT 집단의 166명 대상체 중 121명(73%)은 도입 위약 비반응자(강화된 ITT 집단)였으며 나머지 45명(27%)은 도입 위약 반응자였다. 강화된 인구 집단의 121명 대상체 중 112명(92.6%)이 백인이었고 84명(69.4%)이 여성이었다. 평균 연령은 41.6세였으며, 19세 내지 64세 범위였다. 모든 대상체는 치료 기준선에서의 무쾌감증(SHAPS 총점  $\geq 20$ 으로 정의됨)을 갖고 있었다. 높은 무쾌감증 수준(SHAPS 총점  $\geq 38$ 로

정의됨)이 43.8%의 대상체에서 관찰되었다. 일반적으로, 치료군은 기준선 특성에 대해 유사하였다. eITT 및 안전성 분석을 위한 대상체 인구통계는 표 21 및 표 22에 제공되어 있다.

**[표 21] 인구 통계 및 기준선 특성의 요약; 전체 안전성 분석**

	위약 (N=84)	아티카프란트 10 mg (N=85)	총계 (N=169)
<b>연령(세)</b>			
N	84	85	169
평균(SD)	42.1 (12.54)	43.0 (12.81)	42.6 (12.65)
중위값	43.5	43.0	43.0
범위	(19; 64)	(21; 64)	(19; 64)
<b>성별</b>			
N	84	85	169
여성	62 (73.8%)	60 (70.6%)	122 (72.2%)
남성	22 (26.2%)	25 (29.4%)	47 (27.8%)
<b>인종</b>			
N	84	85	169
아메리칸 인디언 또는 알래스카 원주민	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
아시아인	2 (2.4%)	2 (2.4%)	4 (2.4%)
흑인 또는 아프리카계 미국인	2 (2.4%)	5 (5.9%)	7 (4.1%)
백인	79 (94.0%)	78 (91.8%)	157 (92.9%)
<b>인종</b>			
N	84	85	169
히스패닉계 또는 라틴계	10 (11.9%)	13 (15.3%)	23 (13.6%)
비-히스패닉계 또는 비-라틴계	74 (88.1%)	72 (84.7%)	146 (86.4%)
<b>국가</b>			
N	84	85	169
독일	4 (4.8%)	5 (5.9%)	9 (5.3%)
몰도바	15 (17.9%)	14 (16.5%)	29 (17.2%)
러시아	25 (29.8%)	21 (24.7%)	46 (27.2%)
우크라이나	9 (10.7%)	7 (8.2%)	16 (9.5%)
영국	10 (11.9%)	15 (17.6%)	25 (14.8%)
미국	21 (25.0%)	23 (27.1%)	44 (26.0%)
<b>기준선 신장(cm)</b>			
N	84	85	169
평균(SD)	167.4 (7.91)	168.2 (8.64)	167.8 (8.27)
중위값	167.5	167.6	167.6
범위	(150; 183)	(152; 195)	(150; 195)
<b>기준선 체중(kg)</b>			
N	84	85	169
평균(SD)	76.2 (14.73)	78.7 (15.23)	77.4 (14.99)
중위값	75.3	78.9	77.1
범위	(47; 116)	(42; 119)	(42; 119)
<b>기준선 BMI(kg/m<sup>2</sup>)</b>			
N	84	85	169
평균(SD)	27.2 (4.92)	27.7 (4.56)	27.5 (4.73)
중위값	26.6	28.1	27.6
범위	(19; 35)	(18; 35)	(18; 35)
<b>기준에서의 무폐감증의 존재</b>			
N	84	85	169
없음	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
있음	84 (100.0%)	84 (98.8%)	168 (99.4%)
<b>도입 반응 상태</b>			
N	84	85	169
없음	62 (73.8%)	62 (72.9%)	124 (73.4%)
있음	22 (26.2%)	23 (27.1%)	45 (26.6%)

[0411]

[표 22] 인구 통계 및 기준선 특성의 요약; eITT

	위약 (N=61)	아티카프란트 10 mg (N=60)	총계 (N=121)
<b>연령(세)</b>			
N	61	60	121
평균(SD)	41.6 (12.34)	41.6 (12.78)	41.6 (12.51)
중위값	43.0	40.5	42.0
범위	(19; 64)	(21; 64)	(19; 64)
<b>성별</b>			
N	61	60	121
여성	42 (68.9%)	42 (70.0%)	84 (69.4%)
남성	19 (31.1%)	18 (30.0%)	37 (30.6%)
<b>인종</b>			
N	61	60	121
아메리칸 인디언 또는 알래스카 원주민	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)
아시아인	2 (3.3%)	1 (1.7%)	3 (2.5%)
흑인 또는 아프리카계 미국인	2 (3.3%)	3 (5.0%)	5 (4.1%)
백인	56 (91.8%)	56 (93.3%)	112 (92.6%)
<b>인종</b>			
N	61	60	121
히스패닉계 또는 라틴계	3 (4.9%)	7 (11.7%)	10 (8.3%)
비-히스패닉계 또는 비-라틴계	58 (95.1%)	53 (88.3%)	111 (91.7%)
<b>국가</b>			
N	61	60	121
독일	4 (6.6%)	4 (6.7%)	8 (6.6%)
폴도바	15 (24.6%)	14 (23.3%)	29 (24.0%)
러시아	19 (31.1%)	18 (30.0%)	37 (30.6%)
우크라이나	7 (11.5%)	5 (8.3%)	12 (9.9%)
영국	6 (9.8%)	10 (16.7%)	16 (13.2%)
미국	10 (16.4%)	9 (15.0%)	19 (15.7%)
<b>기준선 신장(cm)</b>			
N	61	60	121
평균(SD)	168.1 (8.19)	167.3 (8.10)	167.7 (8.13)
중위값	168.0	166.3	167.0
범위	(151; 183)	(152; 186)	(151; 186)
<b>기준선 체중(kg)</b>			
N	61	60	121
평균(SD)	74.7 (14.19)	76.8 (15.12)	75.7 (14.63)
중위값	74.2	77.1	75.6
범위	(47; 116)	(42; 119)	(42; 119)
<b>기준선 BMI(kg/m<sup>2</sup>)</b>			
N	61	60	121
평균(SD)	26.4 (4.67)	27.3 (4.36)	26.9 (4.52)
중위값	25.7	27.8	26.7
범위	(19; 35)	(18; 35)	(18; 35)
<b>기준에서의 무쾌감증의 존재</b>			
N	61	60	121
없음	0	0	0
있음	61 (100.0%)	60 (100.0%)	121 (100.0%)
<b>도입 반응 상태</b>			
N	61	60	121
없음	61 (100.0%)	60 (100.0%)	121 (100.0%)
있음	0	0	0

[0412]

[0413] **E. 효능 평가**

[0414] 도입 기간의 종료 시 대상체의 반응 상태는 도입 기준선에 비해 MADRS의 감소를 기반으로 하는 이중 맹검 반응 기준에 따라 평가되었다. 도입 위약 반응자와 도입 위약 비반응자 둘 모두는 치료 기간 동안 아티카프란트 또는 위약에 1:1의 비율로 무작위로 배정되었다. 무작위화는 도입 반응 상태(비반응자: 도입 기간의 종료 시 MADRS 총점이 기준선에서 <30% 감소 vs 반응자: 도입 기간의 종료 시 기준선에서 ≥30% 감소) 및 무쾌감증의 존재/부재(존재는 SHAPS 총점 ≥ 20으로 정의됨)에 따라 계층화되었다.

[0415] 치료 지속기간: 연구는 최대 5주의 스크리닝 단계와 11주의 이중 맹검 치료 단계의 두 기간으로 이루어졌다. 시험의 이중 맹검 치료 단계는 3개 기간으로 이루어졌다. 제1 기간은 3주간의 위약 도입이었고, 그 후 대상체는 무작위로 아티카프란트에 배정되거나 위약을 6주 동안 지속하는 치료 기간에 들어갔다. 치료 기간을 성공적으로 마친 대상체는 2주간의 철회 기간, 즉 기간 3 동안 위약을 투여받았다. 각 대상체의 총 지속기간은 대략 16주였다.

[0416] 효능에 대한 1차 분석 세트: 효능 분석은 치료 기간에 무작위화되고, 적어도 1회 용량의 약물을 투여받고, 치료 기간 동안 적어도 1회의 기준선 후 MADRS 평가를 받은 모든 등록된 도입 위약 비반응자로 정의된 eITT 세트를 기반으로 한다. 1차 분석 세트는 모든 효능 평가변수에 사용된다.

[0417] 효능에 대한 2차 분석 세트: 2차 분석 세트는 치료 기간에 무작위화되고, 적어도 1회 용량의 약물을 투여받고, 치료 기간 동안 적어도 1회의 기준선 후 MADRS 평가를 받은 모든 등록된 대상체로 정의된 fITT 세트이다. 2차 분석 세트는 일반 집단에서의 효과를 조사하기 위해 모든 효능 평가변수에 사용되며, 이는 개발 프로그램에서 후속 연구를 설계하는 데 유용할 수 있다.

[0418] 안전성에 대한 분석 세트: 안전성 분석은 치료 기간 동안 적어도 1회 용량의 약물을 투여받은 등록된 모든 대상체로 정의된 전체 안전성 분석 세트를 기반으로 한다.

[0419] 효능 평가변수는 eITT와 fITT 둘 모두에 대해 제시되었다.

[0420] 유의 수준: 1차 효능 평가변수 분석은 0.20의 유의 수준(일측)에서 수행되었다. 2차 효능 평가변수 분석은 0.20의 유의 수준(양측)에서 수행되었다. 다중 비교에 대한 조정은 수행되지 않았다.

[0421] F. 결과

[0422] (i) 1차 평가변수: 위약 도입 기간 동안 비반응자의 치료 6주차 MADRS 총점에 대한 치료 기준선으로부터의 변화

[0423] 강화된 ITT 분석 세트

[0424] 치료 기준선에서 평균(SD) MADRS 총점은 29.0(4.61)으로 19 내지 41 범위였다. 도 5 참조. 치료 6주차 MADRS 총점의 치료 기준선으로부터의 평균 변화(SD)는 아티카프란트의 경우 -10.2(8.44)였고 위약의 경우 -8.2(8.53)였다. 관찰된 효과 크기는 0.23이었다. 표 23 내지 표 25 및 도 8 참조.

[표 23] 도입 및 치료 기간 시작 시 기준선 정신의학 평가 척도의 요약; eITT 분석 세트

	MADRS 총점			SHAPS 총점		
	N	평균 (SD)	증위값 (범위)	N	평균 (SD)	증위값 (범위)
도입 기준선						
위약	61	33.4 (4.25)	34.0 (26; 42)	61	38.0 (6.28)	38.0 (22; 55)
아티카프란트	60	32.5 (4.18)	32.0 (25; 45)	60	38.3 (5.66)	38.0 (21; 53)
총계	121	32.9 (4.22)	33.0 (25; 45)	121	38.1 (5.96)	38.0 (21; 55)
치료 기준선						
위약	61	29.2 (5.47)	29.0 (19; 41)	61	36.8 (5.75)	37.0 (23; 50)
아티카프란트	60	28.7 (3.58)	28.5 (21; 36)	60	36.4 (5.16)	36.5 (20; 49)
총계	121	29.0 (4.61)	29.0 (19; 41)	121	36.6 (5.45)	37.0 (20; 50)

[표 24] MADRS 총점: 치료 기간 동안 위약에 대한 평균 변화; eITT 분석 세트

분석 방법	N	기준선으로부터의 평균 변화 (SD)	위약에 대한 평균 변화 (SD 풀링)	위약에 대한 평균 변화에 대한 90% CI	효과 크기
치료 1주차					
위약	61	-2.2 (3.73)			
아티카프란트	60	-3.3 (5.21)	-1.1 (4.52)	[-2.4,0.3]	-0.24
치료 3주차					
위약	59	-4.3 (5.99)			
아티카프란트	59	-5.7 (6.38)	-1.4 (6.18)	[-3.3,0.5]	-0.22
치료 4주차					
위약	60	-6.4 (6.66)			
아티카프란트	57	-7.3 (7.35)	-0.9 (7.00)	[-3.1,1.2]	-0.14
치료 5주차					
위약	60	-7.4 (7.15)			
아티카프란트	55	-8.4 (7.36)	-1.1 (7.25)	[-3.3,1.2]	-0.14
치료 6주차					
위약	59	-8.2 (8.53)			
아티카프란트	59	-10.2 (8.44)	-2.0 (8.49)	[-4.6,0.6]	-0.23

기준선으로부터의 음의 변화는 개선을 나타낸다. 위약에 대한 음의 변화는 유리한 아티카프란트 효과를 나타낸다. 음의 효과 크기는 아티카프란트를 지지한다; 양의 효과 크기는 위약을 지지한다.

