

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1 Titulo de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL RITMO CIRCADIANO

2 Datos del Solicitante / Titular

Nombre:	VANDA PHARMACEUTICALS INC.	Dirección Electrónica:	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
Dirección:	Suite 300-E 2200 Pennsylvania Ave NW, Washington, DC 20037, Estados Unidos de América.	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA - DISTRICT OF COLUMBIA - WASHINGTON

Identificación:

☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☒ EMPRESA ☐ NIT
☐ PASAPORTE

Número: 516861778630-

3 Solicitantes

	Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación
1.	VANDA PHARMACEUTICALS INC.	NN	516861778630

4 Datos del Inventor

Nombre:	Marlene Michelle DRESSMAN	Dirección Electrónica:	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
Dirección:	18005 Red Rocks Drive, Germantown, MD 20874, Estados Unidos de América.	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA - MARYLAND - GERMANTOWN
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE ☒ No Aplica Número: -			
5	Inventor(es)		
Apellidos - Nombres		Domicilio	
1.	DRESSMAN Marlene Michelle	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	
2.	FEENEY John Joseph	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	
3.	LICAMELE Louis William	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	
4.	POLYMEROPOULOS Mihael H.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	
6	Datos Inventor(es)		
País de Residencia		Departamento/Estado	Ciudad
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	MARYLAND	GERMANTOWN
			18005 Red Rocks Drive, Germantown, MD 20874, Estados Unidos de América.

2.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	MARYLAND	OLNEY	2706 Thistledown Terrace, Olney, MD 20832, Estados Unidos de América.
3.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	MARYLAND	POTOMAC	2270 Dunster Lane, Potomac, MD 20854, Estados Unidos de América.
4.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	MARYLAND	POTOMAC	11300 Ridge Mist Terrace, Potomac, MD 20854, Estados Unidos de América.
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		ALICIA LLOREDA RICAURTE	Dirección Electrónica:	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
Dirección:		Calle 72 No 5-83	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 53215-				
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/US2013/023312	Fecha Solicitud:	25/01/2013
Número Publicacion:		WO 2013/112949 A3	Fecha Publicacion:	01/08/2013
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	

	(33) País de origen	Codigo del país	(31) No. Solicitud	(32) Fecha
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	US	61/590,974	26/01/2012
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	US	61/640,067	30/04/2012
3.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	US	61/650,458	22/05/2012
4.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	US	61/650,455	22/05/2012
5.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	US	61/714,149	15/10/2012
6.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	US	61/738,985	18/12/2012
7.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	US	61/738,987	18/12/2012
8.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	US	61/755,896	23/01/2013
10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:		24	Pago Reivindicaciones:	No
11	Reducción de tasas.			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
12	Documentos Anexos			
☒ Reivindicaciones ☒ Descripción ☒ Dibujos y/o Figuras ☒ Resumen ☐ Certificado Depósito Material Biológico ☐ Uso de Conocimiento tradicional ☐ Listado de secuencias ☐ Artes finales 12 x 12 cm ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad ☒ Otros Anexos				

TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL RITMO CIRCADIANO

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de las solicitudes de patente provisional estadounidense en tramitación junto con la presente, números 61/590,974, presentada el 26 de enero de 2012, 61/640,067, presentada el 30 de abril de 2012, 61/650,455, presentada el 22 de mayo de 2012, 61/650,455, presentada el 22 de mayo de 2012, 61/650,458, 10 presentada el 22 de mayo de 2012, 61/714,149, presentada el 15 de octubre de 2012, 61/738,985, presentada el 18 de diciembre de 2012, 61/738,987, presentada el 18 de diciembre de 2012, y 61/755,896, presentada el 23 de enero de 2013, cada una de las cuales se incorpora en el presente documento como si se describieran completamente.

15 **Campo de la invención**

Las modalidades de la invención se refieren en general al campo de trastornos del ritmo circadiano (CRD) y más particularmente, al arrastre de los ritmos circadianos en las personas que sufren de síndrome hipernectimeral (ciclo de sueño-vigilia distinto de 24 horas).

20 **Antecedentes de la invención**

El reloj corporal maestro controla el ritmo de muchos aspectos de fisiología, comportamiento y metabolismo que presentan ritmos diarios, entre ellos los ciclos de sueño y vigilia, la temperatura corporal, el estado de alerta y el rendimiento, los ritmos metabólicos y algunas hormonas que 25 presentan variación circadiana. Las salidas del núcleo supraquiasmático (SCN) controlan muchos ritmos endocrinos, incluidos los de la secreción de melatonina por la glándula pineal, así como también el control de la secreción de cortisol por medio de los efectos en el hipotálamo, la glándula pituitaria y las suprarrenales. Este reloj corporal maestro, que se localiza 30 en el SCN, genera espontáneamente ritmos de aproximadamente 24.5 horas. Estos ritmos que no son de 24 horas se sincronizan cada día con el ciclo de día-noche de 24 horas, la señal primaria ambiental de tiempo, que es detectada por células especializadas en la retina y se transmite al SCN por medio de la vía retina-hipotálamo. La incapacidad de detectar esta 35 señal luminosa, como ocurre en su mayoría en los individuos totalmente ciegos, lleva a la incapacidad del reloj corporal maestro de reiniciarse diariamente y mantener el arrastre para un día de 24 horas.

Síndrome hipernectimeral

El ciclo de sueño-vigilia distinto de 24 horas, también denominado trastorno del sueño-vigilia distinto de 24 horas (N24HSWD) o síndrome hipernectimeral, es una indicación huérfana que afecta aproximadamente a 5 65,000 hasta 95,000 personas en EE.UU. y a 140,000 en Europa. El síndrome hipernectimeral ocurre cuando los individuos, primordialmente los que son ciegos y no tienen ninguna percepción de la luz, son incapaces de sincronizar su marcapaso circadiano endógeno con el ciclo de luz/oscuridad de 24 horas. Sin la luz como sincronizador, y debido a que el 10 periodo del reloj interno comúnmente es un poco más largo que 24 horas, en los individuos con síndrome hipernectimeral el impulso circadiano para iniciar el sueño está a la deriva, y ocurre cada día más tarde. Los individuos con síndrome hipernectimeral tienen patrones de sueño nocturno anormales, acompañados por dificultad para mantenerse 15 despiertos durante el día. El síndrome hipernectimeral lleva a una discapacidad significativa, con efectos crónicos que afectan el funcionamiento social y ocupacional de estos individuos.

Además de los problemas para dormir a la hora deseada, los individuos con síndrome hipernectimeral presentan somnolencia excesiva 20 durante el día, lo que con frecuencia los lleva a tomar siestas diurnas.

La intensidad de las quejas respecto al sueño nocturno y/o de las quejas de somnolencia durante el día varía dependiendo de en qué parte del ciclo está el reloj corporal del individuo con respecto a su horario social, de trabajo o de sueño. El "curso libre" del reloj produce un ciclo que se 25 repite aproximadamente en 1 a 4 meses, el ciclo circadiano, en donde el impulso circadiano para iniciar el sueño se desplaza continuamente un poco cada día (aproximadamente 15 minutos en promedio) hasta que el ciclo se repite por sí solo. Inicialmente, cuando el ciclo circadiano pierde la sincronización con el ciclo día-noche de 24 h, los individuos con síndrome 30 hipernectimeral tienen dificultades para conciliar el sueño. A medida que el tiempo avanza, los ritmos circadianos internos de estos individuos quedan 180 grados fuera de sincronía con el ciclo día-noche de 24 h, lo que hace virtualmente imposible dormir durante la noche, y lleva a somnolencia extrema durante las horas diurnas.

35 Finalmente, el ciclo de sueño-vigilia del individuo se alinea con la noche, y los individuos con "curso libre" son capaces de dormir bien durante el tiempo convencional o aceptable socialmente. Sin embargo, la

alineación entre el ritmo circadiano interno y el ciclo día-noche de 24 horas es temporal solamente.

Además de los problemas cíclicos para dormir durante la noche y de somnolencia durante el día, esta condición puede producir cambios diarios nocivos en la temperatura corporal y en la secreción de hormonas, pueden
5 causar alteraciones metabólicas y a veces se asocia con síntomas depresivos y con trastornos del estado de ánimo.

Se estima que de 50 a 75% de las personas totalmente ciegas en Estados Unidos (aproximadamente 65,000 a 95,000) tienen síndrome
10 hipernectimeral. Esta condición también puede afectar a las personas cortas de vista. Sin embargo, se informa de estos casos con muy poca frecuencia en esta población, y la verdadera tasa de personas con síndrome hipernectimeral en la población se desconoce.

La meta del tratamiento final para individuos con síndrome
15 hipernectimeral es modular o sincronizar sus ritmos circadianos en una relación de fase apropiada con el día de 24 horas de tal forma que tengan mayor somnolencia durante la noche y mayor alerta durante el día.

Tasimelteon

Tasimelteon es un regulador circadiano que se une específicamente
20 a dos receptores de melatonina de gran afinidad, Mel1a (MT1R) y Mel1b (MT2R). Estos receptores se encuentran con alto grado de densidad en el núcleo supraquiasmático (SCN) del cerebro, que es responsable de sincronizar nuestro ciclo de sueño / vigilia. Se ha demostrado que Tasimelteon mejora los parámetros del sueño en estudios anteriores en los
25 que se simuló una desincronización del reloj circadiano. Hasta ahora se ha estudiado Tasimelteon en cientos de individuos y ha demostrado un buen perfil de tolerabilidad.

Breve descripción de la invención

Las modalidades de la invención se refieren al descubrimiento de
30 que se puede usar tasimelteon para tratar un ritmo circadiano de curso libre en los pacientes, incluidos los pacientes con deficiencia de percepción de la luz, por ejemplo, pacientes ciegos, en quienes este ritmo circadiano de curso libre se manifiesta por sí solo como síndrome hipernectimeral.

Las modalidades de esta invención se refieren además a un método
35 para determinar el ritmo circadiano (*tau*) de una persona, y a la aplicación de dicha metodología para el tratamiento de un ritmo circadiano de curso libre.

Las modalidades de la presente invención se refieren al tratamiento de sujetos que presentan síntomas de síndrome hipernectimeral, específicamente, por ejemplo, la deriva del sueño más tarde cada día, patrones de sueño nocturno anormales y/o dificultad para permanecer
5 despierto durante el día, lo que en muchos casos lleva a una discapacidad significativa, con efectos crónicos que afectan el funcionamiento social y ocupacional de estos individuos, así como también los posibles efectos negativos de la desalineación crónica en la salud.

Así, en modalidades ilustrativas, la invención comprende un método
10 para tratar el síndrome hipernectimeral en un paciente que sufre de él, dicho método comprende administrar internamente al paciente una cantidad efectiva de un agonista de melatonina, por ejemplo tasimelteon, incluido, sin limitación un método en el que el paciente sufre de discapacidad para percibir la luz (LPI) incluidos, sin limitación, pacientes
15 que tienen cero percepción de luz, es decir, pacientes que son totalmente ciegos.

Otra modalidad ilustrativa es un método para modular el ritmo de un paciente que sufre de síndrome hipernectimeral a un ciclo de 24 horas de sueño - vigilia, en el cual el paciente se despierta en o cerca de la hora de
20 despertar objetivo después de un periodo de sueño diario, por ejemplo, aproximadamente de 7 a 9 horas (entendiéndose, por supuesto, que el paciente realmente no puede dormir durante todo el periodo de sueño), dicho método comprende: tratar al paciente mediante la administración interna al paciente de una cantidad efectiva de un agonista de melatonina.

25 En modalidades ilustrativas, el agonista de melatonina es tasimelteon o un metabolito activo de él o una sal una sal aceptable farmacéuticamente de dicho metabolito. En modalidades ilustrativas, el agonista de melatonina tiene un perfil farmacológico similar al de tasimelteon, por ejemplo, tiene afinidad para MT1R y para MT2R con
30 mayor afinidad, por ejemplo 2 veces a 4 veces, mayor afinidad para MT2R y un tmax de menos de 2 horas, por ejemplo una hora o menos.

Otra modalidad ilustrativa es un método para el tratamiento crónico del síndrome hipernectimeral en una persona que es totalmente ciega, el cual comprende administrar tasimelteon a la persona por vía oral en una
35 cantidad de 20 a 50 mg una vez al día aproximadamente 1/2 hora hasta aproximadamente 1 y 1/2 horas antes de la hora de ir a dormir objetivo. En versiones de esta modalidad, los pacientes que fueron tratados

previamente con un agonista de melatonina y se moduló su ritmo circadiano a un ritmo de 24 horas se mantienen mediante la administración interna diaria a los pacientes de una cantidad efectiva de un agonista de melatonina, por ejemplo un agonista de melatonina que tiene un tmax de
 5 menos de aproximadamente 2 horas, tal como tasimelteon, por ejemplo, entre aproximadamente 0.5 y 1.5 horas antes de un periodo de sueño diario de entre aproximadamente 7 horas y aproximadamente 9 horas.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 es un ejemplo de un informe del paciente para un paciente
 10 que se determinó que no tiene ritmo circadiano de curso libre según análisis aMT6.

La FIG. 2 es un ejemplo de un informe del paciente para un paciente que se determinó que tiene ritmo circadiano de curso libre según análisis aMT6.

15 La FIG. 3 es un ejemplo de un informe del paciente para un paciente que se determinó que no tiene ritmo circadiano de curso libre según análisis de cortisol.

La FIG. 4 es un ejemplo de un informe del paciente para un paciente que se determinó que tiene ritmo circadiano de curso libre según análisis
 20 de cortisol.

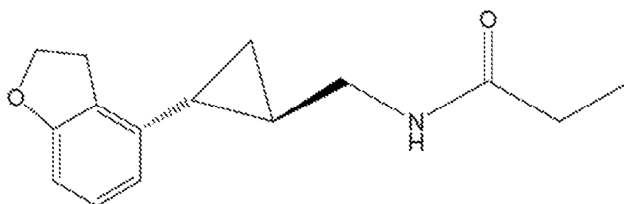
La FIG. 5 muestra una ruta metabólica de Tasimelteon y varios de sus metabolitos.

Las FIGS. 6 hasta 11 muestran gráficos del efecto de la administración conjunta de tasimelteon y fluvoxamina en la concentración
 25 de tasimelteon, el metabolito M9, el metabolito M11, el metabolito M12, el metabolito M13 y el metabolito M14, respectivamente.

Las FIGS. 12 hasta 17 muestran gráficos del efecto que tiene fumar en la concentración de tasimelteon, el metabolito M9, el metabolito M11, el metabolito M12, el metabolito M13 y el metabolito M14, respectivamente.

30 Descripción detallada de la invención

Tasimelteon tiene el nombre químico: trans-N-[[2-(2,3-dihidrobenzofuran-4-il)cicloprop-1-il]metil]propanamida, tiene la estructura de la Fórmula I:



Fórmula I

5 y se describe en US 5856529 y en US 20090105333, ambas incorporadas en el presente documento mediante referencia como si se describieran completamente.

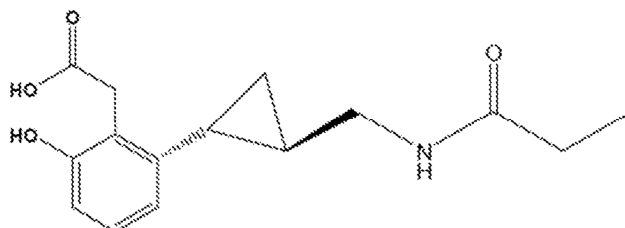
Tasimelteon es un polvo de blanco a casi blanco, con un punto de fusión de aproximadamente 78 °C (DSC) y es muy soluble o fácilmente soluble en 95% de etanol, metanol, acetonitrilo, acetato de etilo, isopropanol, polietilenglicoles (PEG-300 y PEG- 400), y solamente es poco soluble en agua. El pH natural de una solución saturada de tasimelteon en agua es de 8.5 y su solubilidad acuosa prácticamente no resulta afectada por el pH. Tasimelteon tiene una afinidad de 2 a 4 veces mayor por MT2R, con relación a MT1R. Su afinidad (K_i) por MT1R es de 0.3 a 0.4, y por MT2R es de 0.1 a 0.2. Tasimelteon es útil en la práctica de la presente invención porque es un agonista de melatonina que se ha demostrado, entre otras actividades, que modula el ritmo de los pacientes que sufren de síndrome hipernectimeral.

20 En aspectos relacionados, la presente invención se refiere al uso de un metabolito de tasimelteon como agonista de melatonina. Los metabolitos de tasimelteon incluyen, por ejemplo, un análogo de fenol-ácido carboxílico (M9) y un análogo de hidroxipropil-fenol (M11). Cada uno de ellos se forma en los seres humanos después de la administración oral de tasimelteon.

Específicamente, los aspectos de la invención comprenden el uso de tasimelteon o de los compuestos de las Fórmulas II o III, incluidas sales, solvatos e hidratos de tasimelteon o de los compuestos de la Formula III o de la Formula III, en forma amorfa o cristalina.