[0425]

[표 25] MADRS 총점: MMRM 결과 - 추정된 LS 평균 및 위약 대비 비교; eITT 분석 세트

분석 방문 치료	N	평균(S D)	평균(SD )	LS평균(S E)	LS평균 차이(SE) / 치료 위약	차이에 대한 60% 신뢰 구간	p-값 <sup>a</sup>
<b>치료 1주차</b>							
위약	61	26.9 (6.77)	-2.2 (3.73)	-2.0 (0.92)			
아티카프란트	60	25.4 (5.93)	-3.3 (5.21)	-3.2 (0.93)	-1.2 (1.24)	[-2.28,-0.19]	0.1604
<b>치료 3주차</b>							
위약	59	24.8 (8.25)	-4.3 (5.99)	-4.2 (0.92)			
아티카프란트	59	23.1 (6.58)	-5.7 (6.38)	-5.6 (0.93)	-1.5 (1.25)	[-2.55,-0.44]	0.1159
<b>치료 4주차</b>							
위약	60	22.7 (9.10)	-6.4 (6.66)	-6.2 (0.92)			
아티카프란트	57	21.5 (7.49)	-7.3 (7.35)	-7.3 (0.93)	-1.1 (1.25)	[-2.19,-0.09]	0.1811
<b>치료 5주차</b>							
위약	60	21.7 (9.54)	-7.4 (7.15)	-7.2 (0.92)			
아티카프란트	55	20.5 (7.44)	-8.4 (7.36)	-8.7 (0.94)	-1.5 (1.25)	[-2.60,-0.48]	0.1103
<b>치료 6주차</b>							
위약	59	20.9 (10.54)	-8.2 (8.53)	-8.0 (0.92)			
아티카프란트	59	18.6 (8.14)	-10.2 (8.44)	-10.1 (0.93)	-2.1 (1.25)	[-3.20,-1.09]	0.0443

<sup>a</sup> 대상체를 무작위 효과로서; 국가, 치료, 시간 및 치료 시간별 상호작용을 인자로서; 그리고 기준선 MADRS 총점을 연속 공변량으로서 갖는 MMRM 모델에 의한 처리들 간에 차이가 없는가에 대한 일측 검정. AR(1) 분산-공분산 행렬이 사용되었다

[0426]

[0427]

대상체를 무작위 효과로서; 국가, 치료, 시간 및 치료 시간별 상호작용을 인자로서; 그리고 기준선 MADRS 총점을 연속 공변량으로서 갖는 MMRM 모델의 결과를 기반으로 하여, 일측 0.20 유의 수준에서 아티카프란트 대 위약에 대해 유의미한 양성 효능 신호가 검출되었다. 치료 6주차에 아티카프란트와 위약 간의 추정 LS 평균 차이는 -2.1이었으며 80% 일측 CI 상한은 -1.09였다. 해당 p-값은 0.044였다. 치료 효과는 eITT 집단보다 fITT에서 더 컸다: -3.1, 80% 일측 CI 상한은 -2.2(p = 0.002)였다. 효과 크기는 각각 0.36 및 0.23이었다. 도 2 및 도 3 참조.

[0428]

전체 ITT 분석 세트

[0429]

치료 기준선에서 평균(SD) 기준선 MADRS 총점은 25.3(7.86)으로 0 내지 41 범위였다. 도 10a 및 도 10b 참조. fITT에 대한 치료 6주차 MADRS 총점의 치료 기준선으로부터의 평균 변화는 eITT에 비해 작았다: 아티카프란트의 경우 -9.7(8.02) 및 위약의 경우 -6.6(8.57). 관찰된 효과 크기는 0.36이었다. 이러한 결과는 6주차에 가장 큰 차이를 보인 효과 지속성으로 위약에 비해 통계적으로 우월함을 보여준다. 표 26 참조.

[표 26] 도입 및 치료 기간 시작 시 기준선 정신의학 평가 척도의 요약; ITT 분석 세트

	MADRS 총점			SHAPS 총점		
	N	평균 (SD)	중위값 (범위)	N	평균 (SD)	중위값 (범위)
			도입 기준선			
위약	83	32.8 (4.25)	33.0 (26; 42)	83	37.8 (6.01)	38.0 (22; 55)
아티카프란트	83	32.4 (4.27)	32.0 (21; 45)	83	37.3 (6.23)	38.0 (14; 53)
총계	166	32.6 (4.25)	32.0 (21; 45)	166	37.6 (6.11)	38.0 (14; 55)
			치료 기준선			
위약	83	25.7 (7.73)	26.0 (10; 41)	83	36.3 (5.44)	36.0 (23; 50)
아티카프란트	83	24.8 (8.02)	27.0 (0; 36)	83	35.0 (5.85)	36.0 (14; 49)
총계	166	25.3 (7.86)	26.5 (0; 41)	166	35.6 (5.67)	36.0 (14; 50)

[0430]

[0431]

fITT 집단에서 아티카프란트 대 위약의 유의미한 효과도 발견되었다. 치료 6주차에 아티카프란트와 위약 간의 추정 LS 평균 차이는 -3.1이었으며 80% 일측 CI 상한은 -2.21였다. 해당 p-값은 0.002였다. 표 27 및 표 28 및 도 6 참조.

[표 27] MADRS 총점: MMRM 결과 - 추정된 LS 평균 및 위약 대비 비교; fITT 분석 세트  
기준선으로부터의 변화

분석 방문 치료	N	평균(SD)	평균(SD)	LS평균 (SE)	LS평균 차이(SE) / 치료 위약	차이에 대한 60% 신뢰 구간	P-값 <sup>a</sup>
치료 1주차							
위약	83	24.0 (8.12)	-1.8 (4.00)	-1.7 (0.78)			
아티카프란트	83	21.7 (8.78)	-3.1 (4.81)	-3.2 (0.77)	-1.6 (1.03)	[-2.44,-0.70]	0.0653
치료 3주차							
위약	81	22.2 (9.28)	-3.4 (6.50)	-3.4 (0.78)			
아티카프란트	80	20.0 (8.53)	-5.1 (6.74)	-5.2 (0.78)	-1.9 (1.04)	[-2.74,-0.99]	0.0368
치료 4주차							
위약	82	20.8 (9.24)	-4.9 (7.02)	-4.8 (0.78)			
아티카프란트	78	17.9 (9.32)	-7.2 (7.02)	-7.3 (0.78)	-2.5 (1.04)	[-3.34,-1.59]	0.0093
치료 5주차							
위약	82	19.2 (9.89)	-6.4 (7.16)	-6.3 (0.78)			
아티카프란트	76	16.7 (9.47)	-8.3 (7.48)	-8.7 (0.78)	-2.4 (1.05)	[-3.24,-1.47]	0.0125
치료 6주차							
위약	81	19.0 (10.35)	-6.6 (8.57)	-6.5 (0.78)			
아티카프란트	77	15.9 (9.09)	-9.7 (8.02)	-9.6 (0.79)	-3.1 (1.05)	[-3.97,-2.21]	0.0017

<sup>a</sup> 대상체를 무작위 효과로서; 국가, 치료, 시간 및 치료 시간별 상호작용을 인자로서; 그리고 기준선 MADRS 총점을 연속 공변량으로서 갖는, MMRM 모델에 의한 처리들 간에 차이가 없는가에 대한 일측 검정. AR(1) 분산-공분산 행렬이 사용되었다

[0432]

[표 28] MADRS(몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도) 총점: 치료 기간 동안 위약에 대한 평균 변화;

분석 방문 치료	N	fITT 분석 세트		효과 크기
		위약에 대한 평균 변화 (SD 풀링)	위약에 대한 평균 변화에 대한 90% CI	
치료 1주차				
위약	83			
아티카프란트	83	-1.3 (4.43)	[-2.4,-0.2]	-0.29
치료 3주차				
위약	81			
아티카프란트	80	-1.7 (6.62)	[-3.4,0.0]	-0.26
치료 4주차				
위약	82			
아티카프란트	78	-2.3 (7.02)	[-4.1,-0.4]	-0.32
치료 5주차				
위약	82			
아티카프란트	76	-1.9 (7.31)	[-3.9,-0.0]	-0.26
치료 6주차				
위약	81			
아티카프란트	77	-3.0 (8.31)	[-5.2,-0.8]	-0.36

기준선으로부터의 음의 변화는 개선을 나타낸다. 위약에 대한 음의 변화는 유리한 아티카프란트 효과를 나타낸다. 음의 효과 크기는 아티카프란트를 지지한다; 양의 효과 크기는 위약을 지지한다.

[0433]

[0434] 1차 효능 평가에 대한 COVID-19 영향

[0435] 2020년 3월 15일(시험에 참여하는 대부분의 국가에서 COVID-19 봉쇄 예상 날짜) 이전에 수집된 모든 데이터에 대한 1차 분석에서 설명한 것과 동일한 MMRM 모델을 사용하여 보충 분석을 수행하였다. fITT 대상체의 17%와 eITT 집단의 19%는 COVID-19 영향으로 인해 모델에서 제외된 MADRS 평가 중 하나 이상을 받았다. 분석 결과는 eITT 및 fITT 집단 둘 모두에서 1차 효능 분석 결과를 확증했다. LS평균 차이 추정치는 eITT의 경우 -3.0(80% 일측 CI 상한 -1.88)이고 fITT의 경우 -3.4(80% 일측 CI 상한 -2.51)였다.

[0436] (ii) 2차 평가변수

[0437] 치료 기간에 따른 MADRS 관해율

[0438] 치료 6주차에 eITT 집단에서 MADRS 관해(MADRS 총점 ≤10)를 보인 대상체의 백분율은 아티카프란트의 경우

16.9%였고 위약의 경우 16.9%였다. fITT 집단의 치료 6주차 관해율은 아티카프란트의 경우 31.2%였고 위약의 경우 22.2%였다. 두 집단(eITT 및 fITT) 모두에서 카이제곱 검정을 사용하여 치료 6주차에 유의미한 치료 차이가 발견되지 않았다(각각 양측 p=0.999 및 p=0.203). 도 11 및 도 12 참조.

[0439] 치료 기간 동안 MADRS 반응률(적어도 30% 개선)

[0440] eITT 모집단 중 치료 6주차에 MADRS 총점이 30% 이상 개선된 대상체의 백분율은 아티카프란트의 경우 57.6%였고 위약의 경우 45.8%였다. fITT 집단의 치료 6주차 반응률은 아티카프란트의 경우 61.8%였고 위약의 경우 44.4%였다. 두 집단 모두 치료 6주차의 치료 차이는 20% 양측 유의 수준에서 유의미했다(카이-제곱 검정: eITT의 경우 p=0.197 및 fITT의 경우 p=0.029).

[0441] 치료 기간 동안 MADRS 반응률(적어도 50% 개선)

[0442] eITT 모집단 중 치료 6주차에 MADRS 총점이 50% 이상 개선된 대상체의 백분율은 아티카프란트의 경우 35.6%였고 위약의 경우 22.0%였다. fITT 집단의 치료 6주차 반응률은 아티카프란트의 경우 38.2%였고 위약의 경우 23.5%였다. 두 집단 모두 치료 6주차의 치료 차이는 20% 양측 유의 수준에서 유의미했다(카이-제곱 검정: eITT의 경우 p=0.104 및 fITT의 경우 p=0.046). 표 29 및 도 13 내지 도 16 참조.

**[표 29] 위약 도입 기간 동안 반응자와 비반응자 둘 모두에서 치료 6주차의 MADRS 총점에 대한 치료 기준선으로부터의 변화**

평가변수 값	위약	아티카프란트 10 밀리그램(mg)
분석된 대상체 수	81	77
단위: 척도에 따른 점수		
측정 유형: 최소 제공 평균(표준 오류)	-6.5 ± 0.78	-9.6 ± 0.79
P-값		= 0.0017
매개변수 유형		최소 제공 평균 차이
포인트 추정		-3.1
신뢰 구간		
수준		80%
측		일측
하한		-
상한		-2.21
변동성 추정		평균의 표준 오류
분산 값		1.05

[0443]

[0444] 치료 기준선으로부터 치료 6주차까지 SHAPS 총점의 변화

[0445] 강화된 ITT 분석 세트

[0446] eITT 집단에서, 무쾌감증 수준이 높은 대상체의 하위 그룹(기준선 SHAPS 총점 ≥ 38)에서, 치료 6주차에 아티카프란트 위약 간에 무쾌감증 수준이 낮은 대상체(20 ≤ 기준선 SHAPS 총점 <38)보다 더 큰 차이가 관찰되었다. 효과 크기는 각각 0.38 및 0.11이었다.

[0447] 치료 기준선에서 평균(SD) SHAPS 총점은 36.6(5.45)으로 20 내지 50 범위였다. 치료 6주차 SHAPS 총점의 치료 기준선으로부터의 평균 변화(SD)는 아티카프란트의 경우 -4.6(6.23)였고 위약의 경우 -4.2(5.04)였다. 관찰된 효과 크기는 0.07이었다. 표 30 및 도 17 및 도 25 참조.