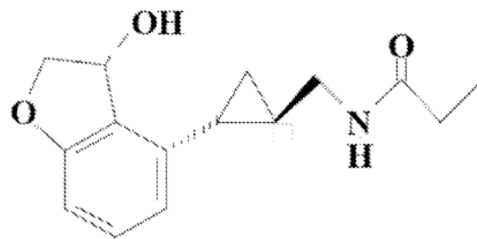
Formula II (M11)



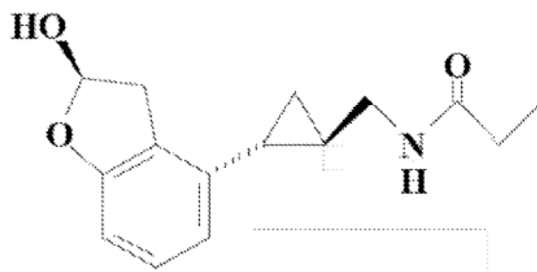
Formula III (M9)

Aunque en la presente memoria descriptiva se ilustra la configuración R-trans, la invención comprende sin embargo el uso de estereoisómeros de ella, es decir, R-cis, S-trans y S-cis. Además, la invención comprende el uso de profármacos de tasimelteon o de compuestos de la Fórmula II o de la Fórmula III, incluidos, por ejemplo, ésteres de dichos compuestos. La discusión que sigue se referirá a tasimelteon pero se entenderá que los compuestos de la Fórmula II y de la

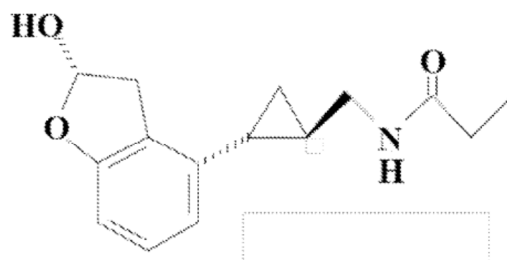
Los metabolitos de tasimelteon incluyen, por ejemplo, los que se describen en "Farmacocinética preclínica y metabolismo de BMS-214778, un nuevo agonista del receptor de melatonina" por Vachharajani et al., H. Pharmaceutical Sci., 92(4):760-772, el cual está incorporado a la presente memoria descriptiva mediante referencia. Los metabolitos activos de tasimelteon también se pueden usar en el método de la presente invención, como también las sales de tasimelteon aceptables farmacéuticamente o sus metabolitos activos. por ejemplo, además de los metabolitos de la Fórmula II y de la Fórmula II anteriores, los metabolitos de tasimelteon también incluyen los análogos monohidroxilados M13 de la Fórmula IV, M12 de la Fórmula V y M14 de la Fórmula VI.



Fórmula IV



Fórmula V



Fórmula VI

Así, es evidente que la presente invención contempla la modulación

del ritmo de pacientes que sufren de ritmo circadiano de curso libre a un ritmo circadiano de 24 horas mediante la administración de un regulador del ritmo circadiano (es decir, un modificador del ritmo circadiano) capaz de adelantar la fase y/o de modular los ritmos circadianos, tal como un

5 agonista de melatonina como tasimelteon o un metabolito activo de tasimelteon o una sal de él aceptable farmacéuticamente. Otros agonistas de MT1R y MT2R, es decir, agonistas de melatonina, pueden tener efectos similares en el reloj corporal maestro. Así, por ejemplo, la presente invención contempla además el uso de agonistas de melatonina tales

10 como, pero sin limitarse a ellos, melatonina, N-[1-(2,3-dihidrobencofuran-4-il)pirrolidin-3-il]-N-etilurea y compuestos relacionados estructuralmente que se describen en US 6,211,225, LY-156735 ((R)-N-(2-(6-cloro-5-metoxi-1H-indol-3-il)propil)acetamida) (que se describe en la patente estadounidense n.º 4,997,845), agomelatina (N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida) (que se describe en la patente estadounidense n.º 5,225,442), ramelteon ((S)-N-[2-

15 (1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno-[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida), 2-fenilmelatonina, 8-MPDOT, 2-yodomelatonina, y 6-cloromelatonina. Otros agonistas de melatonina incluyen, sin limitación, los mencionados en la publicación de la solicitud de patente estadounidense n.º 20050164987,

20 que está incorporada a la presente memoria descriptiva mediante referencia, específicamente: TAK-375 (ver Kato, K. et al. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2000, 3 (Suppl. 1): Abst P.03.130; ver también los resúmenes P.03.125 y P.03.127), CGP 52608 (1-(3-alil-4-oxotiazolidin-2-ilideno)-4-metiltiosemicarbazona) (ver Missbach et al., J. Biol. Chem.

25 1996, 271, 13515-22), GR196429 (N-[2-[2,3,7,8-tetrahidro-1H-fur-o(2,3-g)indol-1-il]etil]acetamida) (ver Beresford et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1998, 285, 1239-1245), S20242 (N-[2-(7-metoxi naft-1-il)etil]propionamida) (ver Depres-Brummer et al., Eur. J. Pharmacol. 1998, 347, 57-66), S-23478 (ver Neuropharmacology Julio 2000), S24268 (ver Naunyn

30 Schmiedebergs Arch. Junio 2003), S25150 (ver Naunyn Schmiedebergs Arch. Junio 2003), GW-290569, luzindol (2-bencil-N-acetilriptamina) (ver patente estadounidense n.º 5,093,352), GR135531 (5-metoxicarbonilamino-N-acetilriptamina) (ver Publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 20010047016), Investigación del compuesto A

35 de melatonina, agonista A de melatonina (ver IMSWorld R&D Focus Agosto 2002), Análogo B de melatonina (ver Pharmaprojects Agosto 1998), Agonista C de melatonina (ver Chem. Pharm. Bull. (Tokio) enero

2002), Agonista D de melatonina (ver J. Pineal Research Noviembre 2000), Agonista E de melatonina (ver Chem. Pharm. Bull. (Tokio) Febrero 2002), Agonista F de melatonina (ver Reprod. Nutr. Dev. Mayo 1999), Agonista G de melatonina (ver J. Med. Chem. Octubre 1993), Agonista H
 5 de melatonina (ver Famaco marzo 2000), Agonista I de melatonina (ver J. Med. Chem. Marzo 2000), Análogo J de melatonina (ver Bioorg. Med. Chem. Lett. Marzo 2003), Análogo K de melatonina (ver MedAd News septiembre 2001), Análogo L de melatonina, AH-001 (2-acetamido-8-metoxitetralina) (ver patente estadounidense n.º 5,151,446), GG-012 (4-
 10 metoxi-2-(metilen propilamida)indano) (ver Drijfhout et al., Eur. J. Pharmacol. 1999, 382, 157-66), Enol-3-I PA, ML-23 (N-2,4-dinitrofenil-5-metoxi-triptamina) (ver patente estadounidense n.º 4,880,826), SL-18.1616, IP-100-9 (US 5580878), Péptido A inductor del sueño, AH-017 (ver patente estadounidense n.º 5,151,446), AH-002 (8-metoxi- 2-
 15 propionamido-tetralin) (ver patente estadounidense n.º 5,151,446) e IP-101. Los metabolitos, profármacos, estereoisómeros, polimorfos, hidratos, solvatos, y sales de los compuestos anteriores que son activos directa o indirectamente, por supuesto se pueden usar también en la práctica de la presente invención.

20 Se prefiere a los agonistas de melatonina con un perfil de unión a MT1R y MT2R similar al de tasimelteon, que tiene de 2 a 4 veces mayor especificidad por MT2R.

Tasimelteon se puede sintetizar mediante procedimientos conocidos en la técnica. La preparación de un producto intermedio 4-vinil-2,3-
 25 dihidrobenzofuran ciclopropilo se puede llevar a cabo como se describe en US7754902, la cual está incorporada en la presente memoria descriptiva mediante referencia como si estuviera descrita en su totalidad.

Los profármacos, por ejemplo ésteres, y sus sales aceptables farmacéuticamente, se pueden preparar mediante el ejercicio de
 30 habilidades rutinarias en la técnica.

En los pacientes que sufren de síndrome hipernectimeral, los ritmos circadianos de la melatonina y el cortisol y el ciclo natural día / noche se desincronizan. Por ejemplo, en los pacientes que sufren de ritmo circadiano de curso libre, las acrofases de la melatonina y el cortisol
 35 ocurren en más de 24 horas, por ejemplo > 24.1 horas, antes de cada acrofase de melatonina y cortisol del día anterior, respectivamente, lo que produce una desincronización durante días, semanas o incluso meses,

dependiendo de la longitud del ritmo circadiano de un paciente, antes de que los ciclos de melatonina, cortisol y día / noche se sincronicen de nuevo temporalmente.

La desalineación crónica de cortisol se ha asociado con trastornos metabólicos, cardíacos, cognitivos, neurológicos, neoplásicos y hormonales. Estos trastornos incluyen, por ejemplo, obesidad, depresión, insuficiencias neurológicas.

Esta invención muestra que el ritmo circadiano de la melatonina está ligado a la modulación del ritmo circadiano del cortisol.

Así, en un aspecto, una modalidad ilustrativa de la invención proporciona un método para modular el ritmo de un paciente que sufre de un ritmo circadiano de melatonina anormal, o un ritmo circadiano de cortisol anormal, a un ritmo circadiano de 24 horas mediante la administración interna al paciente de una cantidad efectiva de un agonista de melatonina, en particular, tasimelteon o un metabolito activo de él.

En aspectos relacionados, la presente invención proporciona un método para prevenir o tratar trastornos asociados con un ritmo circadiano de melatonina o de cortisol desincronizado, es decir, un ritmo circadiano que no está sincronizado con el ciclo natural día / noche. Dicho método comprende administrar internamente a un paciente que tiene ritmo circadiano de melatonina o cortisol desincronizado, una cantidad efectiva de un agonista de melatonina, en particular, tasimelteon o un metabolito activo de él, tal como se describe en la presente memoria descriptiva.

El método para tratar el síndrome hipernectimeral (que incluye adelantar la fase y/o modular el ritmo circadiano de la melatonina o del cortisol) en un paciente que sufre de esta afección mediante la administración interna de una cantidad efectiva de tasimelteon tal como se describe en la presente memoria descriptiva tiende a ser efectivo con mayor frecuencia en pacientes que tienen mayores cantidades de melatonina endógena. En otras palabras, la probabilidad de eficacia del tratamiento está relacionada con la cantidad de melatonina presente de forma natural en el organismo del paciente.

El método para tratar el síndrome hipernectimeral (que incluye adelantar el ritmo circadiano de la melatonina o del cortisol) en un paciente que sufre de esta afección mediante la administración interna de una cantidad efectiva de tasimelteon tal como se describe en la presente memoria descriptiva tiende a ser efectivo con mayor frecuencia en

pacientes en quienes el tratamiento previo del ritmo circadiano (es decir *tau*) está por debajo de cierto umbral. Dicho umbral puede ser, por ejemplo, 25.0 horas, 24.9 horas, 24.8 horas, 24.7 horas, 24.65 horas, o 24.6 horas, de tal forma que la probabilidad de eficacia del tratamiento es mayor en el caso de los pacientes cuyo *tau* es inferior al umbral.

De conformidad con la presente invención, una agencia reguladora, un paciente, un proveedor de servicios de salud o un proveedor de seguros o una o más entidades o personas de este tipo, puede escoger una probabilidad de eficacia que sea suficiente para soportar el inicio del tratamiento con un agonista de melatonina, en particular tasimelteon. Por ejemplo, se puede decidir que si la probabilidad de eficacia es menor que un umbral de probabilidad seleccionado, entonces no se debe tratar al paciente con el agonista de melatonina.

Alternativamente, dicho umbral de probabilidad se puede usar como un factor para determinar si aplicar o no un estándar elevado de monitoreo para la eficacia y/o eventos adversos. Por ejemplo, se puede decidir que si la probabilidad de eficacia es menor que un umbral de probabilidad seleccionado, entonces se examinará al paciente para determinar signos de eficacia y/o de eventos adversos dentro de aproximadamente 6 a 9 semanas después del inicio del tratamiento. Este monitoreo intensificado también puede comprender monitoreo más frecuente y/o menor tolerancia para la falta de eficacia evidente o para la ocurrencia de efectos secundarios. Por ejemplo, si no hay ninguna evidencia de eficacia o si es escasa, o si hay signos de eventos adversos, quizás incluso signos menores o tempranos, entonces se puede suspender o modificar el tratamiento con agonista de melatonina. El monitoreo intensificado puede incluir pedir a un paciente que lleve un diario de sueño que podría incluir, por ejemplo el registro del paciente de las horas de sueño y vigilia, la frecuencia y duración de las siestas, la latencia del sueño, la duración del sueño en la noche, etc., dicho registro se lleva por escrito, de forma digital o por teléfono.

La eficacia para estos fines se puede determinar de varias maneras, entre ellas, por ejemplo, mediante la determinación del *tau* del paciente después del inicio del tratamiento y seguido por lo menos por un ciclo circadiano completo durante el cual se ha tratado al paciente, por ejemplo, aproximadamente 6 hasta aproximadamente 9 semanas después del inicio del tratamiento, o mediante el examen de la salud física o emocional del

paciente, por ejemplo sometiendo al paciente a un examen físico o preguntándole acerca de sus patrones de sueño, efectos secundarios, siestas durante el día, bienestar general, etc.

Poco tiempo después de terminado el tratamiento puede decidirse, por ejemplo, que el paciente debe recibir una dosis diferente del agonista de melatonina o un agonista de melatonina diferente, por ejemplo un agonista de melatonina diferente que tenga la actividad farmacológica, es decir, unión a MT1R y MT2R y afinidades de unión relativas, y $t_{1/2}$ de tasimelteon.

El umbral de probabilidad que se discute arriba se puede correlacionar con un umbral de concentración de melatonina en una muestra biológica tomada de un paciente. Por ejemplo, los niveles de melatonina se pueden medir directamente en muestras de sangre, plasma, orina, saliva, etc., y se puede establecer la concentración de melatonina que corresponde a un umbral de probabilidad seleccionado. Se puede hacer referencia a la concentración de melatonina que corresponde al umbral de probabilidad seleccionado como concentración umbral.

Los niveles de melatonina generalmente se determinan (1) mediante medición de la cantidad de metabolito urinario primario de melatonina, 6-sulfatoximelatonina (aMT6s) recolectado cada 2 a 8 horas en un periodo de 24 a 48 horas, (2) mediante medición de los niveles de melatonina en muestras de saliva tomadas cada 30 a 60 minutos bajo luz tenue, o (3) mediante medición de los niveles de melatonina en muestras de sangre tomadas frecuentemente, por ejemplo, cada 20 a 30 minutos. Estos métodos están resumidos, por ejemplo, en Benloucif et al., J Clin Sleep Med, 4(1): 66-69 (2008).

Está dentro de las habilidades de la técnica, y por lo tanto está comprendido en la presente invención, el uso de cualquier concentración o tasa de producción de melatonina sustituta para determinar la duración del ritmo de melatonina, es decir, tau. Por ejemplo, tal como se describe específicamente en la presente memoria descriptiva, uno puede usar cantidades de un aMT6s como un sustituto para cantidades de melatonina y uno puede usar el ritmo circadiano del cortisol o el ritmo circadiano de aMT6s como un sustituto del ritmo circadiano, es decir, la duración del ritmo circadiano del cortisol puede ser un sustituto para la duración del ritmo circadiano de aMT6s, el cual puede ser un sustituto para la duración del ritmo circadiano de la melatonina (es decir, tau). Alternativamente o de

manera adicional, uno puede usar cortisol como dicho sustituto de melatonina.

En una modalidad ilustrativa, la cantidad de melatonina se mide indirectamente de tal forma que al medir las cantidades de un sustituto de melatonina, específicamente aMT6s en muestras de orina, y usando dichas cantidades para estimar la acrofase y las cantidades o las concentraciones en sangre de aMT6s endógeno promedio y máxima.

En una modalidad ilustrativa, el sustituto de melatonina es la velocidad de producción de aMT6s determinada mediante la medición de aMT6s en muestras de orina. En este caso, la concentración umbral sería en realidad la velocidad de excreción expresada, por ejemplo, en unidades de ng/h. Esta velocidad se puede determinar mediante medición de la concentración de aMT6s en una alícuota de orina (ng/mL) y multiplicándola por el volumen/tiempo (mL/h) de micción a partir del cual se obtuvo la alícuota, como se explica más adelante con mayor detalle. La medida sustituta se usa en esta modalidad ilustrativa por conveniencia solamente, y se puede volver a calcular fácilmente como la concentración de aMT6s en la orina y expresada, por ejemplo, en unidades de ng/mL o como la cantidad absoluta de aMT6s en la orina y expresada, por ejemplo, en unidades de ng o mg. Estas cantidades, ya sea que estén expresadas como velocidades de excreción, concentraciones o pesos, también se pueden convertir en cantidades de melatonina expresadas de manera similar.