**[표 30] SHAPS 총점: 치료 기간 동안 위약에 대한 평균 변화; eITT 분석 세트**

분석 방문 치료	N	기준선으로부터의 평균 변화(SD)	위약에 대한 평균 변화(SD 풀링)	위약에 대한 평균 변화에 대한 90% CI	효과 크기
치료 1주차					
위약	61	-1.3 (3.17)			
아티카프란트	60	-1.9 (4.30)	-0.6 (3.77)	[-1.7,0.6]	-0.15
치료 3주차					
위약	59	-2.2 (4.65)			
아티카프란트	59	-3.4 (5.25)	-1.2 (4.96)	[-2.8,0.3]	-0.25
치료 4주차					
위약	60	-3.3 (4.47)			
아티카프란트	57	-4.5 (5.89)	-1.2 (5.21)	[-2.8,0.4]	-0.23
치료 5주차					
위약	60	-3.9 (4.88)			
아티카프란트	56	-4.3 (6.07)	-0.4 (5.49)	[-2.1,1.3]	-0.08
치료 6주차					
위약	59	-4.2 (5.04)			
아티카프란트	59	-4.6 (6.23)	-0.4 (5.66)	[-2.1,1.3]	-0.07

기준선으로부터의 음의 변화는 개선을 나타낸다. 위약에 대한 음의 변화는 유리한 아티카프란트 효과를 나타낸다. 음의 효과 크기는 아티카프란트를 지지한다; 양의 효과 크기는 위약을 지지한다.

[0448]

[0449]

SHAPS 총점의 변화는 MADRS 총점에 사용된 것과 동일한 MMRM 모델을 사용하여 분석되었다. 치료 6주차에 아티카프란트와 위약 사이의 80% 양측 CI의 추정 LS 평균 차이는 -0.7[-1.81, 0.41]이었다. 도 7 및 표 31 및 표 32 및 도 18 참조. 해당 p-값은 0.419였다.

**[표 31] SHAPS 총점: MMRM 결과 - 추정된 LS 평균 및 위약 대비 비교; eITT 분석 세트 기준선으로부터의 변화**

분석 방문 치료	N	평균(SD)	평균(SD)	LS평균(SD)	LS평균 차이(SE)/ 치료 위약	차이에 대한 60% 신뢰 구간	p-값 <sup>a</sup>
치료 1주차							
위약	61	35.5 (6.00)	-1.3 (3.17)	-0.9 (0.63)			
아티카프란트	60	34.5 (5.63)	-1.9 (4.30)	-1.7 (0.64)	-0.8 (0.86)	[-1.90,0.31]	0.3542
치료 3주차							
위약	59	34.9 (6.09)	-2.2 (4.65)	-1.8 (0.64)			
아티카프란트	59	33.0 (6.39)	-3.4 (5.25)	-3.2 (0.64)	-1.4 (0.86)	[-2.53,-0.31]	0.1005
치료 4주차							
위약	60	33.7 (5.89)	-3.3 (4.47)	-2.9 (0.63)			
아티카프란트	57	32.0 (6.24)	-4.5 (5.89)	-4.3 (0.64)	-1.4 (0.86)	[-2.48,-0.26]	0.1131
치료 5주차							
위약	60	33.1 (5.88)	-3.9 (4.88)	-3.5 (0.64)			
아티카프란트	56	32.4 (6.61)	-4.3 (6.07)	-4.0 (0.64)	-0.5 (0.87)	[-1.65,0.57]	0.5332
치료 6주차							
위약	59	32.9 (6.04)	-4.2 (5.04)	-3.7 (0.64)			
아티카프란트	59	31.9 (6.60)	-4.6 (6.23)	-4.4 (0.64)	-0.7 (0.87)	[-1.81,0.41]	0.4188

<sup>a</sup> 대상체를 무작위 효과로서; 국가, 치료, 시간 및 치료 시간별 상호작용을 인자로서; 그리고 기준선 SHAPS 총점을 연속 공변량으로서 갖는 MMRM 모델에 의한 처리들 간 차이가 없는가에 대한 양측 검정. AR(1) 분산-공분산 행렬이 사용되었다.

[0450]

[표 32] SHAPS 총점: MMRM 결과 - 추정된 LS 평균 및 위약 대비 비교; fITT 분석 세트  
기준선으로부터의 변화

분석 방문 치료	N	평균(SD)	평균(SD)	LS평균(SE)	LS평균 차이(SE) / 치료 위약	차이에 대한 60% 신뢰 구간	p-값 <sup>a</sup>
치료 1주차							
위약	83	34.8 (5.86)	-1.5 (3.57)	-1.0 (0.54)			
아티카프란트	83	32.9 (6.09)	-2.0 (4.05)	-1.9 (0.54)	-1.0 (0.72)	[-1.88,-0.02]	0.1888
치료 3주차							
위약	81	34.3 (6.36)	-2.2 (5.11)	-1.7 (0.54)			
아티카프란트	80	31.9 (6.54)	-3.2 (5.07)	-3.1 (0.54)	-1.4 (0.73)	[-2.32,-0.45]	0.0580
치료 4주차							
위약	82	33.4 (5.70)	-3.0 (4.41)	-2.5 (0.54)			
아티카프란트	78	30.8 (6.37)	-4.2 (5.70)	-4.1 (0.55)	-1.6 (0.73)	[-2.51,-0.63]	0.0321
치료 5주차							
위약	82	32.6 (5.63)	-3.8 (4.76)	-3.3 (0.55)			
아티카프란트	77	30.9 (6.76)	-4.3 (5.70)	-4.1 (0.55)	-0.8 (0.73)	[-1.71, 0.17]	0.2912
치료 6주차							
위약	81	32.2 (5.81)	-4.2 (4.98)	-3.7 (0.55)			
아티카프란트	77	30.5 (6.98)	-4.7 (5.91)	-4.5 (0.55)	-0.8 (0.73)	[-1.79, 0.10]	0.2503

<sup>a</sup> 대상체를 무작위 효과로서; 국가, 치료, 시간 및 치료 시간별 상호작용을 인자로서; 그리고 기준선 SHAPS 총점을 연속 공변량으로서 갖는 MMRM 모델에 의한 처리들 간 차이가 없는가에 대한 양측 검정. AR(1) 분산-공분산 행렬이 사용되었다

[0451]

[0452]

치료 6주차에 아티카프란트와 위약 사이의 80% 양측 CI의 추정 LS 평균 차이는 -0.8[-1.79, 0.10]이었다. 해당 p-값은 0.250였다. 도 7 및 도 8 참조.

[0453]

전체 ITT 분석 세트

[0454]

fITT 집단에서도 비슷한 경향이 관찰되었으며 eITT 집단에서 관찰된 것보다 그 차이가 더 컸다. 효과 크기는 각각 0.51 및 0.29이었다. 치료 기준선에서 평균(SD) 기준선 SHAPS 총점은 35.6(5.67)으로 14 내지 50 범위였다. fITT 집단에 대한 치료 6주차 SHAPS 총점의 치료 기준선으로부터의 평균 변화는 eITT의 변화와 유사했다: 아티카프란트의 경우 -4.7(5.91) 및 위약의 경우 -4.2(4.98). 관찰된 효과 크기는 0.08이었다. 표 33 참조.

[표 33] SHAPS 총점: 치료 기간 동안 위약에 대한 평균 변화; fITT 분석 세트

분석 방문 치료	N	기준선으로부터의 평균 변화(SD)	위약에 대한 평균 변화(SD) 풀링	위약에 대한 평균 변화에 대한 90% CI	효과 크기
치료 1주차					
위약	83	-1.5 (3.57)			
아티카프란트	83	-2.0 (4.05)	-0.6 (3.82)	[-1.5,0.4]	-0.15
치료 3주차					
위약	81	-2.2 (5.11)			
아티카프란트	80	-3.2 (5.07)	-1.0 (5.09)	[-2.4,0.3]	-0.20
치료 4주차					
위약	82	-3.0 (4.41)			
아티카프란트	78	-4.2 (5.70)	-1.2 (5.08)	[-2.5,0.1]	-0.23
치료 5주차					
위약	82	-3.8 (4.76)			
아티카프란트	77	-4.3 (5.70)	-0.5 (5.24)	[-1.8,0.9]	-0.09
치료 6주차					
위약	81	-4.2 (4.98)			
아티카프란트	77	-4.7 (5.91)	-0.5 (5.45)	[-1.9,1.0]	-0.08

기준선으로부터의 음의 변화는 개선을 나타낸다. 위약에 대한 음의 변화는 유리한 아티카프란트 효과를 나타낸다. 음의 효과 크기는 아티카프란트를 지지한다; 양의 효과 크기는 위약을 지지한다.

[0455]

[0456]

기준선에서 무쾌감증 수준에 따른 치료 기준선으로부터 치료 6주차까지 MADRS 총점의 변화

[0457] 강화된 ITT 분석 세트

[0458] 치료 기준선에서 무쾌감증 수준이 높은(SHAPS 총점  $\geq 38$ ) 대상체의 하위 그룹에서,  $n=53$ , 낮은 무쾌감증 수준 ( $20 \leq$  기준선 SHAPS 총점  $<38$ ),  $n=65$ 인 대상체에서보다 치료 6주차에 아티카프란트와 위약 사이에 더 큰 차이가 관찰되었다: 각각,  $-3.4(90\%$  양측 CI  $[-7.5, 0.7])$  및  $-0.9(90\%$  양측 CI  $[-4.2, 2.5])$ (표 34). 관찰된 효과 크기는 각각 0.38 및 0.11이었다.

[표 34] MADRS(몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도) 총점: 치료 기준선에서 무쾌감증 수준에 따른 치료 기간 동안 위약에 대한 평균 변화; eITT 분석 세트

분석 방문 치료	N	기준선으로부터 의 평균 변화(SD)	위약에 대한 평균 변화(SD 풀링)	위약에 대한 평균 변화에 대한 90% CI	효과 크기
<u>낮은 무쾌감증</u>					
치료 1주차					
위약	34	-1.8 (3.43)			
아티카프란트	34	-2.3 (5.03)	-0.5 (4.30)	$[-2.2, 1.2]$	-0.12
치료 3주차					
위약	32	-4.8 (5.70)			
아티카프란트	33	-4.9 (5.99)	-0.1 (5.85)	$[-2.5, 2.4]$	-0.01
치료 4주차					
위약	33	-6.5 (6.16)			
아티카프란트	32	-6.4 (7.40)	0.0 (6.80)	$[-2.8, 2.9]$	0.01
치료 5주차					
위약	33	-7.6 (6.80)			
아티카프란트	29	-7.2 (6.46)	0.3 (6.65)	$[-2.5, 3.2]$	0.05
치료 6주차					
위약	32	-8.3 (8.25)			
아티카프란트	33	-9.2 (8.01)	-0.9 (8.13)	$[-4.2, 2.5]$	-0.11
<u>높은 무쾌감증</u>					
치료 1주차					
위약	27	-2.7 (4.08)			
아티카프란트	26	-4.6 (5.25)	-1.8 (4.69)	$[-4.0, 0.3]$	-0.39
치료 3주차					
위약	27	-3.6 (6.35)			
아티카프란트	26	-6.7 (6.83)	-3.0 (6.59)	$[-6.1, 0.0]$	-0.46
치료 4주차					
위약	27	-6.3 (7.34)			
아티카프란트	25	-8.5 (7.26)	-2.2 (7.30)	$[-5.6, 1.2]$	-0.30
치료 5주차					
위약	27	-7.1 (7.67)			
아티카프란트	26	-9.7 (8.18)	-2.6 (7.93)	$[-6.3, 1.0]$	-0.33
치료 6주차					
위약	27	-8.1 (9.01)			
아티카프란트	26	-11.5 (8.95)	-3.4 (8.98)	$[-7.5, 0.7]$	-0.38

낮은 무쾌감증 수준(치료 기준선에서 SHAPS 총점  $\geq 20$  및  $<38$ ), 높은 무쾌감증 수준(치료 기준선에서 SHAPS 총점  $\geq 38$ ). MADRS 총점의 범위는 0 내지 60이며, 점수가 높을수록 우울증의 중증도가 높은 것을 의미한다.

[0459]

[0460] 전체 ITT 분석 세트

[0461] fITT 집단에서도 비슷한 경향이 관찰되었다. eITT 집단에 비해 차이가 더 컸다: 무쾌감증 수준이 높은 대상체 ( $n=63$ )의 경우  $-4.6(90\%$  양측 CI  $[-8.4, -0.8])$  및 무쾌감증 수준이 낮은 대상체( $n=94$ )의 경우  $-2.3(90\%$  양측 CI  $[-5.0, 0.4])$ . 표 35 참조. 관찰된 효과 크기는 각각 0.51 및 0.29이었다.