Por ejemplo, un paciente que tenga una velocidad de producción máxima de aMT6s, es decir, una velocidad de excreción de 1500 ng/h en la orina es un probable respondedor a tasimelteon. Por lo tanto, la concentración umbral se puede establecer en 1500 ng/h de aMT6s. Alternativamente, la concentración umbral también se puede establecer en 2000 ng/h de aMT6s urinario (por ejemplo, muestras de orina recogidas en intervalos de 4 horas y durante un periodo de sueño nocturno) o cualquier cantidad conveniente entre ellas, por ejemplo, 1550, 1600, 1650, 1700, 1750, 1800, 1850, 1900, o 1950 ng/h. Alternativamente, también se puede establecer que la concentración umbral también sea mayor que 2100, ng/h de aMT6s urinario, por ejemplo, 2100, 2200, 2300, 2400 o 2500 ng/h.

Una concentración umbral de 1500 ng/h de aMT6s indica una probabilidad mayor que 50% de que un paciente dado responderá al tratamiento, es decir, se espera que más de 50% de una población de

pacientes que tienen una concentración máxima de aMT6s en orina (o la concentración de melatonina que es equivalente a ella en otra muestra biológica) respondan al tratamiento. De acuerdo con los resultados del estudio presentados en lo anterior, se espera que más de
5 aproximadamente 75%, o incluso más de aproximadamente 80% o 90% de los pacientes responderán si tienen velocidades de producción de aMT6s máximas en orina (o concentraciones de melatonina correspondientes en una muestra biológica) de 1500 ng/h o 2000 ng/h.

Si se usan los niveles de melatonina endógena para predecir la
10 probabilidad de respuesta del paciente y no para la determinación de *tau*, entonces no es necesario determinar la velocidad de excreción de aMT6s en puntos de tiempo o en espacios de tiempo durante un día completo. En su lugar, por ejemplo, se puede medir la cantidad de melatonina, inferida a partir de aMT6s en orina, en la orina recolectada y se puede agrupar en un
15 solo lote durante un periodo de 24 horas o incluso durante un periodo más corto. De hecho, en modalidades ilustrativas, los niveles de melatonina indicados mediante aMT6s en orina o directamente como melatonina por ejemplo en sangre o saliva, se pueden medir en puntos de tiempo dados una vez o varias veces al día.

20 La capacidad de predecir la probabilidad de respuesta al fármaco es muy importante para los proveedores de servicios de salud, por ejemplo, los médicos y los pacientes, así como también, para los proveedores de reembolso de servicios de salud, por ejemplo, proveedores de seguros para fármacos de prescripción. Así, en una modalidad, antes del inicio del
25 tratamiento del síndrome hipernectimeral con un agonista de melatonina, por ejemplo tasimelteon, se realizan pruebas al paciente para determinar sus niveles de melatonina endógena, en particular, su concentración máxima de melatonina. Estas pruebas se pueden llevar a cabo usando una muestra biológica, por ejemplo, orina, sangre, plasma o saliva, con el
30 uso de las metodologías descritas en lo anterior o cualquier otra metodología. Debido a que el método de la presente invención proporciona una probabilidad de respuesta, el método para determinar la concentración máxima de melatonina no requiere precisión. Es suficiente que éste proporcione una estimación, por ejemplo, dentro del 20%, en cuyo caso, si
35 la concentración umbral se establece en 2000 ng/h de aMT6s urinario, se puede considerar a un paciente como probable respondedor si se determina que la excreción en orina máxima de aMT6s del paciente es de

1600 ng/h o más. Incluso menos precisión, por ejemplo dentro de 25% o 30%, puede ser aceptable. Como en el caso de la determinación de *tau*, también se puede usar otros sustitutos para los niveles de melatonina endógena.

5 Un aspecto adicional de la presente invención surge del hecho de que se sabe que algunos agentes terapéuticos reducen los niveles endógenos de melatonina. Entre estos agentes destacan los antagonistas del receptor beta-adrenérgico, denominados comúnmente "bloqueadores beta", los cuales se prescriben comúnmente para el tratamiento de
10 arritmias cardíacas, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva e hipertensión. Los bloqueadores beta incluyen, por ejemplo, alpernolol, altenolol, carvedilol, metoprolol y propanolol, por nombrar unos cuantos.

 Así, en un aspecto, la presente invención comprende la clasificación de pacientes con síndrome hipernectimeral que están recibiendo
15 tratamiento con bloqueadores beta como poco respondedores al tratamiento con agonista de melatonina. En esta modalidad ilustrativa, dichos pacientes pueden no estar sometidos a una determinación de la concentración máxima de melatonina, sino que en lugar de ello, se pueden tratar como si sus concentraciones de melatonina estuvieran por debajo de
20 la concentración umbral. Otros factores que pueden tener un efecto adverso en la eficacia son los NSAID y la luz.

 En una modalidad ilustrativa relacionada, se pueden dar instrucciones a un paciente con síndrome hipernectimeral para que se someta a una determinación de concentración de melatonina debido a que
25 se le está tratando con bloqueadores beta, para determinar si el tratamiento con el bloqueador beta de hecho está haciendo que el nivel máximo de melatonina del paciente caiga por debajo de la concentración umbral.

 En aspectos relacionados de la presente invención, los niveles de
30 melatonina en plasma o el tratamiento con bloqueador beta, o ambos, se usan como indicadores de eficacia en combinación con otros marcadores de eficacia o eventos adversos. Así, por ejemplo, una modalidad ilustrativa de la presente invención comprende tratar a un paciente que sufre de síndrome hipernectimeral con tasimelteon si el paciente tiene niveles
35 máximos de melatonina que corresponden a 1500 ng/h (o 2000 ng/h) de aMT6s en la orina recogida durante periodos de 4 horas o durante un periodo de sueño nocturno y si el paciente es positivo para uno o más

marcadores de eficacia adicionales. La incorporación de este marcador o marcadores de eficacia adicional puede mejorar la capacidad de un proveedor de servicios de salud para evaluar la probabilidad de que un paciente que sufre de ritmo circadiano hipernectimeral se beneficie del tratamiento con un agonista de melatonina tal como tasimelteon.

En modalidades relacionadas, un sistema de computación recibe información acerca de la prescripción de tasimelteon y funciona para asociar esa información con la información sobre los niveles de melatonina endógena del paciente para producir un informe que indica la probabilidad de eficacia o para producir un informe que declara que una dosis más alta o menor de tasimelteon, por ejemplo, < 20 mg/d o > 20 mg/d es indicada.

Se puede diagnosticar que los pacientes sufren del síndrome hipernectimeral mediante la estimación del periodo circadiano de cada paciente (τ). Los pacientes cuyo τ excede las 24 horas reciben un diagnóstico de síndrome hipernectimeral. Así, en general, los pacientes con síndrome hipernectimeral que se pueden beneficiar del tratamiento con tasimelteon tienen un τ , tal que se puede determinar mediante al análisis del ritmo circadiano de aMT6s o de cortisol, que es mayor que 24 horas, por ejemplo, más de aproximadamente 0.1 hora mayor que 24 horas y en algunos casos, por lo menos aproximadamente 0.2, 0.3, 0.4 y tan grande como aproximadamente 1.4 horas mayor que 24 horas. Como se describe en la presente memoria descriptiva, el ritmo circadiano del cortisol se puede usar en lugar del ritmo de aMT6s o en lugar de él, aunque los cálculos del ritmo circadiano del cortisol pueden ser menos precisos en el sentido en que dichos datos recopilados a partir de análisis de una población de pacientes pueden presentar una desviación estándar mayor.

Para vigilar los ciclos de melatonina en circulación en un sujeto, es conveniente analizar los niveles del metabolito principal de melatonina, que es el 6-sulfatoximelatonina (aMT6s) en orina, puesto que su patrón de producción se correlaciona estrechamente con los niveles de melatonina en circulación. Sin embargo, la presente invención contempla la medición de niveles de aMT6s en otras muestras corporales, tales como sangre, por ejemplo plasma, o saliva, y también contempla la medición directa de melatonina o de otros sustitutos para los niveles de melatonina. Está dentro de las habilidades de la técnica correlacionar los niveles de tasimelteon o de los metabolitos de tasimelteon en otras muestras

corporales (es decir, distintas de aMT6s en orina) con los niveles de melatonina en circulación. Por ejemplo, se puede usar las cantidades de cortisol en sangre o en orina de una forma similar al uso de aMT6s para determinar tau.

- 5 Un protocolo útil para la estimación de tau en candidatos para pruebas clínicas para el tratamiento del síndrome hipernectimeral, cuyo método se puede aplicar al diagnóstico del síndrome hipernectimeral en un paciente dado, es el siguiente:

10 Cada sujeto se someterá a 4 sesiones de recolección de orina de 48 horas en los días nominales 7, 14, 21 y 28. Durante cada sesión, se registrará el inicio de la sesión y el tiempo de cada micción. La orina recogida en periodos de 4 horas (iniciándose el primer periodo de recolección de 4 horas del día en el tiempo de despertar programado), o aproximadamente 8 horas durante el sueño, se agrupará (el "intervalo de recolección"); por ello, los sujetos tendrán un total de 10 intervalos de recolección de orina durante cada periodo de 48 horas. Una enfermera del estudio determinará el volumen de orina recolectado durante cada intervalo (la orina se transferirá a un cilindro graduado) y se analizará una alícuota para detectar aMT6s.

- 20 En cada intervalo de recolección, se usará el tiempo inicial y final del intervalo para determinar el punto medio y la duración del intervalo. La hora de inicio de un intervalo dado se define como la última hora de micción desde las 4 horas (u 8 horas) previas; la hora final de un intervalo dado se define como la última hora de micción dentro del intervalo de recolección.

25 La masa del metabolito primario de melatonina (aMT6s) excretado durante el intervalo se determinará como el producto de la concentración de aMT6s y el volumen de orina. La velocidad de excreción de aMT6s se determinará como la masa de aMT6s excretada dividida entre la duración del intervalo. Esta velocidad estará asociada con el punto medio del intervalo, referido a la media noche precedente al inicio del primer intervalo en esa sesión.

30 Por ejemplo, si un intervalo de recolección el Día 27 corre desde las 9 am hasta la 1 pm (y el paciente ha orinado exactamente a las 9 am y exactamente a la 1 pm), al punto medio de ese intervalo se le asignará el valor 11.0. A un intervalo comparable al día siguiente de esa sesión se le asignaría un valor de 35.0.

Para ajustar los cambios en la hora del reloj debido a los cambios con el horario del ahorro de luz, no se realizarán recolecciones de orina el día del cambio de hora. Para la selección habrá ocasiones en las que las 4 semanas distintas en que se realizan las recolecciones de orina comprenderán un cambio en la hora. Por lo tanto, todas las horas de recolección de orina se trasladarán automáticamente a la hora estándar local para los cálculos, y luego se volverán a llevar a DST para fines de presentación de informes, cuando sea apropiado.

En algunas situaciones, las recolecciones de orina o su registro estarán incompletas. Se invocarán los siguientes procedimientos para enfrentar esta situación:

1. Si el sujeto no registra una micción, no se tomará ninguna acción si hay varias micciones registradas dentro de un intervalo.
2. Si solamente ocurre una micción en un intervalo de recolección y el paciente no puede recordar la hora de la micción, entonces se excluirá del análisis todo el periodo de recolección de 48 horas, y se le pedirá al sujeto que recolecte otras 48 horas de orina después del Día 28. No sería posible determinar con exactitud a cuál intervalo de recolección pertenece la orina no identificada. En consecuencia, la asignación apropiada de horas de inicio y de fin para todos los intervalos de recolección podría cuestionarse.
3. Si el paciente desecha una micción pero se conoce la hora de la micción, la duración asociada con esa micción (tiempo de la micción menos el tiempo de la micción previa) se restará de la duración total asociada con ese intervalo. Esta duración modificada se usará para calcular la velocidad de excreción de aMT6s. Si una muestra desechada es la primera o la última de las muestras de un intervalo, el punto medio de ese intervalo se calculará sin considerar esa muestra.
4. Si están disponibles menos de 4 muestras para una sesión de recolección de 4 horas, el ajuste del coseno se verá afectado (grados de libertad inadecuados). En consecuencia, no se determinará la acrofase si están disponibles menos de cuatro muestras.

Para cada sesión se determinará la acrofase mediante ajuste del coseno a los datos de esa sesión usando regresión no lineal no ponderada.

El ajuste se realizará usando un algoritmo de ajuste de mínimos cuadrados no lineal. El proceso de ajuste estimará el cambio de fase, el mesor y la

amplitud, y sus respectivos errores estándar; el periodo del coseno se fijará en 24 horas. *

La acrofase se determinará como el módulo del cambio de fase de 24 horas.

- 5 Si están disponibles los valores de la acrofase de tres o más sesiones, *tau* se calculará mediante el siguiente procedimiento:

1. La acrofase se calculará nuevamente con relación al día 0 (24 •día de inicio de cada sesión + acrofase).

2. Estos valores se someterán a regresión contra el día de inicio de
10 cada sesión mediante regresión lineal ponderada. La ponderación se realizará mediante el cuadrado inverso del error estándar asociado con la estimación de la acrofase para cada sesión.

Así, un método para determinar el ritmo circadiano (*tau*) de un paciente y para tratar a un paciente con un agonista de melatonina, en particular, tasimelteon, en función del *tau* de ese paciente está relacionado con la presente invención. En modalidades ilustrativas, el método para
15 determinar *tau* y para tratar a un paciente con base en el *tau* del paciente, en particular, en función del tiempo de la acrofase aMT6s, comprende los pasos (a) hasta (f) siguientes:

- 20 a) recolectar por lo menos una muestra biológica del paciente durante cada uno de una pluralidad de intervalos de recolección uniformes (CI) por lo menos durante dos sesiones de recolección, cada sesión de recolección dura por lo menos 48 horas;

- b) si durante cada CI se recogen varias muestras biológicas,
25 entonces de manera opcional agrupar físicamente todas las muestras recogidas dentro de un CI dado, y en tal caso, asignar un punto de tiempo de recolección a cada CI;

- c) medir la cantidad (absoluta o concentración) de melatonina o de un sustituto de melatonina en cada una de las muestras o de las muestras
30 agrupadas;¹

- d) opcionalmente convertir la cantidad de melatonina o de sustituto

* Aunque se presume que estos sujetos tienen un *tau* > 24 horas, los intentos de estimación del tau llevaron a resultados sistemáticamente deficientes con varios conjuntos de datos experimentales. Steven Lockley, Ph.D., un experto en este campo, usa este enfoque.

de melatonina en cada punto de tiempo de recolección en una tasa de producción;

- e) someter la cantidad de melatonina o de sustituto de melatonina o la velocidad de producción de melatonina o de sustituto de melatonina en cada punto de tiempo de recolección a análisis del coseno para modelar el ciclo del paciente, inclusive la acrofase, de la cantidad o de la producción de melatonina o del sustituto de melatonina cada día;

- f) ajustar las determinaciones de la acrofase en serie a un modelo de regresión lineal ponderado con el fin de determinar tau, en donde $\tau = 24 + \text{pendiente}$.

Aunque se menciona arriba el análisis del coseno, se tendrá en cuenta que se pueden usar otros métodos, por ejemplo, un análisis de ajuste biarmónico, en particular, para el análisis del ritmo de cortisol.

- Después de dicha determinación de τ , se puede tratar a un paciente con un agonista de melatonina, por ejemplo tasimelteon, tal como se describe en el paso (g) siguiente:

- g) si el τ del paciente es mayor que 24 horas, entonces:

- (i) proyectar la acrofase del paciente para cada uno de por lo menos 30 días después del Día 2 de la sesión de recolección final mediante adición de τ a la acrofase de dicho Día 2 final y a cada día posteriormente y

- (ii) tratar al paciente mediante la administración diaria interna de una cantidad efectiva del agonista de melatonina antes de la hora de dormir, comenzando en la noche del día de inicio óptimo del tratamiento o en una noche dentro de la ventana de inicio óptima del tratamiento, durante un ciclo circadiano subsiguiente.

El día de inicio del tratamiento óptimo es el día en el cual se espera que la hora de sueño del paciente esté lo más cerca de la hora que hubiera sido normal para el paciente, es decir, 24 horas, es decir, < 24.1 h, *tau*. Este día generalmente es el día de la noche en la cual se prevé que la acrofase de melatonina (o del sustituto de melatonina) del paciente será la acrofase óptima, es decir la hora en la cual ocurriría la acrofase si el paciente tuviera un ritmo circadiano normal. No es necesario iniciar el tratamiento precisamente el día de inicio óptimo del tratamiento, pero se recomienda que se inicie el tratamiento ese día o dentro de un intervalo de días a cada lado de dicho día. Dicho intervalo se denomina ventana de inicio óptima del tratamiento en la presente memoria descriptiva. Dicha

ventana generalmente comprende el día de inicio óptimo del tratamiento y (a) los días inmediatamente siguientes en los cuales se prevé que la acrofase de melatonina (o del sustituto) no ocurrirá después de aproximadamente 3.5 horas (por ejemplo 3 horas, 3.5 horas o 4 horas) después que la acrofase óptima de melatonina (o del sustituto) y (b) los días inmediatamente precedentes en los cuales se prevé que la acrofase de melatonina (o del sustituto) no ocurrirá antes de 5 horas antes que la acrofase óptima de melatonina (o del sustituto).

Por conveniencia, la ventana de inicio óptima del tratamiento se puede definir como la cantidad de días antes y después del día de inicio óptimo del tratamiento proyectado, por ejemplo, 2 días antes y 2 días después, para una ventana de inicio óptima del tratamiento que comprende un total de 5 días. Dicha ventana se ilustra en la Figura 2, en donde el primer día de inicio óptimo del tratamiento es el 4 de diciembre de 2010 y la ventana de inicio óptima del tratamiento se define por conveniencia como el 2 de diciembre de 2010 hasta el 6 de diciembre de 2010.

Se apreciará, sin embargo, que la ventana se puede personalizar como se resume en lo anterior en función del *tau*, de un paciente dado, es decir, dependiendo de cuán rápido esté corriendo el ritmo circadiano de un paciente, de tal forma que un paciente con ritmo circadiano de movimiento relativamente rápido tendrá una ventana óptima más estrecha que un paciente con un ritmo circadiano que se mueve relativamente lento.

El monitoreo normal puede incluir el paso (h) siguiente:

h) después de un periodo de tratamiento de por lo menos un ciclo circadiano completo (basado en el tau del tratamiento previo del paciente, evaluar la modulación del ritmo de la siguiente forma:

(i) Si $\tau < 24.1$ horas con un intervalo de confianza de 95% que recorre las 24.0 horas, entonces se considera que se sincronizará al paciente con un día de 24 horas;

(ii) Si las últimas dos estimaciones de acrofase están dentro del intervalo deseado, es decir, de -2 a + 6 horas desde la acrofase óptima, y la desviación estándar de estas dos acrofases se superpone, entonces, tomando una muestra biológica adicional y recalculando con base en las últimas estimaciones de la acrofase (las dos originales + la adicional) y si $\tau < 24.1$ horas con un intervalo de confianza de 95% que recorre las 24.0 horas, se considera que se sincronizará al paciente con un día de 24

horas;

(iii) Si $\tau \geq 24.1$ horas o el intervalo de confianza de 95% no recorre las 24.0 horas, entonces se vuelve a analizar al paciente.

La duración de un ciclo circadiano completo variará dependiendo de la velocidad con la cual un paciente dado tiene el curso libre. Por ejemplo, con referencia a la Figura 2, un paciente que tenga un τ de 24.6 horas completará un ciclo circadiano en aproximadamente 39 días (por ejemplo, del 4 de diciembre de 2010 hasta el 13 de enero de 2011). Un paciente con un ritmo más lento, por ejemplo, $\tau = 24.5$, tendrá un ciclo más largo, y por el contrario, un paciente con un ritmo más rápido, por ejemplo, $\tau = 24.7$, tendrá un ciclo más corto.

La determinación de τ y el método de tratamiento descrito en general en lo anterior, pueden comprender una cualquiera o cualquier combinación de cualquiera de dos o más de las siguientes limitaciones:

1. las cantidades de melatonina se miden indirectamente mediante la medición de las cantidades de un sustituto de melatonina; dicho sustituto es aMT6s.
2. la muestra biológica es orina, toda la orina recolectada durante un CI dado se agrupa físicamente, y el punto medio del CI se asigna como el punto de tiempo de recolección para ese CI.
3. cada CI durante el tiempo de alerta es de 4 horas y el tiempo de sueño tiene un solo CI, siempre y cuando las muestras no se recolecten durante el primer periodo de cuatro horas de cada sesión de recolección, o si se recolectan, no se usen en la determinación de τ .
4. el punto de tiempo de recolección para cada CI se define como el punto medio entre el tiempo de la última micción en el CI inmediatamente precedente a un CI dado y la última micción en el CI dado.
5. hay 4 sesiones de recolección.
6. hay 48 horas en cada sesión de recolección.
7. las sesiones de recolección se realizan una vez por semana.
8. el día de inicio óptimo del tratamiento es el día de la noche en la cual se prevé que la acrofase de melatonina o del sustituto de melatonina sea la acrofase óptima.
9. la acrofase óptima es el momento en el cual se prevé que la acrofase de aMT6s estará más cerca de, y no ocurrirá más tarde que, aproximadamente 3.5 horas antes de la hora de despertar esperada del paciente.

10. la ventana de inicio óptima del tratamiento incluye el día de inicio óptimo del tratamiento y (a) los días inmediatamente siguientes en los cuales se prevé que la acrofase de melatonina no ocurrirá después de 3 horas más tarde que la acrofase óptima y (b) los días inmediatamente precedentes en los cuales se prevé que la acrofase de melatonina no ocurrirá más temprano que 5 horas antes que la acrofase óptima. En dichas modalidades se puede usar cortisol en lugar de aMT6s con ajuste para tomar en cuenta la diferencia entre el ritmo circadiano del cortisol y el ritmo circadiano de aMT6s.
11. el tratamiento comprende la administración interna de una cantidad efectiva de tasimelteon una vez al día, siendo la hora de administración aproximadamente 5 horas antes de la hora de la acrofase óptima de aMT6s, y en donde el tratamiento continúa diariamente por lo menos durante un ciclo circadiano completo. En dichas modalidades se puede usar cortisol en lugar de aMT6s con ajuste para tomar en cuenta la diferencia entre el ritmo circadiano del cortisol y el ritmo circadiano de aMT6s.
12. Las cantidades de melatonina o de sustituto de melatonina se miden en unidades absolutas o en unidades de concentración.
13. la cantidad de melatonina o sustituto de melatonina en la muestra biológica se determina como el producto de la concentración de aMT6s (masa/volumen) y el volumen de la muestra biológica.
14. la velocidad de producción de melatonina o sustituto de melatonina se determina como la masa de melatonina o sustituto de melatonina producida y recogida durante cada CI dividido entre la duración del CI.
15. la velocidad de producción se expresa en g/h.
16. no se recolectan muestras el día en que el reloj cambia a o desde el horario de verano (DST) y, si las sesiones de recolección abarcan un cambio en el horario, todos los puntos de tiempo de recolección se trasladan a la hora estándar local para los cálculos y luego se vuelven a trasladar a la hora DST u hora estándar, según sea apropiado, para fines de presentación de informes.
17. el paciente recolecta las muestras en un envase para recolección de muestra y las entrega a un laboratorio de análisis, por ejemplo, un laboratorio de diagnóstico.
18. el paciente registra la fecha y la hora de cada recolección de

muestra en una etiqueta que se ha fijado previamente al envase de recolección o que el paciente aplica al envase de recolección.

19. la fecha y la hora de cada recolección se imprimen en la etiqueta mediante el reloj fechador.

5 20. la muestra biológica es orina, y las cantidades de melatonina se miden indirectamente al medir las cantidades de aMT6s y en donde si las recolecciones de orina o sus registros están incompletos, entonces:

(i) si el paciente no registra una micción, no se tomará ninguna acción si hay varias micciones fechadas dentro de un CI;

10 (ii) si solamente hay una micción en un CI y el paciente no puede recordar la hora de la micción, entonces toda la sesión de recolección de 48 horas se excluye del análisis y se realiza una sesión de recolección adicional;

(iii) si el paciente desecha una micción pero se conoce la hora de la micción, la duración asociada con esa micción (hora de la micción menos la hora de la micción previa) se resta de la duración total asociada con ese CI y se usa la duración modificada para calcular la velocidad de producción de aMT6s, pero si una muestra desechada es la primera o la última de las muestras en un CI dado, entonces se calculará el punto medio de ese CI sin considerar esa muestra; siempre y cuando, si hay menos de 4 muestras disponibles para una sesión de recolección, no se determine la acrofase para esa sesión de recolección.

21. en el paso (h), si $\tau \geq 24.1$ horas o el intervalo de confianza de 95% no cruza las 24.0 horas, entonces se continúa con el tratamiento y se vuelve a analizar al paciente después de un segundo ciclo circadiano completo.

22. en el paso (g), si el τ del paciente es más largo que 24 horas, por ejemplo, $\tau \geq 24.1$ horas, se proyecta la acrofase del paciente para cada uno de los 90 días siguientes al Día 2 de la sesión de recolección final.

23. se extrae aMT6s o cortisol de las muestras de orina agrupadas mediante extracción en fase sólida, se evaporan los extractos hasta sequedad, luego se reconstituye el residuo con solvente, y la solución se analiza mediante HPLC-MS, un ensayo de unión al anticuerpo u otra técnica de análisis.

Así, una modalidad ilustrativa particular de un método para determinar *tau* y posteriormente tratar a un paciente que por este medio se determinó que

tiene un ritmo circadiano de curso libre es el siguiente:

- a) recolectar, y si es más de una, agrupar físicamente las muestras de orina del paciente durante cada uno de los 9 intervalos de recolección (CI) durante cuatro sesiones semanales de recolección de 48 horas, dichos 9 CI son CI2, CI3, CI4, CI5, CI6, CI7, CI8, CI9, y CI10, como sigue:
 - CI1: periodo de 4 horas que comienza aproximadamente al inicio de la hora de despertar del Día 1 de la primera sesión de recolección;
 - CI2: periodo de 4 horas que comienza al final de CI1;
 - CI3: periodo de 4 horas que comienza al final de CI2;
 - CI4: periodo de 4 horas que comienza al final de CI1;
 - CI5: De un día para otro, es decir, tiempo de sueño (aprox. 8 horas),
 - CI6: periodo de 4 horas que comienza aproximadamente al inicio de la hora de despertar del Día 2 de la sesión de recolección;
 - CI 7: periodo de 4 horas que comienza al final de CI6;
 - CI8: periodo de 4 horas que comienza al final de CI7;
 - CI9: periodo de 4 horas que comienza al final de CI8;
 - CI10: De un día para otro, es decir, tiempo de sueño (aprox. 8 horas),
- b) (i) opcionalmente recolectar y desechar muestras durante CI1 y (ii) asignar el punto medio entre la última micción de cada CI inmediatamente precedente un CI subsiguiente y la última micción del CI subsiguiente dado como el punto de tiempo de recolección para cada uno de CI2, CI3, CI4, CI5, CI6, CI7, CI8, CI9, y CI10;
- c) medir la cantidad de aMT6s o cortisol en cada una de las diez muestras;
- d) convertir la cantidad medida de aMT6s o cortisol en cada punto de tiempo de recolección en una velocidad de producción;
- e) someter la velocidad de producción de aMT6s o cortisol en cada punto de tiempo de recolección se somete a análisis del coseno para modelar los ciclos, incluida la acrofase, de la producción de aMT6s o cortisol cada día;
- f) ajustar las determinaciones de la acrofase en serie a un modelo de regresión lineal ponderado con el fin de determinar el periodo circadiano (τ), en donde $\tau = 24 + \text{pendiente}$ ($p \leq 0.05$);
- g) si el τ del paciente es mayor que 24 horas, entonces:
 - (i) proyectar la acrofase del paciente para cada uno de los 90 días después del Día 2 de la sesión de recolección final mediante adición de τ a

la acrofase de dicho Día 2 final y a cada día posteriormente y

(ii) tratar al paciente mediante la administración diaria interna de una cantidad efectiva de tasimelteon antes de la hora de dormir, comenzando en la noche del día de inicio óptimo del tratamiento, o una
5 noche distinta dentro de la ventana de inicio óptima del tratamiento durante el siguiente ciclo circadiano

h) luego de un periodo de tratamiento de un ciclo circadiano completo, evaluar la modulación del ritmo como sigue:

(i) si τ es < 24.1 horas con un intervalo de confianza de 95% que
10 recorre las 24.0 horas, entonces se considera que se sincronizará al paciente con un día de 24 horas;

(ii) si las últimas dos estimaciones de la acrofase están dentro del intervalo objetivo, es decir, -2 a $+6$ horas de la acrofase óptima, y las desviaciones estándar de estas dos acrofases se superponen, entonces,
15 tomando una recolección de orina de 48 horas adicional y recalculando en función de las tres últimas estimaciones de la acrofase (las dos originales + la adicional) y si τ es < 24.1 horas con un intervalo de confianza de 95% que recorre las 24.0 horas, se considera que el ritmo del paciente será modulado a un día de 24 horas;

(iii) si $\tau \geq 24.1$ horas o el intervalo de confianza de 95% no recorre
20 las 24.0 horas, entonces se vuelve a analizar al paciente con una recolección de orina adicional de 48 horas programada al comienzo del ciclo circadiano 1 de la primera recolección.

Será evidente que en los métodos de recolección de orina y análisis
25 que se pueden usar en la práctica de aspectos de la presente invención, no es esencial usar el volumen de orina completo recolectado durante cada intervalo de recolección.

El método de tratamiento del síndrome hipernectimeral mediante la administración interna de una cantidad efectiva de un agonista de
30 melatonina, en particular, tasimelteon, no depende del método de diagnóstico o monitoreo de pacientes. En lugar de ello, dicho método de tratamiento es útil para tratar pacientes con síndrome hipernectimeral sin importar cómo se les diagnosticó. De manera similar, se puede usar otros marcadores para predecir la acrofase de aMT6s o cortisol urinario.

35 Las personas que no están sincronizadas, es decir, personas con un ritmo circadiano hipernectimeral, pueden presentar síntomas de síndrome hipernectimeral con un periodo de sueño que claramente no es de 24

horas, de tal forma que el inicio del sueño y las horas de alerta, a menos que se interrumpan artificialmente, comienzan más tarde cada día sucesivo. Otros pacientes pueden presentar cambios menos intensos en el periodo de sueño y una cantidad significativa puede no presentar ningún cambio en el periodo de sueño. Estos pacientes, particularmente los que no presentan ningún cambio en el periodo de sueño, pueden recibir un mal diagnóstico de *tau* normal si el diagnóstico solamente se basa en las horas de sueño y de vigilia. Algunos pacientes que no presentan ningún cambio o que presentan un cambio leve en el periodo de sueño pueden tener patrones cíclicos de uno o más de latencia del sueño, duración del sueño durante la noche y siestas durante el día. Sin importar el problema de sueño, los pacientes con ritmos circadianos que no son de 24 horas pueden tener riesgo de presentar otros trastornos relacionados, por ejemplo, trastornos metabólicos.

La modulación del ritmo de pacientes a quienes se les diagnosticó que sufre de ritmo circadiano que no es de 24 horas, incluido el síndrome hipernectimeral, se puede efectuar iniciando la administración interna de un agonista de melatonina como tasimelteon o un metabolito activo de tasimelteon o una sal de él aceptable farmacéuticamente, en cualquier momento, o se puede iniciar el tratamiento en o aproximadamente en, un día en que se prevea que la acrofase de melatonina del paciente (por ejemplo, en la acrofase de aMT6s urinaria) ocurrirá aproximadamente de 3 a 4 horas, o aproximadamente 3.5 horas, por ejemplo, 3.25 h hasta 3.75 h, antes del momento de despertar objetivo seleccionado para o por un paciente dado. El día de inicio "ideal" del tratamiento se puede definir explícitamente como el día en que la acrofase prevista del sujeto está 1) más cerca de las 3.5 horas previas a la hora de despertar deseada y 2) más temprano que esa hora. Este último calificador hace más probable que no ocurra el inicio de ese tratamiento en una parte de fase adelantada de la curva de respuesta de la fase.

Por ejemplo, el tratamiento de un paciente que tiene una hora de dormir objetivo de las 10:00 pm y una hora de despertar objetivo de 7:00 am, el inicio del tratamiento puede ser un día en que se prevé que ocurra la acrofase de aMT6s urinaria a las 3:30 am. Sin embargo, el tratamiento con tasimelteon puede iniciarse convenientemente un día en el cual se prevea que la acrofase de melatonina, por ejemplo, usando la acrofase de aMT6s urinaria, sea entre aproximadamente 5.5 horas antes de la hora de

despertar objetivo y 2.5 horas después de la hora de despertar objetivo. Sin pretender estar atado a una teoría en particular, esta flexibilidad aparentemente se debe a los efectos inusualmente marcados de este ingrediente activo en el ritmo circadiano al iniciar el tratamiento (por ejemplo, avance de fase en tanto como aproximadamente 5 horas en el tratamiento inicial).

Si se emplea un marcador para los niveles de melatonina en circulación distinto de aMT6s urinario, por ejemplo, aMT6s en plasma, entonces los tiempos anteriores se ajustarán en consecuencia pero no obstante serán indicadores indirectos de los niveles de aMT6s urinario.

En los pacientes que sufren de síndrome hipernectimeral puede que no esté asociado un día calendario con una acrofase. Por ejemplo, si el *tau* de un sujeto es de 24.5 horas y la acrofase ocurre a las 23:45 (11:45 pm) el 28 de agosto, se prevé que la siguiente acrofase ocurrirá a las 00:15 (12:15 am) del 30 de agosto.

Además de la modulación del ritmo del *tau* de un paciente a 24 horas, por ejemplo, <24.1 horas, un agonista de melatonina, en particular tasimelteon, también puede aumentar el tiempo de sueño total por día y reducir el tiempo de siesta total por día.