[표 35] MADRS(몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도) 총점: 치료 기준선에서 무쾌감증 수준에 따른 치료 기간 동안 위약에 대한 평균 변화; ITT 분석 세트

분석 방문 치료	N	기준선으로부터의 평균 변화(SD)	위약에 대한 평균 변화(SD 풀링)	위약에 대한 평균 변화에 대한 90% CI	효과 크기
<b>낮은 무쾌감증</b>					
		치료 1주차			
위약	49	-1.3 (4.17)			
아티카프란트	52	-2.4 (4.59)	-1.0 (4.39)	[-2.5,0.4]	-0.24
		치료 3주차			
위약	47	-3.6 (6.04)			
아티카프란트	49	-4.1 (6.67)	-0.5 (6.37)	[-2.7,1.7]	-0.08
		치료 4주차			
위약	48	-4.9 (6.53)			
아티카프란트	48	-6.4 (6.77)	-1.5 (6.65)	[-3.8,0.8]	-0.23
		치료 5주차			
위약	48	-6.6 (6.82)			
아티카프란트	45	-7.3 (6.90)	-0.7 (6.86)	[-3.1,1.7]	-0.10
		치료 6주차			
위약	47	-6.5 (8.11)			
아티카프란트	47	-8.8 (7.48)	-2.3 (7.80)	[-5.0,0.4]	-0.29
<b>높은 무쾌감증</b>					
		치료 1주차			
위약	34	-2.4 (3.71)			
아티카프란트	30	-4.4 (5.04)	-2.0 (4.38)	[-3.8,-0.1]	-0.45
		치료 3주차			
위약	34	-3.1 (7.17)			
아티카프란트	30	-6.9 (6.66)	-3.8 (6.94)	[-6.7,-0.9]	-0.54
		치료 4주차			
위약	34	-4.8 (7.75)			
아티카프란트	29	-8.6 (7.32)	-3.8 (7.56)	[-7.0,-0.6]	-0.50
		치료 5주차			
위약	34	-6.2 (7.72)			
아티카프란트	30	-10.2 (8.04)	-4.0 (7.87)	[-7.3,-0.7]	-0.51
		치료 6주차			
위약	34	-6.8 (9.30)			
아티카프란트	29	-11.3 (8.69)	-4.6 (9.03)	[-8.4,-0.8]	-0.51

낮은 무쾌감증 수준(치료 기준선에서 SHAPS 총점  $\geq 20$  및  $< 38$ ), 높은 무쾌감증 수준(치료 기준선에서 SHAPS 총점  $\geq 38$ ). MADRS 총점의 범위는 0 내지 60이며, 점수가 높을수록 우울증의 중증도가 높은 것을 의미한다.

[0462]

[0463]

이 데이터는 고 무쾌감증과 저 무쾌감증으로의 세분화가 MDD 치료에 이점이 있음을 보여준다: 아티카프란트의 치료 효과가 더 높음. 또한, 저 무쾌감증에 비해 고 무쾌감증 환자에서 위약 반응이 더 낮았다.

[0464]

치료 시 CGI-S 총점의 치료 기준선으로부터의 변화

[표 36] 치료 시 CGI-S 총점의 치료 기준선으로부터의 변화 평가변수 값	위약	아티카프란트 10 밀리그램(mg)
분석된 대상체 수	59	59
단위: 척도에 따른 점수		
측정 유형: 산술 평균(SD)	-0.76 ± 0.858	-0.92 ± 1.039

[0465]

[0466]

치료 6주차의 SMDDS 총점의 치료 기준선으로부터의 변화

[표 37] 치료 주간의 SMDDS 총점의 치료 기준선으로부터의 변화 평가변수 값	위약	아티카프란트 10 밀리그램(mg)
분석된 대상체 수	59	59
단위: 척도에 따른 점수		
측정 유형: 산술 평균(SD)	-8.49 ± 9.567	-8.03 ± 9.957

[0467]

[0468] 치료 6주차에 SATE 점수를 갖는 대상체 수

[표 38] 치료 6주차에 SATE 점수를 갖는 대상체 수

평가변수 값	위약	아티카프란트 10 밀리그램(mg)
분석된 대상체 수	61	60
단위: 대상체		
전반적인 우울증(나빠짐)(n= 40, 30)	1	0
전반적인 우울증(변화 없음)(n= 40, 30)	12	9
전반적인 우울증(개선됨)(n= 40, 30)	27	21
우울증 나빠짐(약간 나빠짐)(n= 1, 0)	1	0
우울증 나빠짐(많이 나빠짐)(n= 1, 0)	0	0
우울증 나빠짐(매우 나빠짐)(n=1,0)	0	0
우울증 약간 개선됨(n= 27, 21)	13	15
우울증이 많이 개선됨(n=27, 21)	11	6
우울증이 매우 개선됨(n=27, 21)	3	0

[0469] 치료 6주차의 HAM-A6 총점의 치료 기준선으로부터의 변화

[표 39] 치료 6주차의 HAM-A6 총점의 치료 기준선으로부터의 변화

평가변수 값	위약	아티카프란트 10 밀리그램(mg)
분석된 대상체 수	59	59
단위: 척도에 따른 점수		
측정 유형: 산술 평균(SD)	-2.19 ± 2.837	-2.73 ± 2.651

[0471] 이들 데이터는 위약에 비해 아티카프란트 치료 환자에서 HAMA6 점수가 더 크게 개선되었음을 보여준다.

[0472] 치료 6주차에 SIGH-A 점수에 대한 구조화된 인터뷰 가이드에서 치료 기준선으로부터의 변화

[표 40] 치료 6주차에 SIGH-A 점수에 대한 구조화된 인터뷰 가이드에서 치료 기준선으로부터의 변화

평가변수 값	위약	아티카프란트 10 밀리그램(mg)
분석된 대상체 수	59	59
단위: 척도에 따른 점수		
측정 유형: 산술 평균(SD)	-5.37 ± 6.549	-5.85 ± 5.369

[0473] 아티카프란트의 최대 혈장 농도(C<sub>max</sub>)

[0474] C<sub>max</sub>는 아티카프란트의 최대 혈장 농도로 정의된다. eITT 집단에는 치료 기간에 무작위화되고, 적어도 1회 용량의 연구 약물을 투여받았고, 치료 기간 동안 적어도 1회의 기준선 후 MADRS 평가를 받은 모든 등록된 도입 위약 비반응자가 포함되었다. 여기서 'N'(분석된 대상체 수)에는 이 평가변수에 대해 평가 가능한 대상체의 수를 포함한다. 여기서 'n'(분석된 수)은 지정된 시점 범주에 대해 평가할 수 있는 모든 대상체를 포함하였다.

[표 41] 아티카프란트의 C<sub>max</sub>(10 mg)

분석된 대상체 수	58
단위: 밀리리터당 나노그램(ng/mL)	
측정 유형: 산술 평균(SD)	
1주차(n= 56)	32.7 ± 10.9
3주차(n= 56)	33.5 ± 11.1
6주차(n= 56)	34.3 ± 11.1
이 평가변수에 대한 통계적 분석은 없음.	

[0475] (iii) 안전성 평가변수

[0476] 전체적으로, 전체 안전성 분석 세트에서 아티카프란트 그룹 대상체의 40/85(47.1%)와 위약 그룹 대상체의 30/84(35.7%)가 치료 기간 동안 적어도 한 번의 TEAE를 경험했다. 표 42 참조.

**[표 42] 치료 기간 동안 투여후발현 이상 반응에 대한 전반적인 요약: 전체 안전성 분석 세트**

	위약 (N=84) n (%)	아티카프란트 10 mg(N=85) n (%)	전체(N=169) n (%)
1 이상의 TEAE를 갖는 대상체	30 (35.7)	40 (47.1)	70 (41.4)
심각하지 않은 이상 반응의 영향을 받은 총 대상체	9 (10.7%)	23 (27.1%)	
약물 관련 TEAE를 갖는 대상체*	13 (15.5)	20 (23.5)	33 (19.5)
사망에 이르게 하는 TEAE를 갖는 대상체	0	0	0
1 이상의 심각한 TEAE를 갖는 대상체	1 (1.2)	0	1 (0.6)
제제 중단으로 이어지는 TEAE를 갖는 대상체	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)

\*가능성 있음, 상당히 가능성 있음, 및 매우 가능성 높음의 약물 관계가 이 카테고리에 포함된다. 대상체는 치료 기간 동안 받은 치료를 기준으로 제시된다.

[0480]

[0481]

치료 기간 동안 가장 흔한 TEAE는 두통(아티카프란트 그룹에서 10/85명의 대상체 - 11.8%, 및 위약 그룹에서 6/84명의 대상체 - 7.1%가 경험함) 및 설사(아티카프란트 그룹에서 7/85명의 대상체 - 8.2%, 및 위약 그룹에서 2/84명의 대상체 - 2.4%가 경험함)였다. 표 43 참조.

**[표 43] 치료 기간 동안의 각 치료 그룹의 대상체 중 >=5%에서의 신체 시스템 또는 기관 분류 및 사전 유래의 용어에 의한, 투여후발현 이상 반응: 전체 안전성 분석 세트**

	위약(N=84)	아티카프란트 10 mg(N=85)	전체(N=169)
<b>신체시스템 대표 용어</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
이상 반응을 갖는 총 대상체 수	30 (36)	40 (47)	70 (41)
감염 및 침입	9 (11)	13 (15)	22 (13)
비인두염	2 (2)	5 (6)	7 (4)
신경계 장애	9 (11)	13 (15)	22 (13)
두통	6 (7)	10 (12)	16 (10)
위장관 장애	9 (11)	12 (14)	21 (12)
설사	2 (2)	7 (8)	9 (5)
피부 및 피하 조직 장애	3 (4)	6 (7)	9 (5)
소양증	0	5 (6)	5 (3)

각각의 군의 대상체의 수를 분모로 사용하여 계산된 백분율. 보고된 사전 버전: MedDRA 22.1. 대상체는 치료 기간 동안 받은 치료를 기준으로 제시된다.

[0482]

[0483]

투여후발현 이상 반응으로 인해 치료 기간 동안 치료를 중단한 총 2명의 대상체가 있었다: 아티카프란트 10 그룹에서 설사, 메스꺼움, 구토, 두통으로 인한 1명 및 위약 그룹에서 급성 결석성 담낭염으로 인한 1명.

[0484]

전체적으로, 17/169 대상체가 치료 기간 동안 특별한 관심을 끄는 TEAE를 경험했다: 아티카프란트 그룹에서 13/85(15.3%) 및 위약 그룹에서 4/84(4.8%). 치료 단계 동안 가장 흔한 투여후발현 이상반응은 두통과 설사였다. 치료 기간 중 특별히 관심을 끄는 가장 일반적인 TEAE는 설사와 소양증이였다: (아티카프란트 그룹에서 5/85명의 대상체 -5.9%, 및 위약 그룹에서 0/84의 대상체가 경험함). 추가로 위약 그룹에서 1명의 환자(1.19%)가 급성 담낭염을 경험한 반면, 아티카프란트를 투여받은 환자에서는 0명이였다. 표 44 참조.

**[표 44] 치료 기간 동안 특별한 관심을 끄는 투여후발현 이상 반응: 전체 안전성 분석 세트**

	위약 (N=84)	아티카프란트 10 mg(N=85)	전체(N=169)
<b>신체 시스템 대표 용어</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
특별한 관심을 끄는 이상 반응을 갖는 대상체의 총 수	4 (4.8)	13 (15.3)	17 (10.1)
위장관 장애	4 (4.8)	9 (10.6)	13 (7.7)
치료와 관련된 사망/ 전체			
설사	2 (2.4)	7 (8.2)	9 (5.3)
상복부 통증	2 (2.4)	0	2 (1.2)
소화불량	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)
복통	0	1 (1.2)	1 (0.6)
피부 및 피하 조직 장애	0	5 (5.9)	5 (3.0)
소양증	0	5 (5.9)	5 (3.0)

각각의 군의 대상체의 수를 분모로 사용하여 계산된 백분율. 보고된 사전 버전: MedDRA 22.1. 대상체는 치료 기간 동안 받은 치료를 기준으로 제시된다.

[0485]

[0486]

두 가지 심각한 이상 반응이 발생했다. 위약 그룹의 한 대상체는 치료 기간 동안 급성 결석성 담낭염을 경험했고, 다른 대상체는 도입 기간 동안 자살 관념을 경험했다. 2명의 대상체 모두 이러한 AE로 인해 중단하였다.

[0487] 사망은 보고되지 않았다.

[0488] (iv) 무쾌감증 분석

[0489] 더 큰 fITT 그룹의 환자들은 eITT 그룹과 일치하는 기본 수준의 우울증과 무쾌감증 증증도를 유지했다. 표 45 내지 표 47 참조.

	N	무쾌감증 없음 (SHAPS 총점 <20)	무쾌감증 (SHAPS 총점 ≥20)
<b>기준선 / 22일차</b>			
위약	83	0	83 (100%)
아티카프란트	83	1 (1.2%)	82 (98.8%)
총계	166	1 (0.6%)	165 (99.4%)
무쾌감증 분류는 방문 22일차에 계산된 SHAPS 총점을 기준으로 한다			

[0490]

[0491] 결과는 기준선에서 무쾌감증이 더 많은 환자에서 치료 효과가 더 크다는 것을 보여준다. 도 19 참조.

	N	무쾌감증 없음 (SHAPS 총점 <20)	낮은 수준의 무쾌감증 (20 ≤ SHAPS 총점 <38)	높은 수준의 무쾌감증 (SHAPS 총점 ≥38)
<b>치료 기준선</b>				
위약	61	0	34 (55.74%)	27 (44.26%)
아티카프란트	60	0	34 (56.67%)	26 (43.33%)
총계	121	0	68 (56.2%)	53 (43.8%)
<b>치료 6주차</b>				
위약	59	0	46 (77.97%)	13 (22.03%)
아티카프란트	59	3 (5.08%)	48 (81.36%)	8 (13.56%)
총계	118	3 (2.54%)	94 (79.66%)	21 (17.8%)
무쾌감증 분류는 분석 방문 치료 기준선 및 치료 6주차에 재계산된 SHAPS 총점을 기준으로 한다.				