La modulación del ritmo de un paciente se puede determinar mediante diversos métodos, incluida la determinación del *tau* del paciente mediante las metodologías descritas en lo anterior u otras. Además, o alternativamente, la percepción de mejoría de un paciente o de un prestador de servicios de salud se puede evaluar por ejemplo mediante el uso de un cuestionario. Dicha percepción puede utilizar, por ejemplo, la impresión general de cambio clínico (CGI-C),

La CGI-C es una evaluación del cambio en el estado clínico general, definido como un sentido de bienestar y la capacidad de funcionar en las actividades diarias, calificada por el prestador de servicios de salud. Véase, por ejemplo, Lehmann E., *Pharmacopsychiatry* 1984,17:71-75. Es una escala de calificación de 7 puntos mediante la cual los médicos u otros prestadores de servicios de salud califican la mejoría de los síntomas de un paciente con relación al inicio del estudio. Se califica de la siguiente forma: 1, mucho muy mejorado; 2, muy mejorado; 3, mejorado mínimamente; 4, sin cambios; 5, mínimamente peor; 6, mucho peor; o 7, muchísimo peor.

El cuestionario se puede administrar antes o temprano después del

inicio del tratamiento, por ejemplo, antes del día 1 o por ejemplo, el día 56 (contado desde el primer día de tratamiento), y se puede administrar nuevamente más tarde después del inicio del tratamiento, por ejemplo el Día 112 y/o el Día 183.

5 Debido a la característica cíclica del síndrome hipernectimeral, no se debe evaluar la mejoría general de un paciente en un punto de tiempo / consulta. En consecuencia, se puede usar la calificación promedio de CGI-C en las últimas dos evaluaciones programadas (por ejemplo el Día 112 y el Día 183) para evaluar la mejoría general del paciente.

10 Además de, o como alternativa a la medición del *tau* de un paciente después de un periodo de tratamiento y/o mediante el uso de una evaluación por el paciente o por el prestador de servicios de salud, por ejemplo mediante el uso del CGI-C, también se puede usar diversos parámetros de sueño para evaluar la eficacia del tratamiento, es decir, la
15 modulación del ritmo.

Por ejemplo, los parámetros del sueño que se pueden evaluar incluyen uno o más del cuartil inferior de las noches de nTST (LQ-nTST), cuartil superior de los días de dTSD (UQ-dTSD), y punto medio del ritmo del sueño (MoST).

20 **Cuartil inferior de las noches de nTST (LQ-nTST)**

Los pacientes que sufren de síndrome hipernectimeral pueden tener problemas para dormir como resultado de que su ciclo de sueño está fuera de sincronía con el reloj de 24 horas. Esto lleva a intervalos de sueño deficiente seguidos por intervalos de buen sueño. Por lo tanto, la
25 intensidad de los síntomas asociados con el síndrome hipernectimeral se ilustra mejor cuando se aíslan las peores noches de sueño y los días con la mayor parte de las siestas. La evaluación del 25% de las peores noches de sueño de un individuo sirve como una buena medida de cómo está sufriendo un individuo de esta enfermedad circadiana con relación al
30 tiempo total de sueño durante la noche (nTST).

El método para calcular el LQ-nTST se describe a continuación: Para un individuo dado, se ordenan todos los valores no faltantes (deben incluir > 70% de un ciclo circadiano para los datos al inicio y los datos aleatorizados) del tiempo total de sueño durante la noche de menor a
35 mayor. El primer límite superior de 25% (*techo* (cantidad de registros no faltantes)/4) de los registros se marcan como pertenecientes al cuartil inferior del tiempo total de sueño durante la noche. Se calcula el promedio

de estos valores y este resultado se denomina LQ-nTST.

Por ejemplo, asumiendo que un sujeto tiene 21 registros iniciales de nTSD: 6.75, 6.75, 1, 1, 6.75, 1.083, 7.167, 0.833, 7.083, 7.983, 7, 7, 7.833, 7, 7.667, 7.183, 7, 7.067, 7, 7.183 y 7.

- 5 Estos se ordenan y se selecciona el primer 25% de los registros [(21/4)= 6]: 0.833, 1, 1, 1.083, 6.75 y 6.75.

Estos valores se promedian para obtener el LQ-nTST del sujeto: $(0.833 + 1 + 1 + 1.083 + 6.75 + 6.75) / 6 = 2.91$.

Cuartil superior de los días de dTSD (UQ-dTSD)

- 10 Los pacientes que sufren de síndrome hipernectimeral tienen propensión a dormir durante el día como resultado de que su ciclo de sueño está fuera de sincronía con el reloj de 24 horas incluidas las siestas durante el día. En contraste, pueden tener muy pocas siestas o ninguna cuando sus ritmos circadianos están alineados con el día de 24 horas. Con
15 el fin de medir el efecto de este trastorno circadiano dinámico en las siestas durante el día se usará una evaluación robusta para medir la peor situación de siestas durante el día, el 25% de los peores días, para este cálculo de forma similar que para LQ-nTST.

- El método para calcular el UQ-dTSD se describe a continuación:
20 Para un individuo dado, se suman todos los valores no faltantes de las duraciones totales de las siestas durante el día para un día dado, y luego estas sumas diarias se ordenan de mayor a menor (Nota: los días en los cuales un individuo no informó de ninguna siesta se registran como cero). El primer límite superior de 25% (techo (cantidad de registros no faltantes)
25 /4) de los registros se marcan como pertenecientes al cuartil superior del tiempo total de sueño durante el día (dTSD). Se calcula el promedio de estos valores y este resultado se denomina UQ-dTSD.

- Por ejemplo, asumiendo que un sujeto tiene 26 registros iniciales de dTSD: 1.083, 1.083, 1.083, 1.083, 1.083, 1.083, 1.083, 1.083, 1.083, 1.083, 1.083, 1.083, 1.083, 1.083, 1.083, 1.083, 1.083, 0, 1.083, 1.667, 1.083, 1.083, 1.083, 1.083 y 1.083.
30 1.083, 1.083, 1.083, 1.083, 1.083, 1.083, 1.083, 0, 1.083, 1.667, 1.083, 1.083, 1.083, 1.083, 1.083 y 1.083.

Estos se ordenan (de mayor a menor) y el primer 25% de los registros, es decir, el límite superior $(26/4) = 7$ registros identificados: $(0.833 + 1 + 1 + 1.083 + 6.75 + 6.75) / 6 = 2.91$.

- 35 Estos valores se promedian para obtener el UQ-dTSD del sujeto: $(1.667 + 1.083 + 1.083 + 1.083 + 1.083 + 1.083 + 1.083) / 7 = 1.17$.

Punto medio del ritmo del sueño (MoST)

Los trastornos del ritmo circadiano, incluido el síndrome hipernectimeral, se caracterizan por una desalineación de los ritmos circadianos con respecto al ciclo de luz-oscuridad de 24 horas, y por lo tanto de las actividades que un individuo realiza (por ejemplo, intentar dormir en la noche cuando los ritmos circadianos le están enviando señales al cerebro para que esté alerta). El punto medio del ritmo del sueño se obtiene de una combinación del sueño que se informa en los cuestionarios anteriores y posteriores al sueño. Se puede calcular el punto medio del ritmo del sueño durante un periodo de 24 horas (ajustado desde -12 horas antes de ir a dormir hasta +12 horas después de dormir) cada día. El primer paso en el cálculo del punto medio es calcular el punto medio y la ponderación, por ejemplo, la duración, para cada episodio de sueño. El tiempo de sueño total en 24 horas es la suma de todos los episodios de sueño en este periodo de 24 horas. A cada uno de los episodios de sueño individuales se le asigna una ponderación con relación a la fracción de sueño en 24 horas que contiene.

Un algoritmo útil para el cálculo de MoST se puede resumir como sigue:

1. calcular el punto medio y la ponderación, es decir, la duración, de cada episodio de sueño en un periodo de 24 horas dado;
2. asignar una ponderación a cada episodio de sueño;
3. determinar el promedio de los episodios de sueño ponderados; y
4. corregir el promedio de los episodios de sueño ponderados para la hora de dormir objetivo.

Más específicamente, dicho algoritmo útil se puede definir con mayor detalle como sigue: el punto medio de cada episodio de sueño en un periodo de 24 horas se calcula como sigue:

$\text{Hora de inicio del sueño} + [(\text{hora de fin del sueño} - \text{hora de inicio del sueño}) / 2] - 24;$

la ponderación de cada episodio de sueño es igual a la duración del sueño (percibida o medida objetivamente); el valor ponderado de cada episodio de sueño se calcula de la siguiente forma:

$\text{punto medio} * (\text{ponderación} / \text{TST})$

en donde TST es la suma de todas las duraciones del sueño en el periodo de 24 horas;

el promedio de los episodios de sueño ponderados es la suma de los valores ponderados de todos los episodios de sueño divididos entre la

cantidad de episodios de sueño; y la corrección de la hora de dormir objetivo se calcula de la siguiente forma:

24 - hora de dormir objetivo + promedio de los episodios de sueño ponderados.

- 5 Por ejemplo, asumiendo que un individuo con una hora de dormir de 10:30 pm se fue a dormir a las 10:30 pm y se levantó a las 6:30 am (con un tiempo de sueño total autorreportado de 5 horas). Asumiendo también que tomó una siesta a las 8:05 pm que duró 2 horas y 5 minutos. El punto medio del ritmo de sueño (MoST) para ese día sería 1.959559 (con
10 relación a la hora de dormir objetivo), calculado como sigue.

Punto medio del sueño durante la noche:

Hora de inicio del sueño = hora de ir a dormir objetivo = BT objetivo
= 10:30 pm = 22.5

Hora de fin del sueño = hora de levantarse = 6:30 am = 6.5

- 15 Hora de fin del sueño (ajustada para periodicidad de 24 horas) = 24
+ 6.5 = 30.5

Punto medio de sueño durante la noche = $[(30.5 - 22.5) / 2]$ módulo 24 = 2.5 (con relación a la media noche)

ponderación = nTST = 5 horas = 5.0

- 20 **Punto medio de la siesta:**

Hora de inicio del sueño = inicio de la siesta = 08:05 pm = 20.08333
duración de la siesta = 02 h 05 m = 2.083333

Hora de fin del sueño = fin de la siesta = inicio de la siesta +
duración de la siesta = 20.08333 + 2.083333 = 22.16667 (10:10 pm)

- 25 Punto medio de la siesta = inicio de la siesta + (fin de la siesta -
inicio de la siesta) / 2 = 20.08333 + $[(22.16667 - 20.08333) / 2]$ - 24 = -2.875
(con relación a la media noche)

ponderación = duración de la siesta = 2.083333

Ponderación de los episodios de sueño

- 30 TST = suma (todos los episodios de sueño) = suma (5.0, 2.083333)
= 7.083333

Tiempo de sueño nocturno ponderado = medio*(ponderación/TST) =
2.5 *(5/7.083333) = 1.7647059

- 35 Sueño durante la siesta = medio*(ponderación/TST) = -2.875
*(2.083333/7.083333) = -0.8455882

Promedio de los episodios de sueño ponderados

Media de (1.7647059, -0.8455882) = 0.4595588

Corrección para la hora de ir a dormir objetivo

Cantidad de corrección = 24 - BT objetivo = 24 - 22.5 = 1.5

MoST = 0.4595588 + 1.5 = 1.959559 (con relación a la hora de ir a dormir objetivo).

- 5
- Bajo circunstancias ideales en las cuales un individuo duerme en el momento deseado durante 7 a 8 horas y no tiene ninguna siesta durante el día el MoST debe estar alrededor del 3.5-4.0. En el ejemplo hipotético anterior, este individuo tuvo una siesta al final de la tarde o en la noche, la cual jala el punto medio por debajo del intervalo deseado hasta 1.96.
- 10
- Alternativamente, si un paciente tiene más siestas en la mañana entonces esto podría llevar potencialmente a una cantidad mayor. Si la ilustración se cambiara de tal forma que el paciente hipotético durmiera desde las 10:30 pm hasta las 6:30 am sin ninguna siesta, entonces el MoST del paciente sería 4.0 Este algoritmo toma en cuenta dinámicamente la
- 15
- información del tiempo de sueño durante la noche así como también las siestas durante el día. Adicionalmente, debido a que los episodios de sueño ponderados se dividen entre la cantidad total de episodios de sueño dentro de un periodo de 24 horas el punto medio del ritmo del sueño obtenido se empujará a 0 (y apartado del valor óptimo de 3.5-4.0) puesto
- 20
- que el sueño del individuo se fragmenta más. Se define una mejoría en MoST como un aumento en la escala de MoST.

Se puede formar una escala de respuesta clínica útil (CRS o N24CRS) combinando los resultados de todos los LQ-nTST, UQ-dTSD, MoST y CGI-C. En una modalidad ilustrativa, cada evaluación en la escala

25

se califica como 1 o 0, dependiendo de si se logra o no el umbral especificado previamente, según se define en la tabla siguiente. La calificación para cada evaluación se suma con un intervalo de 0 a 4. Los individuos con una puntuación de N24CRS ≥ 3 se clasifican como respondedores al tratamiento.

30

Escala de respuesta clínica del síndrome hipernectimeral

35

Evaluación	Umbral de respuesta
LQ-nTST	>30, >40 o >45 minutos de aumento en la duración del tiempo de sueño promedio durante la noche
UQ-dTSD	>30, >40 o >45 minutos de disminución en la duración del sueño promedio durante el día
MoST	>20, >25 o >30 minutos de aumento
CGI-C	<1 o <2 con respecto al valor basal

o cualquier combinación o permutación de ellos. Los aumentos y las disminuciones en duración, y otras puntuaciones en el N24CRS, se pueden determinar mediante comparación del valor basal, el cual puede ser un promedio de dos o más evaluaciones, con el valor después del tratamiento, el cual puede ser un promedio de dos o más evaluaciones posteriores al tratamiento. Por ejemplo, la puntuación de CGI-C de ≤ 1 (o ≤ 2) puede ser una comparación de la puntuación inicial, que puede ser un solo punto de datos o un promedio de dos (o más) puntuaciones de evaluaciones tomadas antes o poco después del inicio del tratamiento, con un solo punto de datos o con un promedio de dos (o más puntuaciones de las evaluaciones posteriores al tratamiento.

En una modalidad ilustrativa, la mejoría, es decir, la respuesta al tratamiento, se define como la demostración coincidente de:

1. cambio de *tau* hacia 24 horas y
2. una puntuación de ≥ 3 en el N24CRS descrito anteriormente.

En esta modalidad se puede medir *tau* usando cualquier metodología, incluidas, pero sin limitarse a ellas, aMT6 en orina, cortisol, melatonina en sangre o saliva, etc., esencialmente como se describe en lo anterior.

Una puntuación de ≥ 2 también puede indicar mejoría, es decir, respuesta del paciente al tratamiento.

Los datos requeridos para calcular parámetros tales como LQ-nTST, UQ-dTSD y MoST, se pueden cuantificar objetivamente en estudios del sueño, o de manera más práctica, se pueden recoger por medio de cuestionarios al pacientes que pidan a los pacientes que se autoevalúen, por ejemplo, si el paciente durmió, a qué hora se fue a dormir, cuánto tiempo le tomó quedarse dormido, etc. En algunos estudios clínicos, se solicitará a los sujetos que llamen a un Sistema de Respuesta de Voz Interactivo (IVRS) dos veces al día comenzando el día después de que todas las evaluaciones de selección estén completas y continuando durante la fase de aleatorización durante 2.5 ciclos circadianos o 6 meses, lo que sea menor. Los sujetos llamarán al IVRS dos veces, una vez en la mañana no más allá de 1 hora después del despertar programado para informar los parámetros del sueño durante la noche (PSQ) y de nuevo en la noche no más allá de 15 minutos después de la hora de administración diaria a los sujetos para informar la longitud y la duración de cualquier episodio de sueño durante el día

(PreSQ). El IVRS llamará automáticamente a cualquier sujeto que no realice las llamadas requeridas dentro del marco de tiempo asignado. Una persona hábil en la técnica puede transferir fácilmente esta metodología u otras similares al entorno del tratamiento.

5 Se comprenderá, por supuesto, que se pueden usar otras metodologías para determinar la mejoría después del inicio del tratamiento o que se pueden emplear variaciones en las metodologías descritas anteriormente, por ejemplo, utilizando otros métodos de determinación de tau y/o midiendo parámetros de sueño distintos o adicionales.

10 Los indicadores ilustrativos de eficacia basados en lo anterior incluyen, por ejemplo:

1. Respuesta combinada de sueño / vigilia (aumento ≥ 90 minutos en LQ-nTST más una disminución de 90 en UQ-dTSD);

2. Modulación del ritmo de secreción de cortisol;

15 3. Modulación del ritmo + aumento de 45 minutos en LQ-nTST;

4. Modulación del ritmo + disminución de 45 minutos en UQ-dTSD;

5. Modulación del ritmo + aumento $\geq$ minutos en MoST;

6. Modulación del ritmo + una puntuación de muy mejorado o mejor en la escala de CGI-C;

20 7. Aumento en LQ-nTST;

8. Disminución en UQ-dTSD;

9. Mejoría en MoST;

10. Mejoría en CGI-C;

11. N24CRS = 4;

25 12. Respuesta combinada de sueño / vigilia (aumento ≥ 45 minutos en LQ-nTST más una disminución de 45 minutos en UQ-dTSD);

Al llevar a cabo estos métodos de la invención, se puede usar el promedio de varias evaluaciones antes y después del tratamiento para suavizar la variabilidad de prueba a prueba y/o de día a día. Por ejemplo,

30 se puede comparar un valor basal de MoST con el promedio de dos MoST de inicio después del tratamiento; en este caso, preferiblemente, la diferencia entre los dos MoST después del tratamiento es menor que 2 horas. Si la diferencia es mayor que aproximadamente 2 horas, se puede llevar a cabo una o más evaluaciones adicionales de MoST.