	N	무쾌감증 없음 (SHAPS 총점 <20)	낮은 수준의 무쾌감증 (20 ≤ SHAPS 총점 <38)	높은 수준의 무쾌감증 (SHAPS 총점 ≥38)
<b>치료 기준선</b>				
위약	83	0	49 (59.04%)	34 (40.96%)
아티카프란트	83	1 (1.2%)	52 (62.65%)	30 (36.14%)
총계	166	1 (0.6%)	101 (60.84%)	64 (38.55%)
<b>치료 6주차</b>				
위약	81	0	66 (81.48%)	15 (18.52%)
아티카프란트	77	7 (9.09%)	62 (80.52%)	8 (10.39%)
총계	158	7 (4.43%)	128 (81.01%)	23 (14.56%)
무쾌감증 분류는 분석 방문 치료 기준선 및 치료 6주차에 재계산된 SHAPS 총점을 기준으로 한다.				

[0492]

[0493] 결과는 기준선에서 무쾌감증이 더 많은 환자에서 치료 효과가 더 크다는 것을 보여준다. 도 20a 및 도 20b 참조. 도 20a, 즉 고 무쾌감증 그룹에서 위약+경구 항우울제 그룹이 도 7 및 도 8의 저 무쾌감증 그룹에 비해 위약 반응이 더 적게 나타났다. 유사하게 아티카프란트+경구 항우울제군의 치료 효과는 저 무쾌감증 그룹에 비해 고 무쾌감증 그룹에서 더 높았다. 전반적으로 효과 크기는 고 무쾌감증 그룹에서 모든 단일 시점(1주차부터)에서 더 크다. 고 무쾌감증 그룹의 LSMD는 6주차에 낮은 무쾌감증 그룹의 LSMD의 2배 초과였다. 또한, 증상 수준을 살펴보면 고 무쾌감증을 갖는 하위 그룹과 저 무쾌감증을 갖는 하위 그룹에서 무쾌감증 및 불쾌감(dysphoria)과 관련된 항목이 더 크게 개선되었다. 표 21 참조.

[0494] (v) 체중 변화

[0495] 도입 기준선 시점에서 위약 그룹 대상체의 평균 체중은 76.17 kg이었고 그에 비해 아티카프란트 그룹 대상체의 평균 체중은 78.66 kg이었다. 이중 맹검 치료 단계 6주 후, 위약 그룹의 평균 체중은 75.75 kg이었고 그에 비해 아티카프란트 그룹의 평균 체중은 78.57 kg이었다. 이는 두 그룹의 체중이 6주간의 이중 맹검 치료 기간 동안 상대적으로 안정적으로 유지되었음을 나타낸다. MDD에 대한 다른 보조 치료가 평균 체중 증가를 초래하기 때문에 이는 예상치 못한 결과이다. 문헌[Thase M, et al. J Clin Psych. 2015; 76(9), 1224-1231]; 문헌

[Thase, J Clin Psych. 2015, 76(9):1232-1240]; 문헌[El Khalili, Int J Neuropsychopharmacol. 2010, 13, 917-932]; 문헌[Marcus, J. Clin. Psychopharmacol. 2008, 28:156-165]; 문헌[Berman, J. Clin. Psychiatry 2007; 68:843-853]; 문헌[Berman, American College of Neuropsychopharmacology, 2008, Annual Meeting Abstracts (Scottsdale, Ariz, Dec 7-11, 2008). Nashville, Tenn, ACNP, 2008]; 문헌[Earley, American College of Neuropsychopharmacology, 2007, Annual Meeting Abstracts (Boca Raton, Fla, Dec 9-13, 2007). Nashville, TN, ACNP, 2007]] 참조. 표 48 참조.

	위약 n = 84	아티카프란트 n = 85
스크리닝, 평균(SE)	76.39 (1.61)	78.42 (1.65)
도입 기준선, 평균(SE)	76.17 (1.61)	78.66 (1.65)
철회 기준선, 평균(SE)	75.75 (1.62)	78.57 (1.71)
절대 변화(철회 - 도입)	-0.42	-0.09
상대적 변화율%	-0.55%	-0.11%

[0496]

[0497] (vi) 완료율

[0498] 스크리닝 단계를 통과한 환자는 도입 단계에 이어 이중 맹검 단계로 들어갔다. 도입 단계에서 위약에 반응한 환자는 비반응자로 라벨링되었다. 위약에 반응하지 않은 환자는 비반응자로 라벨링되었다. 이후 이중 맹검 치료 단계가 추가로 6주 동안 지속되었으며 그 후 환자는 철회 기간에 들어갔다.

[0499] 강화된 집단의 121명의 대상체(아티카프란트 그룹에서 60명 및 위약 그룹에서 61명) 중 117명(96.7%)이 연구를 완료했다. 전체 ITT 분석 세트의 전체 완료율은 95%이다. 이는, 보조 아리피프라졸(Pae, CNS Drugs, 2011; 25, 109-127) 연구의 완료율이 대략 85%이고 보조 쿠에티아핀(상기 인용된 El Khalili)의 완료율이 45 내지 62% 인 것과 대조된다. 총 4명의 대상체(3.3%)가 연구를 중단했다: 위약 그룹에서 2명의 대상체 및 아티카프란트 치료 그룹에서 2명의 대상체. 표 49 및 표 50 참조.

	위약 (N=61)	아티카프란트 10 mg (N=60)	총계 (N=121)
<b>대상체 치료/시험 완료</b>			
완료	59 (96.7%)	58 (96.7%)	117 (96.7%)
철회	2 (3.3%)	2 (3.3%)	4 (3.3%)
<b>철회/종료 사유</b>			
효능의 결여	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)
약물의 불순응	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)
대상체에 의한 철회	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)
기타	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)
각각의 군의 대상체의 수를 분모로 사용하여 계산된 백분율.			

	위약 (N=84)	아티카프란트 10 mg (N=85)	총계 (N=169)
<b>대상체 치료/시험 완료</b>			
완료	81 (96.4%)	79 (92.9%)	160 (94.7%)
철회	3 (3.6%)	6 (7.1%)	9 (5.3%)
<b>철회/종료 사유</b>			
이상 반응	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
효능의 결여	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)
약물의 불순응	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
프로토콜 이탈	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
대상체에 의한 철회	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
기타	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (1.2%)
각각의 군의 대상체의 수를 분모로 사용하여 계산된 백분율.			

[0500]

[0501] (vii) 성기능

[0502] 성기능 장애는 항우울제 치료의 일반적인 부작용이며 환자와 성 파트너에게 매우 당황스러울 수 있다. 주요 우울증 자체는 성기능 장애 증가와 관련이 있으며, 많은 약물 치료가 성기능을 더욱 악화시키는 것으로 알려져 있다. 프랑스에서 약 5000명의 환자를 대상으로 한 대규모 조사에서, 치료받지 않은 MDD 환자의 성기능 장애 유

병률은 65%인 것으로 추정되었다. 항우울제 치료를 받은 환자의 경우 성기능 장애 유병률이 71%까지 증가했다.

[0503] 성적 즐거움은 쾌락적 상태의 중요한 구성요소이다. 뇌 보상 회로는 측좌핵, 복부 피개 영역 및 편도체와 같은 몇몇 영역에 의해 제어된다. 카파 오피오이드 수용체를 사용한 치료는 과잉 활성화된 환자의 정상적인 항상성 균형을 회복할 수 있다는 가설이 있다. 아티카프란트 치료는 잠재적으로 무쾌감증의 증상을 개선할 수 있다. 보상 회로와 관련된 다른 증상은 성적 즐거움, 관심 부족 및 기쁨 부족을 포함한다.

[0504] 환자의 성기능은, 널리 받아들여지는 표준 평가 척도인 ASEX를 사용하여 측정했다. 표 51 참조.

	위약 n = 84	아티카프란트 n = 85
기준선	22.04	21.26
평가변수	21.36	19.79
절대 변화	-0.68	-1.47
상대적 변화율%	-3.09%	-6.91%

[0505]

[0506] ASEX 총점의 치료 기준선(SD)으로부터의 6주차까지의 평균 변화는 위약의 경우 -0.7(2.98)점인 반면 아티카프란트의 경우 -1.5(4.02)점이었다. 보다 낮은 ASEX 점수는 개선을 나타낸다. 6주차 점수 감소는 위약에 비해 아티카프란트 그룹에서 더 컸다. 다른 제제를 사용한 보조 치료는 성기능을 악화시키며, 즉, 시간이 지남에 따라 ASEX 점수가 증가할 것으로 예상되기 때문에 이는 예상치 못한 결과이다. 도 22 참조.

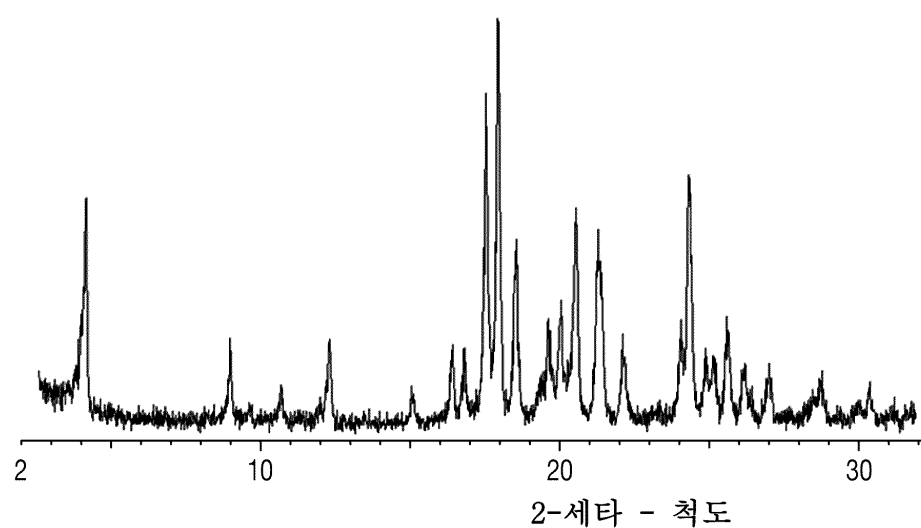
[0507] 아티카프란트를 투여받은 환자들은 성기능이 눈에 띄게 개선되었다. 개별 항목 수준 변화에 대한 조사도 실시되었으며 오르가슴 만족, 오르가슴 도달 및 질 윤활/발기와 같은 완전한 즐거움과 관련된 항목에서 가장 큰 변화가 나타난 것으로 드러났다. 대부분의 개선 사항은 도 23의 항목 3, 4 및 5에서 확인할 수 있다.

[0508] (viii) 효과의 발현

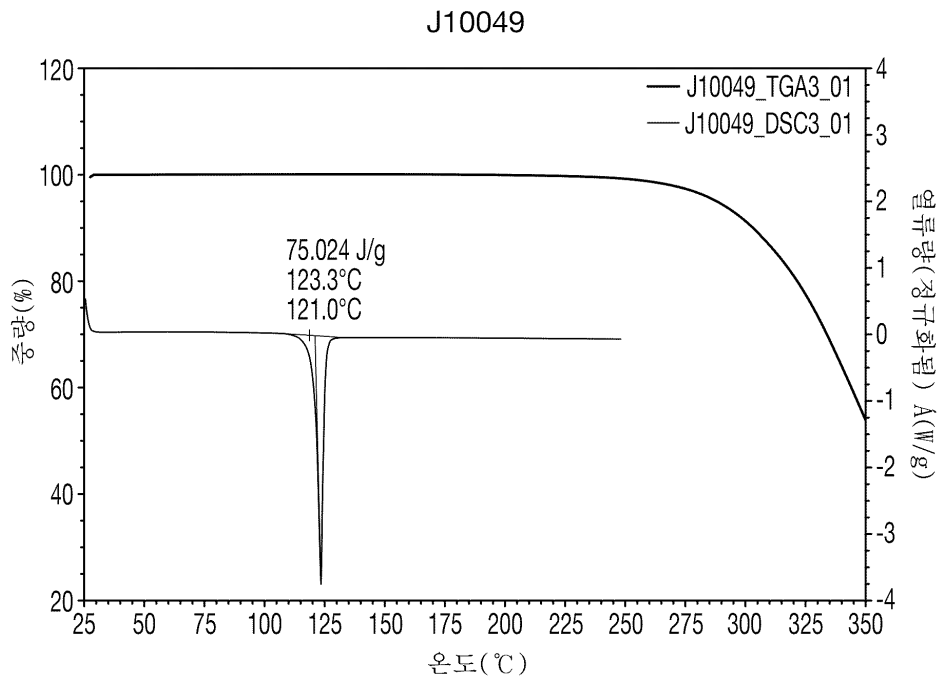
[0509] 아티카프란트의 효과의 발현은 연구로부터 추정될 수 있다. 도 10b는 기준선으로부터의 최소 제곱 평균 변화를 도시한다. 아티카프란트에 유리한 상당한 치료 효과는 빠르면 3주차에 나타났다. 이 시점에서 아티카프란트는 위약에 비해 통계적으로 우수한 효과를 보였다.