35 Si se muestra eficacia, es decir, si se determina que un paciente ha logrado o se moverá en la dirección de un ritmo circadiano normal (es decir, 24 horas o hasta 24.1 horas), entonces se puede continuar con el

tratamiento. Si no se muestra la eficacia, entonces un médico u otro prestador de servicios de salud puede desear suspender el tratamiento o cambiar la dosis del agonista de melatonina, o modificar el método de tratamiento.

5 Las metodologías de evaluación de la respuesta descritas anteriormente se pueden utilizar también para fines de diagnóstico. Así, por ejemplo, un MoST de menos de aproximadamente 3.5 o de menos de aproximadamente 3.0, o de menos de aproximadamente 2.5 puede ser una indicación de que el paciente está sufriendo de un ritmo circadiano de
10 curso libre. Este diagnóstico puede emplear opcionalmente uno o más de los parámetros descritos anteriormente y evaluar también otros marcadores de diagnóstico. Por ejemplo, la puntuación de MoST del paciente en combinación con una determinación de tau también podría ser o formar parte de un diagnóstico útil del ritmo circadiano de curso libre.

15 Así, en un método de tratamiento que comprende un aspecto de la presente invención, un paciente que se presenta ante un médico u otro profesional de la salud con síntomas de un trastorno del sueño, por ejemplo, dificultad para dormir en la noche, siestas diurnas frecuentes, etc., se diagnostica primero mediante evaluación del MoST del paciente,
20 con o sin otras evaluaciones para el diagnóstico. Dicho paciente, quien tiene un MoST bajo, por ejemplo de menos de 3.5, se trata entonces con un agonista de melatonina, por ejemplo tasimelteon.

En estudios clínicos de Fase III, es decir, estudios de inocuidad y eficacia en seres humanos (Estudio SET) se demostró que tasimelteon es
25 útil para modular el ritmo circadiano a un ritmo de 24 horas. Específicamente, se administró oralmente a los pacientes 20 mg de tasimelteon por día por lo menos durante 12 semanas antes de volver a estimar *tau*. Se seleccionó a los pacientes para aleatorización o para estudio abierto con base en las estimaciones de tau iniciales. Se
30 administró el fármaco aproximadamente 1 hora antes de la hora de dormir objetivo, determinada por los pacientes con base en un periodo de sueño nocturno de 9 horas.

El estudio SET fue un estudio de 84 pacientes aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado con placebo, en pacientes con
35 síndrome hipernectimeral. Los criterios de valoración primarios para este estudio fueron modulación del ritmo de la melatonina (aMT6s) al reloj de 24 horas y respuesta clínica medida mediante la modulación del ritmo más

una puntuación mayor o igual que 3 en la siguiente N24CRS:

Escala de respuesta clínica del síndrome hipernectimeral:

	Evaluación	Umbral de respuesta
5	LQ-nTST	>=45 minutos de aumento en la duración del tiempo de sueño promedio durante la noche
	UQ-dTSD	>=45 minutos de disminución en la duración del sueño promedio durante el día
10	MoST	>20, >25 o >30 minutos de aumento y una desviación estándar <=2 horas durante la fase con doble enmascaramiento
	CGI-C	<=2.0 con respecto al promedio del Día 112 y el Día 183 en comparación con el valor basal

15 Un segundo estudio (Estudio RESET) fue un estudio de suspensión de 20 pacientes aleatorizado diseñado para demostrar el efecto del mantenimiento de 20 mg/día de tasimelteon en el tratamiento de individuos invidentes con síndrome hipernectimeral. Se trató a los pacientes con tasimelteon por lo menos durante doce semanas en una fase de preinclusión abierta durante el estudio SET. Luego se asignó aleatoriamente a los pacientes que respondieron al tratamiento con tasimelteon durante la fase de preinclusión para que recibieran placebo o tasimelteon (20 mg/día) durante 2 meses.

25 Los resultados referentes al criterio de valoración primario del estudio SET se resumen en la Tabla 1A.

Tabla 1A. Estudio SET – Resultados de los criterios de valoración primarios:

		Tasimelteon (%)	Placebo (%)	Valor-p
30	Modulación del Ritmo (aMT6s)	20.0	2.6	0.0171
	Respuesta clínica (Modulación del ritmo ¹ -!- N24CRS >=3)	23.7	0.0	0.0028
35	Respuesta clínica 2 (Modulación del ritmo ¹ -!- N24CRS >=2)	28.9	0.0	0.0006
	N24CRS >=3 ²	28.9	2.9	0.0031
	N24CRS >=2 ²	57.9	20.6	0.0014

NOTAS:

1) Estado de modulación del ritmo de la parte aleatorizada del estudio SET y/o de la parte seleccionada del estudio RESET

5 2) Análisis de sensibilidad

El estudio SET también evaluó una cantidad de criterios de valoración secundarios, incluida la modulación del ritmo de cortisol y una amplia gama de parámetros clínicos del sueño y de la vigilia. Estos parámetros incluyeron mejoría en el sueño total durante la noche en el 10 25% peor de las noches (LQ-nTST), disminución en la duración del sueño total durante el día en el 25% peor de los días (UQ-dTSD) y en el punto medio del ritmo del sueño (MoST), el cual se obtiene a partir de una combinación del sueño informado durante la noche y durante el día. La CGI-C es una escala de calificación de siete puntos del funcionamiento 15 general en la que las puntuaciones más bajas indican mayores mejorías.

Tabla 1B. Estudio SET – Resultados de los criterios de valoración secundarios:

20		Tasimelteon	Placebo	valor p
	Modulación del ritmo (cortisol) (%)	17.5	2.6	0.0313
	N24CRS (LS de la media de minutos)	1.77	0.67	0.0004
	CGI-C ¹ (LS de la media de minutos)	2.6	3.4	0.0093
25	LQ-nTST y UQ-dTSD >=90 min ² (%")	23.8	4.5	0.0767
	LQ-nTST y UQ-dTSD >= 45 min ³ C%]	31.6	8.8	0.0177
	LQ-nTST (LS de la media de minutos)	57.0	16.8	0.0055
30	UQ-dTSD ¹ (LS de la media de minutos)	-46.2	-18.0	0.0050
	MoST (LS de la media de minutos)	34.8	14.4	0.0123

NOTAS:

35 1) Para CGI-C y UQ-dTSD los números menores indican mejoría.

2) Para este criterio de valoración, solo se incluyeron sujetos con problemas significativos de sueño y en la siesta al inicio.

3) Análisis de sensibilidad

El porcentaje de pacientes con modulación del ritmo fue mayor entre los pacientes con el fármaco para dos ciclos circadianos completos. También fue mayor entre los pacientes que no tomaron un bloqueador beta y menor entre los pacientes con tau muy largo, por ejemplo, $\tau \geq 24.7$. Entre los pacientes con el fármaco por lo menos durante dos ciclos circadianos, no con bloqueadores beta, y $\tau < 24.7$ horas, el porcentaje de pacientes con modulación del ritmo fue aproximadamente de 85%.

Los resultados del estudio SET representan los datos iniciales del programa de desarrollo de Fase III para síndrome hipernectimeral con tasimelteon y demuestran los múltiples beneficios de este nuevo tratamiento para pacientes que sufren de este trastorno poco frecuente del ritmo circadiano. En el estudio SET, se demostró que tasimelteon es seguro y bien tolerado.

El criterio de valoración primario del estudio RESET fue el mantenimiento del efecto medido mediante la modulación del ritmo de melatonina (aMT6s). Los resultados referentes al criterio de valoración primario del estudio RESET se resumen en la Tabla 2A.

Tabla 2A. Estudio RESET – Resultados de los criterios de valoración primarios:

	Tasimelteon	Placebo	Valor p
Mantenimiento de la modulación (aMT6s) (%)	90.0	20.0	0.0026

El estudio RESET también evaluó una cantidad de criterios de valoración secundarios, entre ellos el mantenimiento de la modulación del ritmo de cortisol y una gama de parámetros de sueño y de vigilia, entre ellos LQ-nTST (sueño total durante la noche en el peor 25% de las noches), UQ-dTSD (duración del total del sueño durante el día en el peor 25% de los días) y MoST (punto medio del ritmo del sueño del sueño durante la noche y durante el día). Los resultados referentes a los criterios de valoración secundarios del estudio RESET se resumen en la Tabla 2B.

Tabla 2B. Estudio RESET – Resultados de los criterios de valoración secundarios:

		Tasimelteon	Placebo	Diferencia	Valor p
	Mantenimiento de la modulación (cortisol) (%)	80.0	20.0	60.0	0.0118
5	LQ-nTST (LS de la media de minutos) ¹	-6.6	-73.8	67.2	0.0233
	UQ-dTSD (LS de la media de minutos) ²	-9.6	49.8	-59.4	0.0266
	MoST (LS de la media de minutos) ¹	19.8	-16.2	36.0	0.0108

10

NOTAS:

- 1) Un número mayor indica mejoría
- 2) Un número menor indica mejoría

15 A partir de la fase de preinclusión del estudio, la tasa de modulación del ritmo entre los pacientes tratados con tasimelteon varió de 50% a 85% con base en las características individuales del paciente. En un análisis del tiempo hasta la recaída (disminución de 45 minutos del sueño promedio semanal durante la noche), los pacientes tratados con placebo recayeron en gran cantidad y en un momento anterior a os pacientes tratados con

20 tasimelteon (P = 0.0907).

El estudio reloj corporal maestro demuestra la eficacia del tratamiento crónico con tasimelteon en el síndrome hipernectimeral y además respalda los resultados del estudio SET, el cual estableció la capacidad de tasimelteon para modular el ritmo del reloj corporal maestro y

25 mejorar significativamente los síntomas clínicos del síndrome hipernectimeral.

Para el mantenimiento de un ritmo circadiano modulado, es decir, tratamiento crónico, los esquemas de tratamiento que se describen aquí se pueden continuar administrando diariamente de manera indefinida. Así, por

30 ejemplo, se puede administrar tasimelteon por vía oral, por ejemplo, en una dosis de 20 mg/día, por ejemplo, desde aproximadamente 1/2 hora hasta aproximadamente 1 hora antes de ir a dormir.

Los resultados del estudio clínico también muestran una fuerte correlación entre la melatonina endógena y la eficacia de tasimelteon en

35 los pacientes con modulación del ritmo a un ritmo circadiano de 24 horas. La siguiente tabla (Tabla 3A) compara los niveles máximos de aMT6s en 24 pacientes con modulación y 23 pacientes sin modulación del ritmo.

TABLA 3A

	aMT6s Máximo (ng/h) Pacientes con modulación	aMT6s Máximo (ng/h) Pacientes sin modulación
5	291.05	261.68
	302.40	334.34
	350.92	409.12
	362.07	472.99
10	510.60	514.14
	786.85	552.77
	811.80	552.90
	958.89	581.95
15	1102.76	810.43
	1205.45	846.55
	1329.08	862.91
	1442.48	1155.66
20	1502.80	1284.35
	2106.44	1295.37
	2211.81	1397.71
	2226.06	1444.94
25	2287.07	1451.43
	2566.27	1622.23
	2706.67	1637.45
	2801.31	1719.94
30	2891.17	1749.32
	3391.00	2329.65
	3867.45	2671.17
	5547.22	

La tasa de excreción promedio de aMT6s en orina al inicio, determinada mediante el uso de la metodología que se describió en lo anterior, fue de 1814.98 ng/h en sujetos con modulación del ritmo en respuesta al tratamiento con tasimelteon y 1128.65 ng/h en sujetos que no tuvieron modulación en respuesta al tratamiento con tasimelteon. Once de

trece pacientes con una tasa de excreción inicial de aMT6s > 2000 ng/h respondieron al tratamiento. Véase la Tabla B.

Tabla 3B

5	aMT6s máximo (ng/h)	Todos	< 1500	≥ 1500	<2000	≥ 2000
	Total	47	29	18	34	13
	Con modulación	24(51%)	12 (41%)	12 (67%)	13 (38%)	11 (85%)
10	Sin modulación	23 (49%)	17 (59%)	6 (33%)	21 (62%)	2 (15%)

Los datos de estos estudios disponibles actualmente también indican que el tratamiento con bloqueador beta está relacionado indirectamente con la eficacia de tasimelteon, es decir, los pacientes que recibieron tratamiento con bloqueador beta fueron menos propensos a modular el ritmo que los pacientes que no lo recibieron.

TABLA 4

20	Tomando Bloqueador Beta	Estado	
		Modulado	No Modulado
	No	24	19
	Sí	0	4

Además, los datos disponibles actualmente indican una correlación entre tau determinada mediante el análisis de los niveles de aMT6s en orina esencialmente como se describe en lo anterior y el análisis de cortisol en orina esencialmente como se describe en lo anterior, tal como se muestra en la Tabla 5.

30

35

TABLA 5

Sitio n.º	Sujeto n.º	Tau (aMT6s)	CI Bajo	CI Alto	Longitud del ciclo (Dias)	Tau (Cortisol)	CI Bajo	CI Alto	Longitud del ciclo (Dias)	P Valor
405	3001	23.92	23.71	24.13	N/A	23.88	23.49	24.27	n/a	0.32
410	3002	24.02	23.86	24.19	N/A	23.92	23.64	24.21	N/A	0.37
409	3003	23.97	23.77	24.17	N/A	23.94	23.75	24.12	N/A	0.37
405	3002	23.98	23.86	24.1	N/A	23.96	23.8	24.13	n/a	0.46
405	3003	23.95	23.87	24.04	N/A	23.97	23.78	24.15	n/a	0.51
424	3003	23.96	23.8	24.12	N/A	23.99	23.92	24.05	N/A	0.46
411	3001	24.02	23.77	24.26	1482	24.01	23.48	24.54	2728	0.95
426	3002	24.01	23.87	24.15	3959	24.01	23.54	24.48	3111	0.95
410	3001	24.02	23.99	24.05	N/A	24.02	23.89	24.15	1176	0.57
412	3002	23.99	23.88	24.09	N/A	24.05	23.09	25.02	468	0.84
412	3003	23.98	23.88	24.08	N/A	24.05	23.84	24.26	460	0.4
409	3002	24.08	23.99	24.17	290	24.08	23.95	24.21	287	0.11
424	3001	23.97	23.68	24.26	N/A	24.17	24.02	24.32	140	0.04
407	3003	24.33	24.21	24.44	74	24.11	23.97	24.24	225	0.08
410	3006	24.29	23.57	25.02	83	24.12	23.65	24.58	205	0.39
407	3001	24.56	24.37	24.75	43	24.13	22.89	25.37	179	0.69
401	3002	24.31	24.22	24.4	77	24.15	24.08	24.23	158	0.01
406	3002	24.41	22.66	26.16	59	24.3	24	24.6	81	0.05
421	3001	24.86	22.57	27.14	29	24.37	21.83	26.92	65	0.31
406	3003	24.48	24.07	24.9	50	24.42	24.25	24.59	58	0.01
410	3004	24.39	24.27	24.51	62	24.43	24.4	24.47	56	0.01
403	3001	24.76	23.42	26.1	32	24.44	24.06	24.82	55	0.04

419	3001	25.28	25.04	25.51	19	24.54	24.07	25.02	45	0.04
409	3001	24.52	24.41	24.63	47	24.58	24.47	24.68	42	0.01
411	3003	24.5	24.13	24.87	49	24.61	24.28	24.94	40	0.02
411	3004	24.92	24.46	25.38	27	24.74	24.15	25.34	33	0.03
403	3002	24.8	24.59	25.01	31	24.77	23.94	25.6	32	0.06
425	3003	24.77	23.67	25.88	32	24.86	23.91	25.81	29	0.06
425	3002	25.01	24.63	25.4	24	25.1	24.65	25.55	22	0.01

Los datos de los estudios clínicos también muestran que los
5 inhibidores de CYP1A2 y el fumar afectan ambos la exposición del
paciente al fármaco.

Fluvoxamina es un fuerte inhibidor de CYP1A2. El AUC0-inf para
tasimelteon aumentó aproximadamente 7 veces, y la Cmax aumentó
aproximadamente 2 veces con la administración de fluvoxamina y
10 tasimelteon, en comparación con tasimelteon administrado solo.

La Tabla 6 siguiente muestra el efecto de la administración con junta
de tasimelteon y fluvoxamina en la farmacocinética de tasimelteon.
Veinticuatro sujetos sanos de sexo masculino o femenino con edades
entre 18 y 55 años (inclusive) que no eran fumadores, con un índice de
15 masa corporal (BMI) de ≥ 18 y ≤ 35 kg/m² participaron en este estudio
abierto, de una sola secuencia realizado en un centro. El día 1, se
administró a los sujetos 5.667 mg de tasimelteon. Los días 2 a 7, se
administró a los sujetos 50 mg de fluvoxamina. El día 8, se administró a
los sujetos 5.667 mg de tasimelteon y 50 mg de fluvoxamina.