**도면**

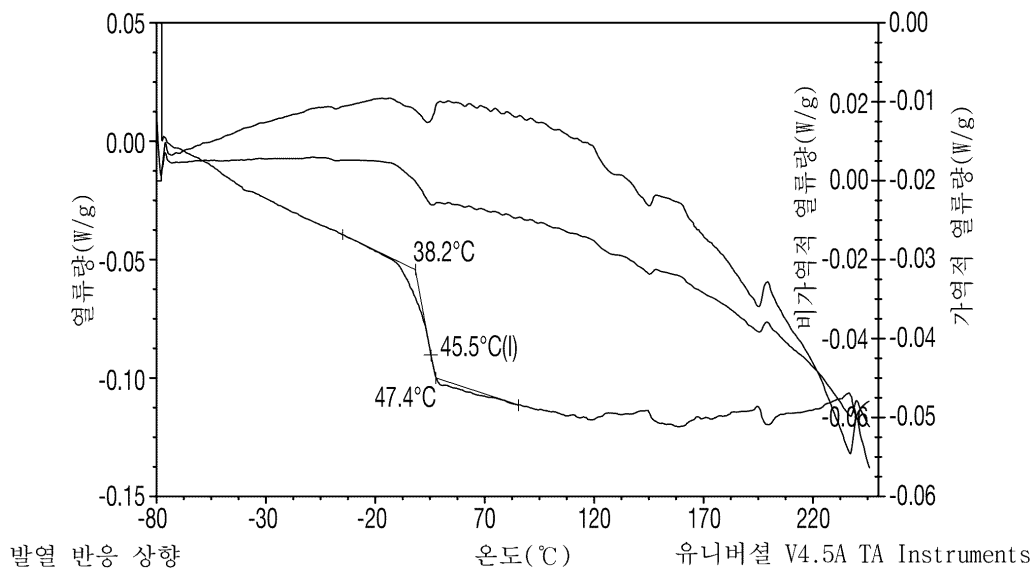
**도면1**



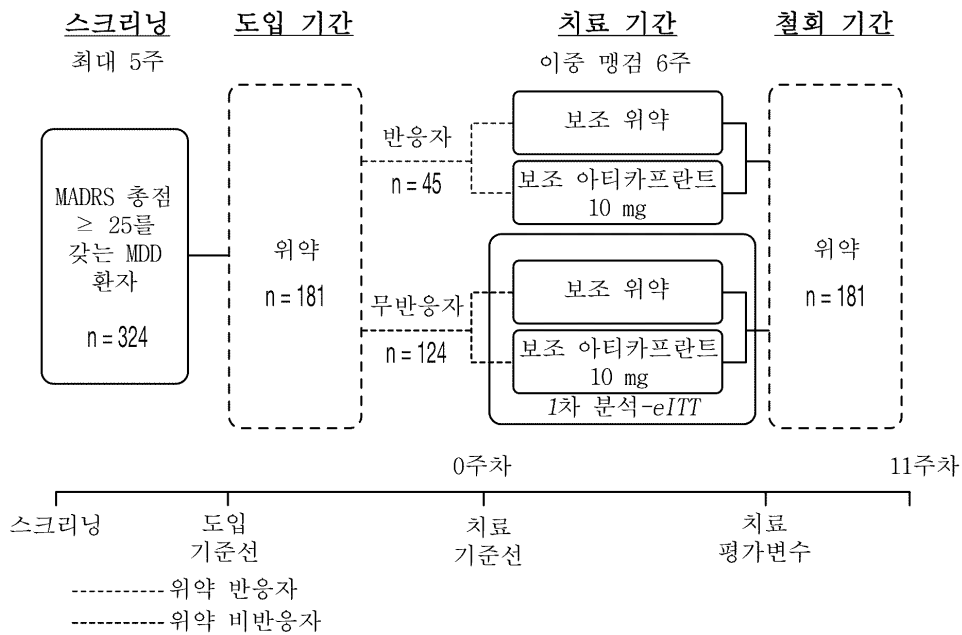
도면2



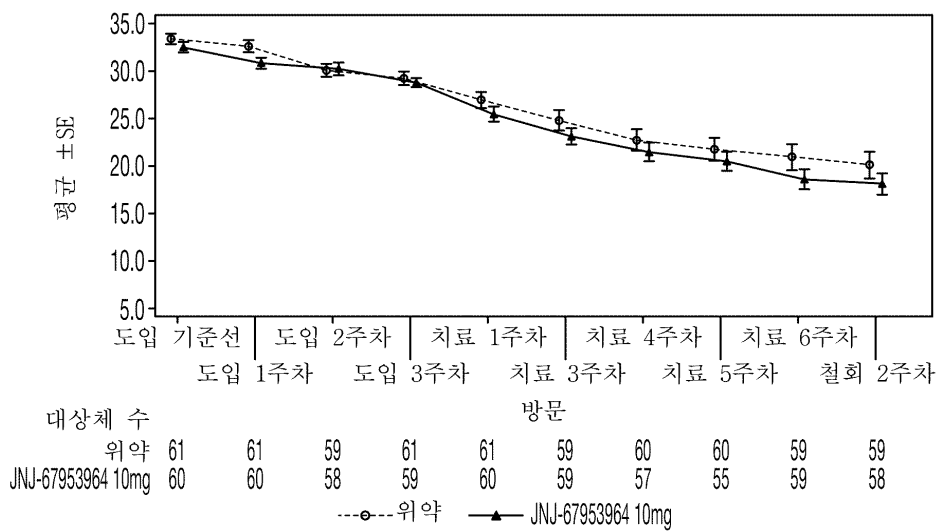
도면3



도면4



도면5



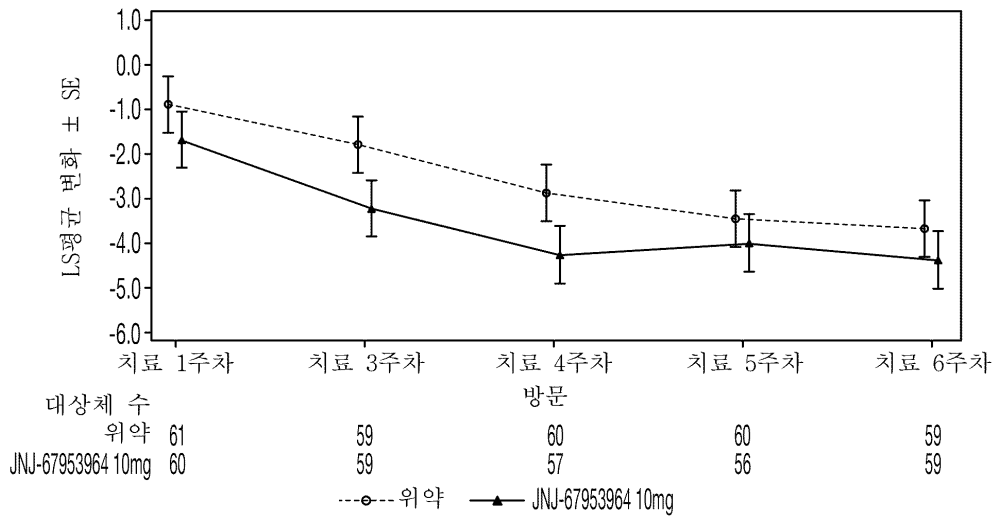
도면6

집단 치료	Ls평균 차이 (SE)	60% CI		p-값
		JNJ - 위약	JNJ - 위약	
강화됨 JNJ-67953964 10mg	-2.14 (1.252)	[-3.20, -1.09]		0.0443
전체 JNJ-67953964 10mg	-3.09 (1.049)	[-3.97, -2.21]		0.0017

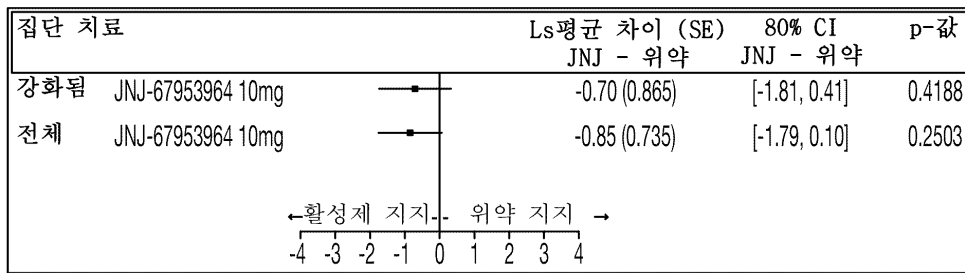
←활성제 지지 | 위약 지지 →

-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4

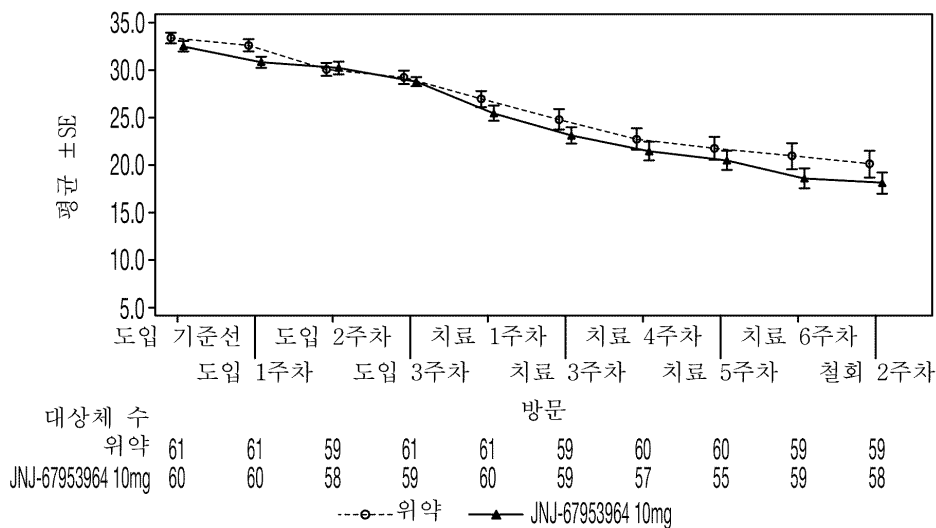
도면7



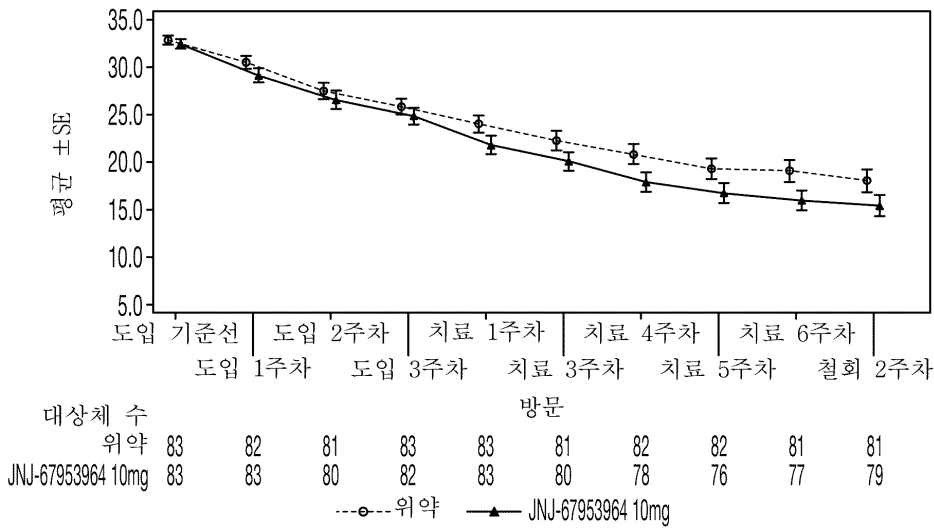
도면8



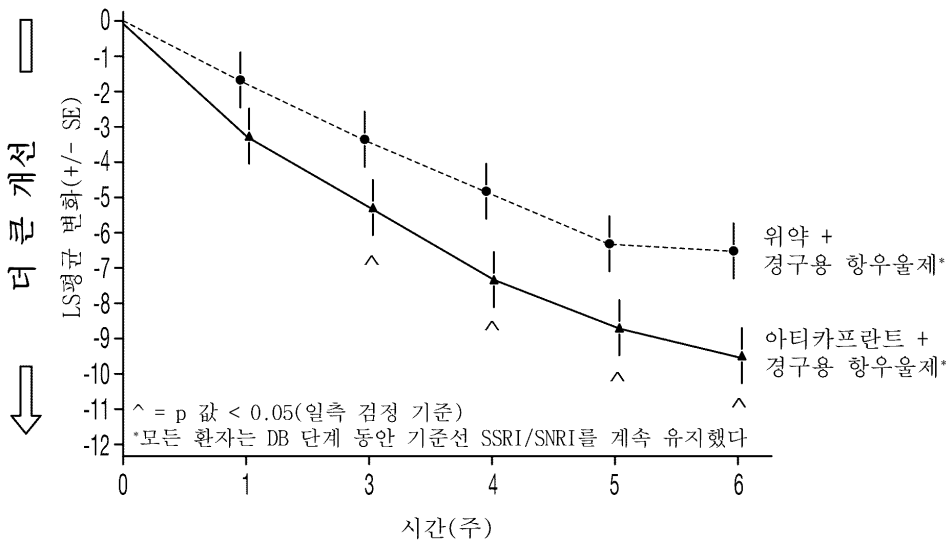
도면9



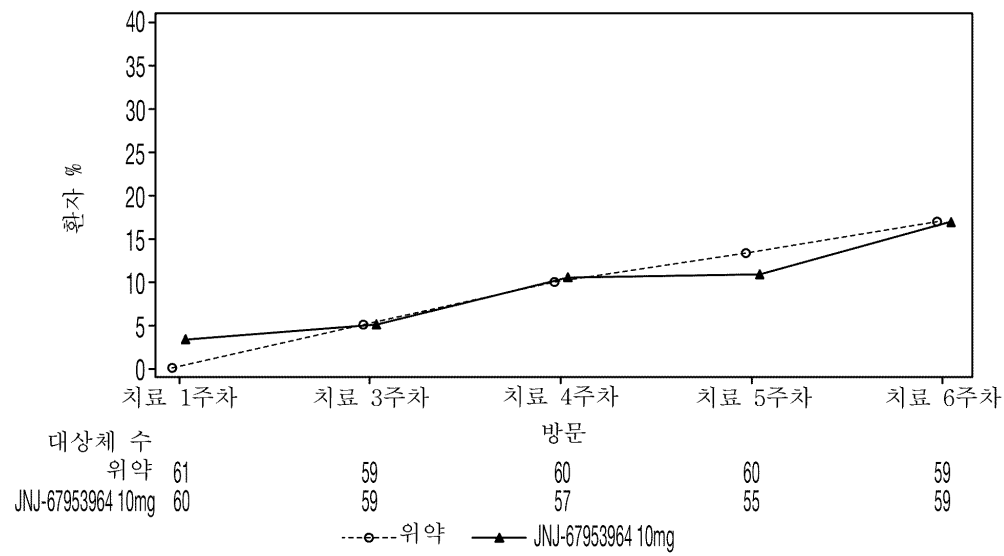
도면10a



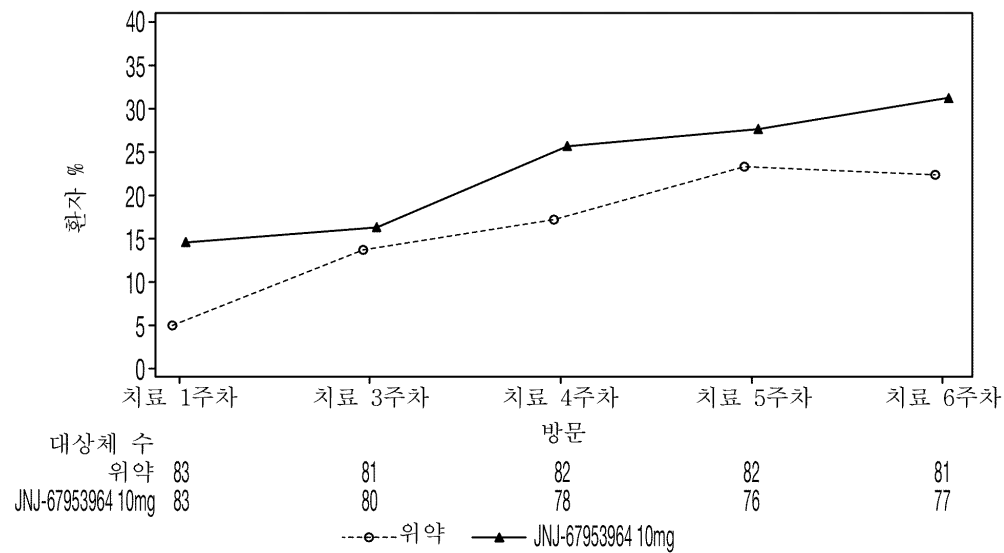
도면10b



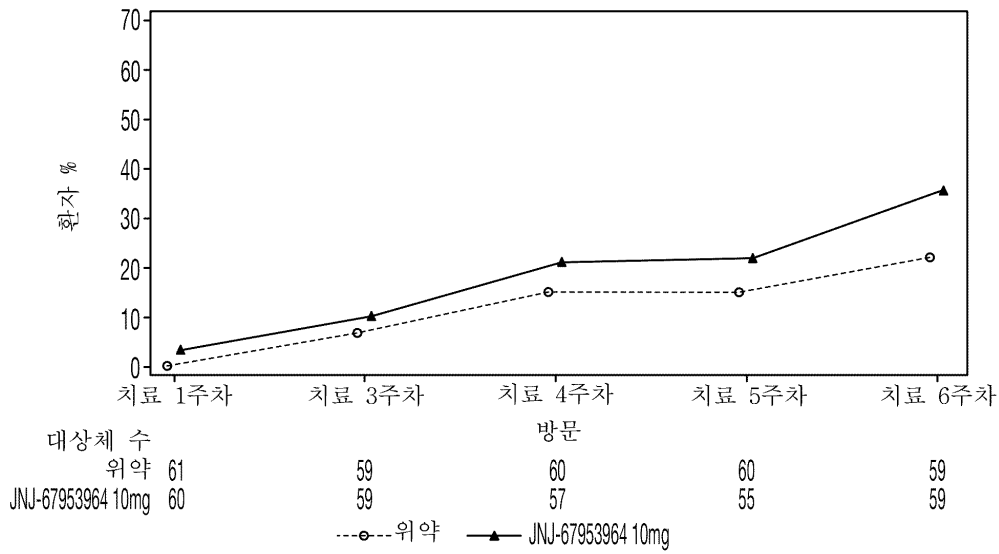
도면11



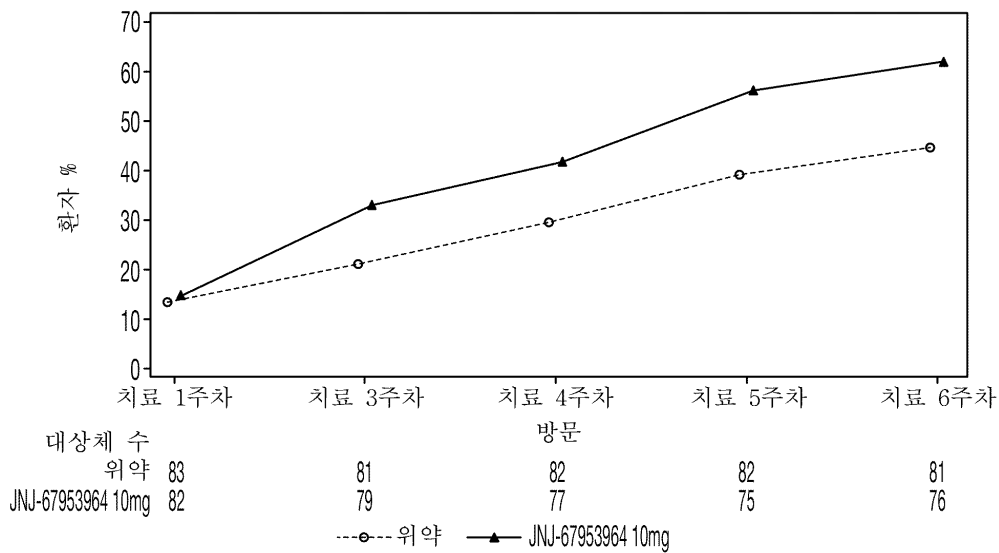
도면12



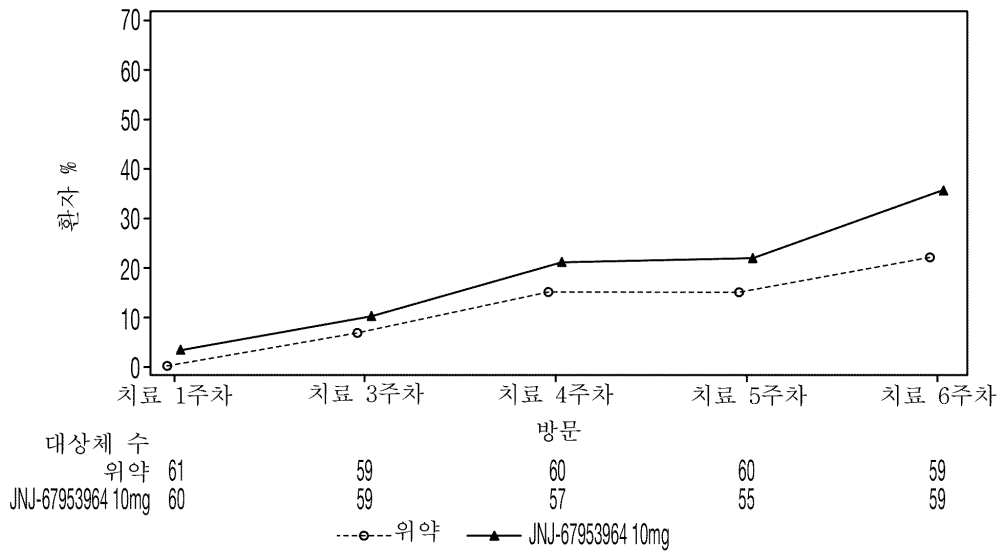
도면13