20

25

TABLA 6

	Analito	Dia	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	AUC (inf) (hxng/mL)	tl/2(h)	CL/F (mL/min)
5	Tasimelteon	1	68.0 ± 28.9	0.50	102 ± 61.5	1.20 ± 0.22	107± 555
	Tasimelteon	8	155 ± 51.1	0.50	701± 402	2.59 ± 0.71	189 ±155
	Cociente de la media geométrica* (%)		232.74	N/A	653.36	211.82	15.31
10	M12	1	31.0 ±7.23	0.88	189 ±90.8	3.03 ± 1.02	N/A
	M12	8	30.8 ± 17.6	3.00	435 ± 109.3	7.03 ± 3.27	N/A
	Cociente de la media geométrica (%)		92.74	N/A	274.81	241.02	N/A
15	M13	1	87.5 ± 24.4	0.50	106 ± 32.6	1.00 ± 0.30	N/A
	M13	8	63.6 ± 24.6	0.50	133 ± 32.9	3.51 ± 1.18	
	Cociente de la media geométrica (%)*		69.31	N/A	125.05	349.81	N/A
20	M9	1	67.6 ± 19.1	0.50	104 ± 30.0	1.14 ± 0.29	N/A
	M9	8	47.4 ± 24.2	0.75	126 ± 29.6	3.83 ± 1.34	N/A
	Cociente de la media geométrica (%)*		64.94	N/A	122.56	328.02	N/A
25	M11	1	15.8 ± 5.40	1.00	44.5 ± 17.2	1.61 ± 0.55	N/A
	M11	8	11.0 ± 3.94	1.00	55.8 ± 18.3	4.14 ± 1.44	N/A
	Cociente de la media geométrica (%)*		68.71	N/A	126.03	248.35	N/A
30	M14	1	1.20 ± 0.40	0.75	4.54 ± 2.39	2.18 ± 0.97	N/A
	M14	8	3.20 ± 1.49	4.00	42.6 ± 27.3	4.98 ± 1.89	N/A
	Cociente de la media geométrica (%)*		264.58	N/A	944.73	243.34	N/A

La FIG. 5 muestra un diagrama de una ruta metabólica de tasimelteon. Las FIGS. 6 hasta 11 muestran gráficos del efecto de la administración conjunta de tasimelteon y fluvoxamina en la concentración de tasimelteon, el metabolito M9, el metabolito M11, el metabolito M12, el metabolito M13 y el metabolito M14, respectivamente. Como se puede ver

en las FIGS. 6 a 11, el aumento en la concentración atribuible a la administración conjunta de fluvoxamina fue más pronunciado con respecto a tasimelteon y sus metabolitos primarios (M12, M13, M14) que sus metabolitos secundarios (M9, M11).

5 La Tabla 7 siguiente muestra el efecto de fumar en la concentración de tasimelteon y varios de sus metabolitos. Se definió a los fumadores como aquellos que fuman 10 o más cigarrillos por día. Se definió a los no fumadores como aquellos que no fuman ningún cigarrillo al día.

10

TABLA 7

15

Analito	Grupo	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC (inf) (hxng/mL)	tl/2 (h)	CL/F (mL/min)	Vz/F (L)
Tasimelteon	Fumadores	136 ± 59.5	0.75	205±152	0.99 ± 0.18	2,290 ± 1,232	189 ± 94.2
Tasimelteon	No Fumadores	239 ±177	0.50	389 ±429	1.18 ± 0.46	1,482 ± 1,008	133 ± 83.0
Cociente de la media geométrica *(%)		63.98	N/A	60.14	86.84	166.27	144.39
M12	Fumadores	123 ± 28	1.00	526±193	2.11 ± 0.67	N/A	N/A
M12	No Fumadores	108 ±29	1.00	679 ±433	3.05 ± 1.73	N/A	N/A
Cociente de la media geométrica (%)		115.53	N/A	84.87	73.31	N/A	N/A

20

25

30

35

5	M13	Fumadores	272 ±86	0.75	329 ±99	0.89 ± 0.26	N/A	N/A
	M13	No Fumadores	270 ± 71	0.50	337 ± 94	1.18 ± 0.50	N/A	
	Cociente de la media							
	geométrica (%)		99.49	N/A	97.31	77.51	N/A	N/A
10	M9	Fumadores	230 ± 118	0.75	315 ±112	1.15 ± 0.17	N/A	N/A
	M9	No Fumadores	279 ±82.8	0.75	406 ± 75	1.38 ± 0.45	N/A	N/A
	Cociente de la media							
	geométrica (%)		77.18	N/A	74.36	85.40	N/A	N/A
15	M11	Fumadores	46.17 ± 11.9	1.00	124 ± 42	1.99 ± 0.85	N/A	N/A
	M11	No Fumadores	54.9 ± 15.1	1.00	154 ± 58	2.14 ± 0.94	N/A	N/A
	Cociente de la media							
	geométrica (%)		84.50	N/A	81.84	94.13	N/A	N/A
20	M14	Fumadores	3.72 ± 1.86	0.75	9.45 ± 11.88	1.13 ± 0.54	N/A	N/A
	M14	No Fumadores	6.18 ± 3.15	0.75	22.0 ±24.2	1.84 ± 1.22	N/A	N/A
	Cociente de la media							
	geométrica (%)		60.17	N/A	42.98	65.09	N/A	N/A
	M3	Fumadores	177 ± 71.6	0.50	239 ± 44.4	3.48 ± 2.53	N/A	N/A
	M3	No Fumadores	135 ±49.5	0.63	194 ± 64.6	4.00 ± 2.48	N/A	N/A
	Cociente de la media							
	geométrica (%)		131.27	N/A	129.43	89.16	N/A	N/A

Las FIGS. 12 hasta 17 muestran gráficos del efecto que tiene fumar en la concentración de tasimelteon, el metabolito M9, el metabolito M11, el metabolito M12, el metabolito M13 y el metabolito M14, respectivamente.

Los aspectos relacionados con la presente invención incluyen sistemas basados en computadora que comprenden medios para recibir datos referentes a información de salud relacionada con el tratamiento, opcionalmente almacenamiento provisional o indefinido de dicha información, y directa o indirectamente transmisión de dicha información a dicho profesional de servicios de salud o paciente. Dicha información de salud puede incluir si un paciente está recibiendo o no, es decir, si está siendo tratado con, inhibidor de CYP1A2, información referente a los niveles de melatonina endógena de un paciente, la información referente a los niveles de cortisol endógeno de un paciente, información referente al tau de un paciente, información referente a si el paciente está recibiendo o

no, es decir, si está siendo tratado con, un bloqueador beta, información referente a si el paciente es o no fumador, etc.

En consecuencia, se proporcionan sistemas y métodos implementados por computadora que usan los métodos descritos en la presente memoria descriptiva.

Por ejemplo, en conexión con la presente invención está un método que comprende analizar muestras de ensayo de un paciente para determinar los niveles de melatonina, recolectar los datos y proporcionar los datos a un paciente, un proveedor de servicios de salud o un gerente de servicios de salud para llegar a una conclusión basada en la revisión o en el análisis de los datos. En una modalidad, la conclusión proporcionada a un paciente, un proveedor de servicios de salud o un gerente de servicios de salud incluye la transmisión de los datos en una red.

La información del nivel de melatonina y el ritmo circadiano u otra información específica para el paciente tal como se indicó anteriormente y como se describe aquí, se puede almacenar en un formato legible por computadora. Dicha información de salud también puede incluir, por ejemplo, una o más de si un paciente está recibiendo o no, es decir, si está siendo tratado con, inhibidor de CYP1A2, información referente a los niveles de melatonina endógena de un paciente, la información referente a los niveles de cortisol endógeno de un paciente, información referente al tau de un paciente, información referente a si el paciente está recibiendo o no, es decir, si está siendo tratado con, un bloqueador beta, información referente a si el paciente es o no fumador, etc. Este sistema de computación típicamente comprende subsistemas principales tales como un procesador central, una memoria de sistema (típicamente RAM) , un controlador de entrada / salida (I/O), un dispositivo externo tal como una pantalla por medio de un adaptador de pantalla, puertos seriales, un teclado, una unidad de disco fijo por medio de una interfaz de almacenamiento y opcionalmente, una unidad operativa para recibir un disco flexible, un CD o un DVD, o cualquier otro medio de almacenamiento de datos. Se pueden conectar muchos otros dispositivos, tales como una interfaz de red cerrada o abierta.

El sistema de computadora puede estar conectado a una red, que comprende una pluralidad de dispositivos de computación conectados por medio de un enlace de datos, tal como un cable, línea telefónica, línea ISDN, red inalámbrica, fibra óptica u otro medio de transmisión de señal

adecuado, mediante el cual por lo menos un dispositivo de red (por ejemplo, una computadora una matriz de discos, etc.) comprende un patrón de dominios magnéticos (por ejemplo, un disco magnético) y/o dominios de carga (por ejemplo, una matriz de celdas DRAM) que componen un patrón de bit que codifica datos adquiridos de un análisis de la invención.

El sistema de computadora puede incluir código para interpretar los resultados de los análisis de tau que se describen en la presente memoria descriptiva. Así, en una modalidad ejemplar, la determinación de los niveles máximos de melatonina (o de un sustituto) y de los resultados de tau se le proporcionan a una computadora en donde un procesador central ejecuta un programa de computación para determinar, por ejemplo, el inicio óptimo de los tiempos de tratamiento, la probabilidad de respuesta al tratamiento, etc.

También está relacionado con esta invención el uso de un sistema de computación, tal como el que se describe en lo anterior, que comprende: (1) una computadora que incluye un procesador de computadora; (2) un patrón de bit almacenado que codifica los resultados obtenidos por los análisis de melatonina de la invención, el cual se puede almacenar en la computadora; (3) y opcionalmente, (4) un programa para determinar la probabilidad de una respuesta terapéutica.

Un sistema basado en computadora para uso en los métodos que se describen en la presente memoria descriptiva incluye generalmente por lo menos un procesador de computadora (por ejemplo en donde el método se lleva a cabo en su totalidad en un solo sitio) o por lo menos dos procesadores de computadora en red (por ejemplo en donde los datos serán ingresados por un usuario (también denominado un "cliente" en la presente memoria descriptiva) y transmitidos a un sitio remoto a un segundo procesador de computadora para el análisis, en donde el primer y el segundo procesadores de computadora están conectados mediante una red, por ejemplo, por medio de una intranet o de internet). El sistema también puede incluir un componente o componentes para el ingreso por el usuario; y un componente o componentes de revisión para la revisión de datos, informes generados e intervención manual. Otros componentes del sistema pueden incluir un componente o componentes de servidor y una base o bases de datos para almacenamiento de datos (por ejemplo, una base de datos de elementos del informe, por ejemplo, elementos del

informe interpretativo, o una base de datos relacional (RDB) que puede incluir la entrada de datos por el usuario y la salida de datos. Los procesadores de computación pueden ser procesadores que se encuentran típicamente en las computadoras personales de escritorio (por ejemplo, IBM, Dell, Macintosh), computadoras portátiles, mainframes, minicomputadoras u otros dispositivos de computación.

Los informes ilustrativos que se pueden desplegar o proyectar o imprimir se proporcionan en las Figuras 1, 2, 3 y 4.

Se puede seleccionar una arquitectura en red de cliente servidor según se desee, y puede ser, por ejemplo, un modelo cliente servidor clásico de dos o tres niveles. Un sistema de gestión de base de datos relacional (RDMS), ya sea como parte de un componente del servidor de aplicación o como un componente aparte (máquina RDB) proporciona la interfaz con la base de datos.

En un ejemplo, se proporciona la arquitectura como una arquitectura cliente/servidor centrada en los datos, en la cual la solicitud del cliente generalmente requiere servicios del servidor de la aplicación, el cual hace solicitudes a la base de datos (o al servidor de la base de datos) para poblar el informe con los diversos elementos del informe requeridos, en particular los elementos interpretativos del informe, especialmente el texto y alertas de interpretación. El (los) servidor(es) (por ejemplo como parte del equipo servidor de la aplicación o como un equipo de RDB/base de datos relacionales aparte) responde a las solicitudes del cliente.

Los componentes de entrada del cliente pueden ser computadoras personales independientes, completas, que ofrezcan una gama completa de alimentación y de características para ejecutar las aplicaciones. El componente del cliente funciona usualmente bajo cualquier sistema operativo deseado, e incluye un elemento de comunicación (por ejemplo, un módem u otro hardware para conexión a una red), uno o más dispositivos de entrada (por ejemplo, un teclado, un ratón, un teclado numérico u otro dispositivo que se utiliza para transferir información o instrucciones), un elemento de almacenamiento (por ejemplo, un disco duro u otro medio de almacenamiento legible por computadora, o editable por computadora), y un elemento de pantalla (por ejemplo, un monitor, televisión, LCD, LED u otro dispositivo de pantalla que transmita la información al usuario). El usuario ingresa instrucciones de entrada en el procesador de la computadora mediante un dispositivo de entrada.

Generalmente, la interfaz del usuario es una interfaz gráfica de usuario (GUI) escrita para aplicaciones del buscador en internet.

El (los) componente(s) del servidor puede(n) ser una computadora personal, una minicomputadora o una computadora central y ofrece
5 gestión de datos, información compartida entre los clientes, administración de red y seguridad. La aplicación y cualquier base de datos utilizada puede estar en el mismo servidor o en diferentes servidores.

Están contempladas otras disposiciones para el cliente y el (los) servidor(es), incluido el procesamiento en un solo equipo tal como una
10 computadora central, un conjunto de equipos u otra configuración adecuada. En general, los equipos del cliente y el servidor trabajan juntos para realizar el procesamiento de la presente invención.

Cuando se usa(n), la(s) base(s) de datos está(n) conectada(s) usualmente al componente servidor de la base de datos y puede(n) ser
15 cualquier dispositivo que soporte datos. Por ejemplo, la base de datos puede ser cualquier dispositivo de almacenamiento magnético u óptico para una computadora (por ejemplo, CDRom, disco duro interno, unidad de cinta). La base de datos puede estar ubicada de forma remota con respecto al componente servidor (con acceso por medio de red, módem,
20 etc.) o puede estar ubicada localmente en el componente servidor.

Cuando se usa en el sistema y los métodos, la base de datos puede ser una base de datos relacional que está organizada y se accesa de acuerdo con las relaciones entre los elementos de datos. La base de datos relacional generalmente está compuesta por una pluralidad de tablas
25 (entidades). Las filas de una tabla representan registros (conjuntos de información acerca de elementos separados) y las columnas representan campos (atributos particulares de un registro). En su concepto más simple, la base de datos relacional es un conjunto de entradas de datos que se "relacionan" entre sí a través de por lo menos un campo común.

Se puede usar estaciones de trabajo adicionales equipadas con computadoras e impresoras en el punto de servicio para ingresar datos, y en algunas modalidades, para generar informes apropiados si se desea. La(s) computadora(s) pueden tener un acceso directo (por ejemplo, en el escritorio) para cargar la aplicación con el fin de facilitar el inicio de la
35 entrada de datos, la transmisión, el análisis, la recepción de informes, etc., según se desee.

La presente invención también contempla un medio de

almacenamiento legible por computadora (por ejemplo, CD-ROM, módulo de memoria, tarjeta de memoria flash, disquete, etc.) que tiene almacenado un programa, el cual, cuando se ejecuta en un entorno de computadora, contempla la implementación de algoritmos para llevar a cabo todos o una parte de los resultados de una evaluación de la probabilidad de respuesta tal como se describe en la presente memoria descriptiva. Cuando el medio legible por computadora contiene un programa completo para llevar a cabo los métodos descritos en la presente memoria descriptiva, el programa incluye instrucciones al programa para recoger, analizar y generar un resultado, y generalmente incluye dispositivos con código legible por computadora para interactuar con un usuario como se describe aquí, procesar esos datos en conjunto con información analítica y generar medios impresos o electrónicos únicos para ese usuario.

15 Cuando el medio de almacenamiento proporciona un programa que contempla la implementación de una parte de los métodos descritos en la presente memoria descriptiva (por ejemplo, el aspecto de los métodos del lado del usuario (por ejemplo, entrada de datos, recepción de informes, capacidades, etc.)), el programa contempla la transmisión de entrada de datos por el usuario (por ejemplo, por internet, por una intranet, etc.) a un entorno de computadora en un sitio remoto.

El procesamiento o la terminación del procesamiento de los datos se lleva a cabo en el sitio remoto para generar un informe. Después de la revisión del informe, y de realizar cualquier intervención manual necesaria para proporcionar un informe completo, el informe completo se transmite de regreso al usuario como un documento electrónico o como un documento impreso (por ejemplo, fax o informe en papel enviado por correo). El medio de almacenamiento que contiene un programa de acuerdo con la invención se puede empaquetar con instrucciones (por ejemplo, para la instalación del programa, su uso, etc.) registradas en un sustrato adecuado o en una dirección de internet en donde se pueden obtener dichas instrucciones.

El medio de almacenamiento legible por computadora también se puede proporcionar en combinación con uno o más reactivos para llevar a cabo la evaluación de la probabilidad de respuesta.