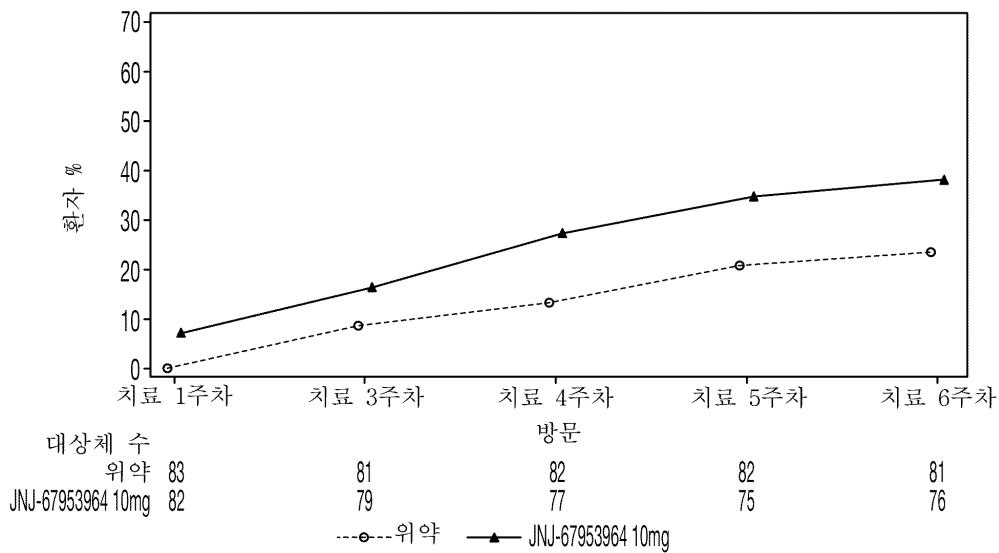
도면14



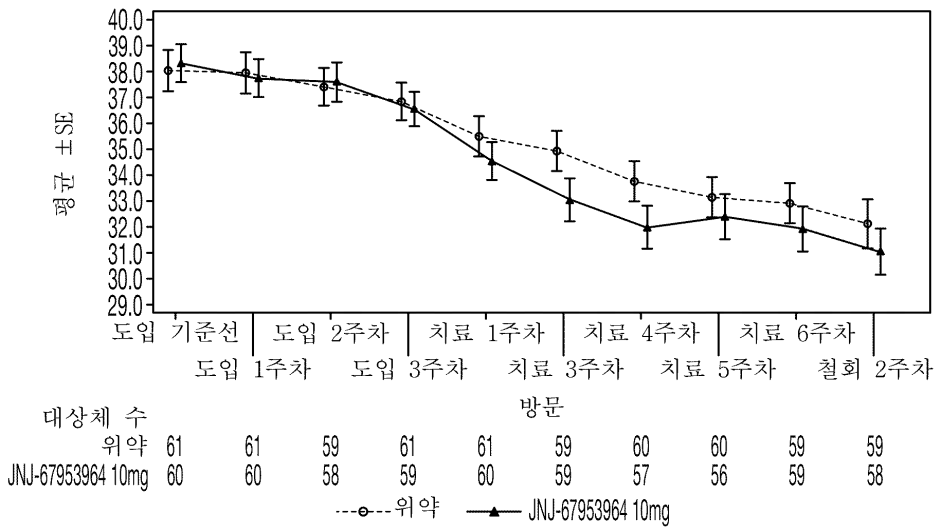
도면15



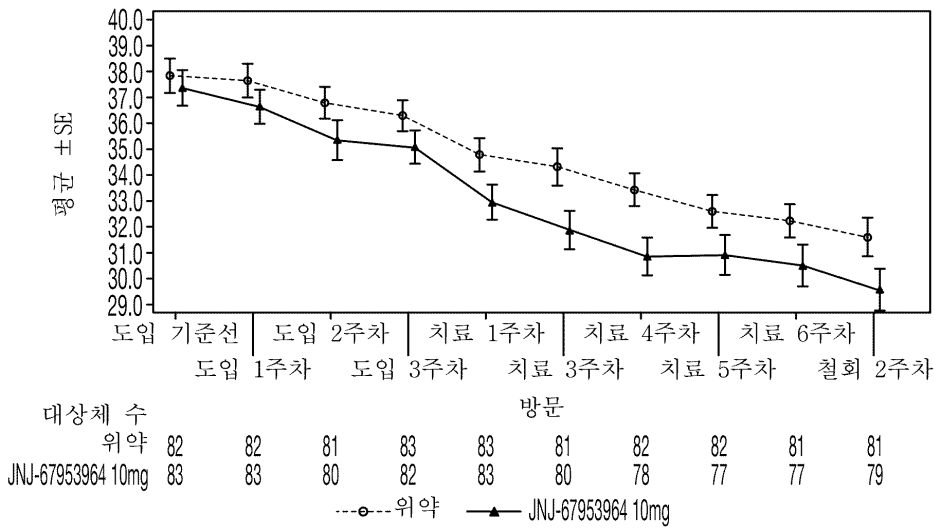
도면16



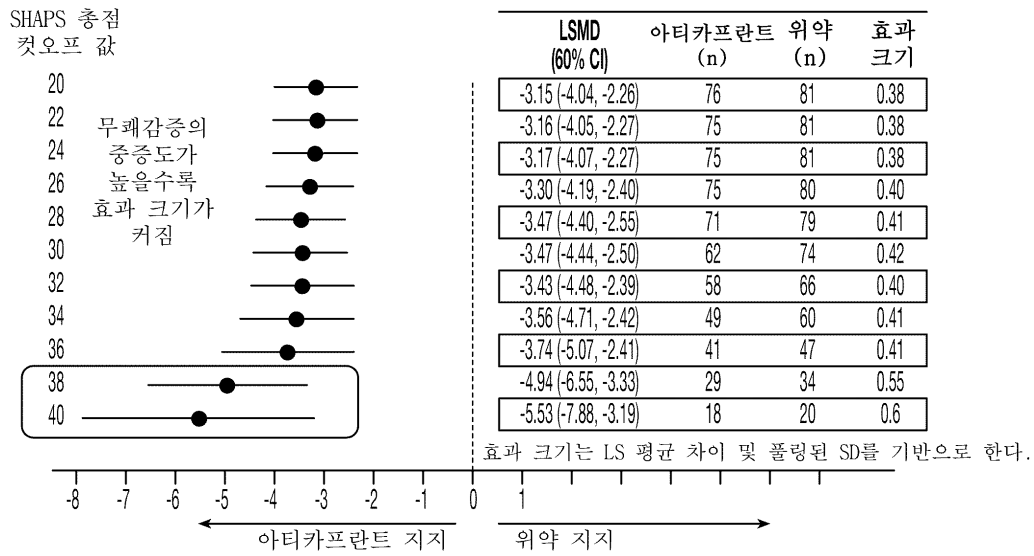
도면17



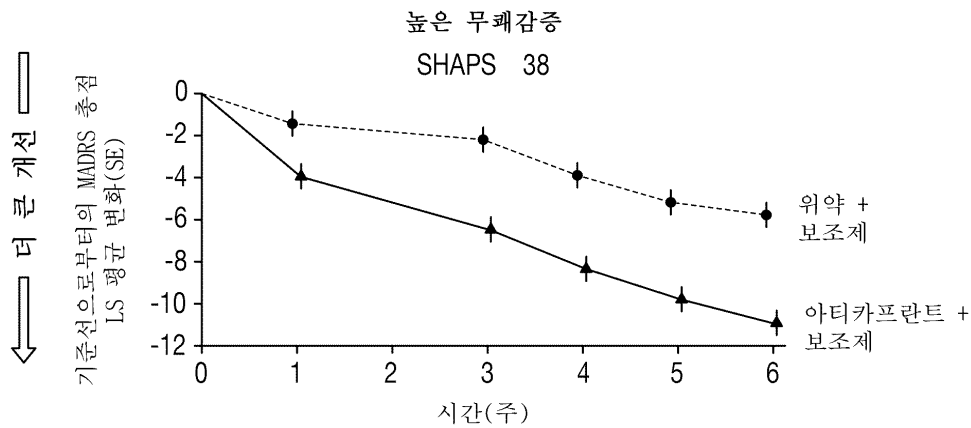
도면18



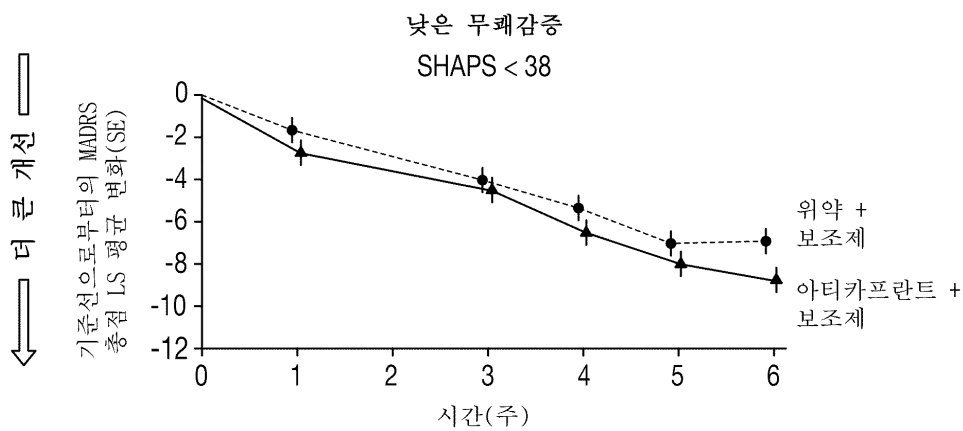
도면19



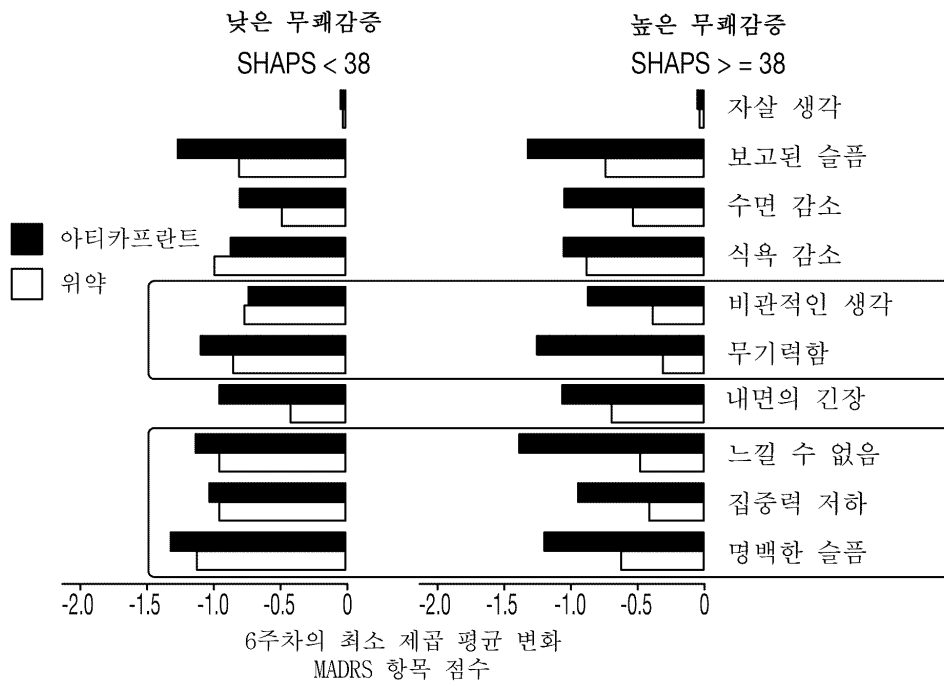
도면20a



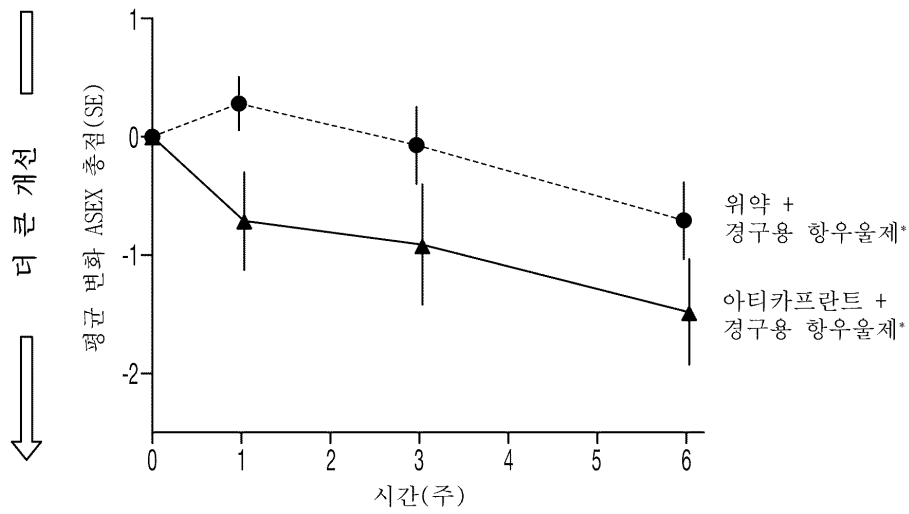
도면20b



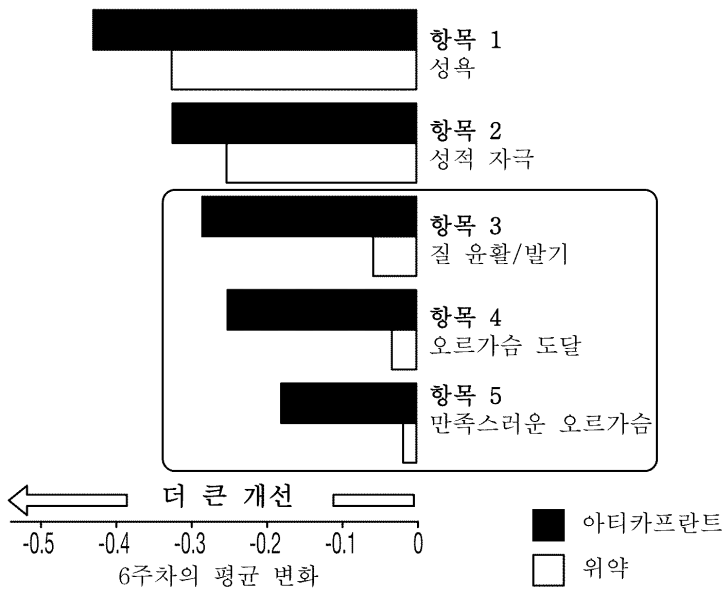
도면21



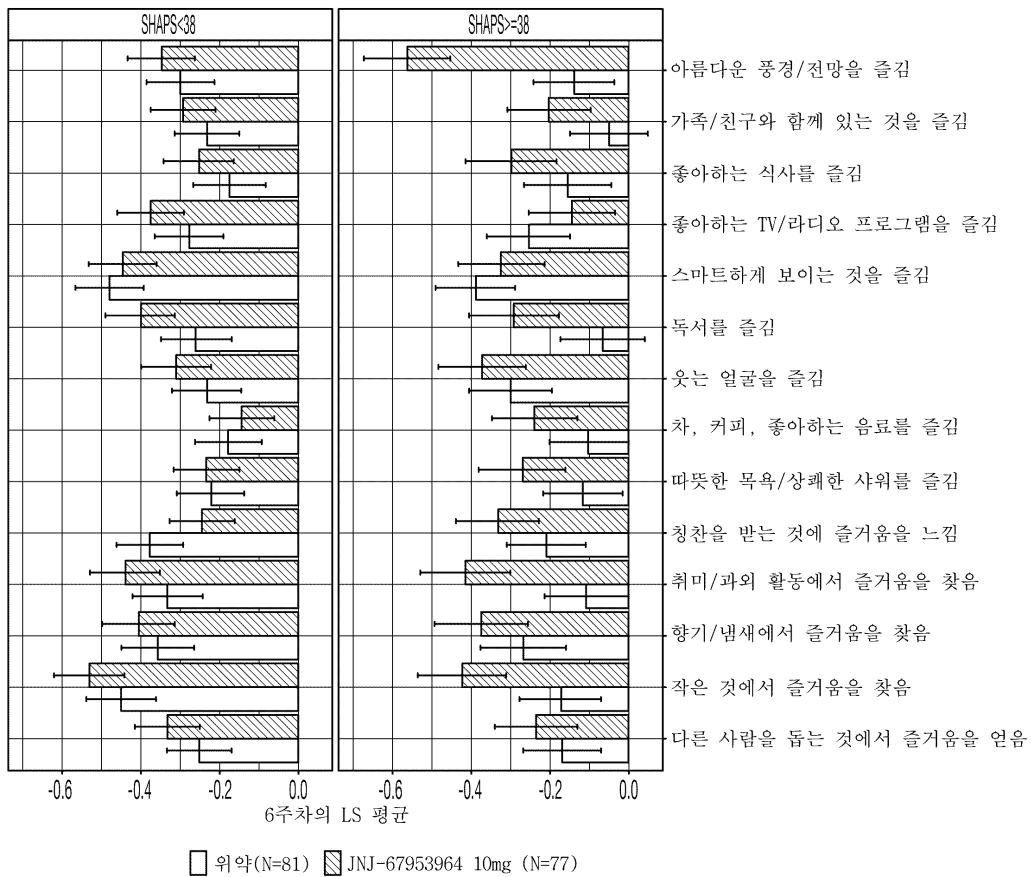
도면22



도면23



도면24



도면25