35 También están relacionados con esta invención métodos para generar un informe basado en los análisis de los niveles de melatonina en un paciente que sufre de síndrome hipernectimeral. En general, dichos

métodos pueden incluir los pasos de determinar la información indicadora de los niveles de melatonina endógena en una muestra biológica, y crear un informe en el que se resume dicha información, por ejemplo informar si se está tratando o no a un paciente con un inhibidor de CYP1A2, con o sin información adicional. En una modalidad ilustrativa del método, dicho informe incluye una o más de una indicación de si los niveles de melatonina del paciente alcanzan o no una concentración umbral, una indicación de los niveles de cortisol del paciente, una indicación del tau del paciente, una indicación de si se está tratando al paciente o no con un inhibidor de CYP1A2, información referente a si el paciente es fumador o no, y una indicación de si se está tratando o no al paciente con un agente que reduce la melatonina endógena, tal como un bloqueador beta

En algunas modalidades, el informe incluye una concentración umbral, y opcionalmente, la concentración máxima de melatonina en la muestra biológica del paciente. En algunas modalidades, el informe incluye información referente a la administración conjunta de tasimelteon y un inhibidor de CYP1A2, tal como información referente al aumento de la exposición a tasimelteon que puede ser resultante, información relacionada con la reducción de la dosis de tasimelteon o del inhibidor de CYP1A2, información referente a mayor seguimiento, etc. En algunas modalidades, el informe incluye información referente a la administración de tasimelteon y el hecho de fumar, tal como información referente a la disminución de la exposición a tasimelteon que puede ser resultante, información relacionada con el aumento de la dosis de tasimelteon, información referente al seguimiento de los niveles de tasimelteon en sangre, etc.

Dicho informe puede incluir además uno o más de: 1) información referente a la instalación de ensayos; 2) información del proveedor del servicio; 3) datos del paciente; 4) datos de la muestra; 5) un informe de interpretación, el cual puede incluir diversa información, inclusive: a) indicación; b) datos experimentales, y 6) otras características.

En algunas modalidades, el informe incluye además una recomendación para una modalidad de tratamiento para dicho paciente. En este aspecto, el informe puede incluir información para apoyar una recomendación de tratamiento para dicho paciente, por ejemplo, una recomendación para no realizar tratamiento con un agonista de melatonina o para un mayor seguimiento. En todos los aspectos, el informe puede

incluir una clasificación de un sujeto en un grupo, por ejemplo, probabilidad de no respondedores o probabilidad de respondedores.

En algunas modalidades, el informe está en formato electrónico, por ejemplo, presentado en una pantalla electrónica (por ejemplo una pantalla de computadora).

En algunas modalidades, el informe es un informe visual que comprende:

- 1) un título descriptivo
- 2) un identificador del paciente
- 3) el inicio del tiempo de sueño objetivo del paciente y uno o más de:

(i) un gráfico de velocidad de producción de melatonina o sustituto de melatonina frente al tiempo para cada sesión de recolección, el gráfico muestra puntos de datos y el ciclo circadiano calculado, incluida la acrofase, cada gráfico tiene indicada la acrofase prevista y el error estándar,

(ii) un gráfico de acrofase (hora del día) contra Día que muestra la acrofase prevista determinada para cada sesión de recolección y la pendiente determinada mediante análisis de regresión lineal de las horas de acrofase previstas, dicho gráfico tiene indicada la longitud del tau del paciente, el error estándar y el intervalo de confianza expresados como un valor p y como un intervalo de horas, y

(iii) una tabla de acrofase que muestra la hora de la acrofase prevista para los 90 días siguientes al final de la última sesión de recolección, dicha tabla destaca de forma diferencial la fecha y la hora de la acrofase prevista más cercana a la acrofase objetivo, el día óptimo para el inicio del tratamiento y una ventana de inicio del tratamiento estimada.

Dicho informe ilustrativo se proporciona en la Fig. 1 para un sujeto que no sufre de síndrome hipernectimeral y en la Fig. 2 para un paciente que sufre de N24SWD.

Una persona o entidad que prepara un informe ("generador del informe") también puede realizar la evaluación de probabilidad. El generador del informe también puede realizar uno o más de recopilación de muestra, procesamiento de muestra y generación de datos, por ejemplo, el generador del informe también puede realizar una o más de: a) recopilación de muestra; b) procesamiento de muestra; c) medición de niveles de melatonina o de sustituto de melatonina. Alternativamente, una

entidad distinta del generador del informe puede realizar uno o más de recopilación de muestra, procesamiento de muestra, y generación de datos.

Para fines de claridad, se debe tener en cuenta que el término "usuario", que se usa de forma indistinta con "cliente", se refiere a una persona o entidad a quien se le transmite un informe, y puede ser la misma persona o entidad quien hace uno o más de lo siguiente: a) recolecta una muestra; b= procesa una muestra; c) proporciona una muestra o una muestra procesada; y d) genera datos para uso en la evaluación de probabilidad. En algunos casos, la(s) persona(s) o entidad(es) que proporcionan la recolección y/o el procesamiento de la muestra y/o la generación de datos, y la persona que recibe los resultados y/o el informe pueden ser distintas personas, pero en la presente memoria descriptiva en ambos casos se hará referencia a "usuarios" o "clientes" para evitar confusión. En algunas modalidades, por ejemplo cuando los métodos se ejecutan completamente en una sola computadora, el usuario o cliente proporciona la entrada de datos y la revisión de los resultados de los datos. Un "usuario" puede ser un profesional de la salud (por ejemplo, un médico clínico, un técnico de laboratorio, un médico, etc.). En modalidades en las cuales el usuario solamente realiza una parte del método, el individuo que, después del procesamiento de datos computarizado de acuerdo con los métodos de la invención, revisa los resultados de los datos (por ejemplo, resultados antes de su liberación para proporcionar un informe completo, un informe completo o revisiones de un informe "incompleto" y contempla la intervención manual y la realización de un informe de interpretación) en la presente memoria descriptiva se denomina "revisor". El revisor puede estar ubicado en un sitio remoto con respecto al usuario (por ejemplo en un servicio proporcionado aparte de una instalación sanitaria en donde se pueda ubicar un usuario=.

Cuando se aplican reglamentos gubernamentales u otras restricciones (por ejemplo, políticas o requisitos de seguros de salud, mala práctica o responsabilidad), los resultados, ya sea que se generen total o parcialmente de forma electrónica, se someten a una rutina de control de calidad antes de ser liberados al usuario.

En otro aspecto, la presente descripción se refiere a métodos para preparar un perfil farmacológico personalizado para un paciente mediante

a) la determinación de los niveles de melatonina endógena o de sustituto de melatonina del paciente; y (b) crear un informe que resume los datos y/o que recopila dichos datos con otros datos relevantes para el entendimiento de las características farmacológicas y de la condición específicas del paciente.

De acuerdo con el método de la presente invención, la dosificación de tasimelteon que se administrará dependerá de diversos factores, tales como las características del sujeto que se está tratando, por ejemplo, la intensidad del trastorno, la capacidad de respuesta a los agonistas de melatonina, la edad, el peso, el estado de salud, los tipos de tratamiento concurrentes, si los hay, etc.

Los métodos, sistemas, informes, etc. implementados por computadora descritos en lo anterior también se pueden aplicar a la determinación de la eficacia del tratamiento, por ejemplo a las metodologías de determinación de eficacia descritas en lo anterior, pero sin limitarse a ellas. Por ejemplo, se puede usar sistemas basados en computadora para registrar y presentar información relacionada con uno o más de MoST, LQ-nTST, UQ-dTSD y CGI-C y/o para las determinaciones de tau realizadas antes o poco después del inicio del tratamiento, así como también las determinaciones de tau subsiguientes.

A manera de ilustración adicional, los aspectos relacionados con esta invención incluyen sistemas basados en computadora que comprenden medios para recibir datos referentes a uno o más de MoST, LQ-nTST UQ-dTSD y CGI-C y/o determinaciones d tau realizadas antes o poco después del inicio del tratamiento, así como también las determinaciones de tau subsiguientes;

un método que comprende la recolección de datos referentes a uno o más de ST, LQ nTST, UQ-dTSD y CGI-C y/o determinaciones de tau realizadas antes o poco después del inicio del tratamiento, así como también determinaciones de tau subsiguientes, y proporcionar los datos a un paciente, un proveedor de servicios de salud o un gerente de servicios de salud para llegar a una conclusión basada en la revisión o análisis de los datos. En una modalidad la conclusión que se proporciona a un paciente, un proveedor de servicios de salud o un gerente de servicios de salud, incluye la transmisión de los datos en una red, información referente a uno o más de MoST, LQ-nTST, UQ-dTSD y CGI C y/o determinaciones de tau realizadas antes o muy poco antes del inicio del tratamiento, así

como también determinaciones de tau subsiguientes almacenadas en un formato legible por computadora; un sistema de computación como el que se describió en lo anterior para recibir, almacenar y producir una salida con dicha información, opcionalmente enlazado a una red y que opcionalmente
 5 comprende un código para interpretar los resultados de la(s) evaluación(es) de eficacia que se describen en la presente memoria descriptiva;

un medio de almacenamiento legible por computadora (por ejemplo, CD-ROM, módulo de memoria, tarjeta de memoria flash, disquete, etc.)
 10 que tiene almacenado un programa que, cuando se ejecuta en un ambiente de computación, soporta la implementación de algoritmos para llevar a cabo toda o una parte del análisis de las evaluaciones de eficacia que se describen en la presente memoria descriptiva; métodos para generar un informe en función de las evaluaciones de eficacia que se describen en la presente memoria descriptiva, por ejemplo, un informe que
 15 incluye una o más de una indicación de si el paciente está respondiendo o no al tratamiento. Dicha información, bases de datos, sistemas, métodos, análisis, informes, perfiles, resultados, recomendaciones, etc., se pueden incorporar en medios de almacenamiento, sistemas de computadora y
 20 redes, tales como los que se describen aquí en lo anterior con respecto a otros parámetros, por ejemplo, niveles de melatonina, ritmos circadianos, niveles de cortisol, tau, tratamiento conjunto con inhibidores de CYP1A2, tratamiento conjunto con un bloqueador beta y fumar, con o sin información referente a algunos o a todos estos otros parámetros.

25 Una dosis efectiva es una que durante un periodo de tratamiento, que puede ser, por ejemplo, 1 día o varias semanas, da como resultado la modulación del ritmo circadiano del paciente a un ritmo circadiano de 24 horas. Se puede considerar que el ritmo circadiano de los pacientes cuyo tau se reduce a 24 horas, por ejemplo, < 24.1 horas, con un intervalo de
 30 confianza de 95% que incluye 24.0 ha sido modulado, aunque también es posible usar otros valores para definir la modulación exitosa.

La dosis diaria de tasimelteon útil en la modulación del ritmo circadiano de los pacientes con síndrome hipernectimeral a 24 horas, en general estará en el intervalo de aproximadamente 1 mg hasta
 35 aproximadamente 100 mg, o de aproximadamente 20 hasta aproximadamente 50 mg. Comúnmente, una dosis de 20 mg es suficiente, en particular, para individuos que no están recibiendo también un inhibidor

de CYP1A2 o un bloqueador beta o que no son fumadores.

Se puede emplear dosis similares cuando se modula el ritmo circadiano de cortisol de un paciente.

Como se discutió en lo anterior, se ha encontrado que la
5 administración conjunta de tasimelton con inhibidores de CYP1A2
aumenta de forma inesperada la concentración de tasimelton.
Probablemente esto es una consecuencia de la inhibición de la conversión
de tasimelton en un metabolito mediada por CYP1A2.

Los inhibidores de CYP1A2 incluyen, por ejemplo, antibióticos de
10 fluoroquinolona, tales como ciprofloxacina, SSRI tales como fluvoxamina y
bloqueadores del canal de calcio tales como verapamil. En consecuencia,
en el caso de que se le vaya a administrar a un paciente una dosis de
tasimelton como parte de un intento de modular el ritmo circadiano del
paciente a 24 horas y que también se esté tratando a ese paciente con un
15 inhibidor de CYP1A2, puede ser necesario reducir la dosis de tasimelton,
la dosis del inhibidor de CYP1A2, o ambos. Alternativamente, o además,
puede ser necesario o deseable vigilar la concentración plasmática de
tasimelton del paciente o vigilar al paciente en caso de una reacción
adversa asociada con tasimelton.

20 Por ejemplo, se puede reducir la dosis de tasimelton administrada
a un paciente que también se está tratando con un inhibidor de CYP1A2 a
menos de 20 mg por día, por ejemplo, aproximadamente 15 mg hasta
aproximadamente 19 mg por día, aproximadamente 10 mg hasta
aproximadamente mg por día, o aproximadamente 5 mg hasta
25 aproximadamente 10 mg por día, por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13,
14, 15, 16, 17, 18, o 19 mg/día. En algunos casos se puede reducir la
dosis de tasimelton o la dosis del inhibidor de CYP1A2 a cero. En una
modalidad de la invención, tasimelton no se usa en combinación con
fluvoxamina. Otros inhibidores de CYP1A2 menos fuertes no han sido
30 estudiados adecuadamente. Se debe administrar tasimelton con
precaución a pacientes que toman inhibidores de CYP1A2 menos fuertes.

Los aspectos de la invención en la medida en que se refieren a los
efectos de un inhibidor de CYP1A2 en la exposición a tasimelton,
incluyen, sin limitación, los siguientes:

35 tratar a un paciente con tasimelton, en donde también se está
tratando al paciente con un inhibidor de CYP1A2, dicho método
comprende uno o más de los siguientes: reducir la dosis de tasimelton,

reducir la dosis del inhibidor de CYP1A2, vigilar la concentración de tasimelteon en plasma del paciente o vigilar al paciente para detectar una reacción adversa asociada con tasimelteon;

5 tratar a un paciente con tasimelteon, en donde también se está tratando al paciente con una sustancia que es un inhibidor conocido de CYP1A2, dicho método comprende vigilar al paciente para un evento adverso potencial o real asociado con aumento de la concentración de tasimelteon en plasma mientras se le está administrando conjuntamente tasimelteon e inhibidor de CYP1A2 al paciente.

10 tratar a un paciente que sufre de un trastorno del sueño, en donde se está tratando a dicho paciente con un inhibidor de CYP1A2, el método comprende: administrar internamente tasimelteon al paciente en una cantidad reducida con relación a la que se le administraría a un paciente que sufre de un trastorno del sueño, pero que no se está tratando con un
15 inhibidor de CYP1A2;

un dispositivo de computación que tiene un procesador; un dispositivo de almacenamiento que contiene información de que se está tratando al paciente con un inhibidor de CYP1A2; un dispositivo de entrada para la introducción de información de uno o ambos de un dispositivo de
20 computación o un dispositivo de almacenamiento de que se prescribirá al paciente una dosis de tasimelteon; un programa que funciona en computadora que recupera del dispositivo de almacenamiento la información de que se está tratando al paciente con un inhibidor de CYP1A2 al ingresar la información de que se prescribirá al paciente la
25 dosis de tasimelteon; y un dispositivo de salida para proporcionar a un usuario la información de que se está tratando al paciente con un inhibidor de CYP1A2;

un método implementado por computadora para tratar a un paciente que sufre de un trastorno del sueño , el método comprende: ingresar en
30 una base de datos electrónica información referente al tratamiento de un paciente con tasimelteon; buscar, usando un dispositivo de computación, un informe médico del paciente para la información relacionada con el tratamiento actual del paciente con un agente distinto de tasimelteon; y determinar, usando el dispositivo de computación, si el agente distinto de
35 tasimelteon es un inhibidor de CYP1A2;

una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno del sueño en un individuo que está siendo tratado con un inhibidor de

CYP1A2, la composición comprende: un vehículo aceptable farmacéuticamente y una cantidad de tasimelton correspondiente a una administración diaria de menos de 20 mg.

5 En otra modalidad, no se trata con tasimelton a los pacientes que están recibiendo un inhibidor de CYP1A2, por ejemplo fluvoxamina. En una modalidad relacionada, se instruye a los pacientes para que no reciban, y se instruye a los proveedores de servicios de salud para que no prescriban, tasimelton si el paciente ya está recibiendo un inhibidor de CYP1A2, por ejemplo fluvoxamina.

10 Por otra parte, se ha encontrado que fumar aumenta la eliminación de tasimelton, reduciendo de esta forma la exposición del paciente. En consecuencia, la administración de tasimelton o de un metabolito de tasimelton a un individuo que fuma, en algunos casos puede requerir aumentar la dosis de tasimelton o del metabolito de tasimelton y/o
15 reducir o eliminar la actividad fumadora del individuo.

En consecuencia, en el caso de que se le vaya a administrar a un paciente una dosis de tasimelton como parte de un intento de modular el ritmo circadiano del paciente a 24 horas y que el paciente también sea fumador, puede ser necesario o deseable aumentar la dosis de
20 tasimelton. Alternativamente, o además, puede ser necesario o deseable vigilar la concentración plasmática de tasimelton del paciente.

Por ejemplo, la dosis de tasimelton administrada a un paciente se puede aumentar a más de 20 mg por día, por ejemplo, a 25 mg por día, a 30 mg por día, a 40 mg por día, a 50 mg por día o incluso a 100 mg por
25 día.

Los aspectos de la invención, por lo que se refieren a los efectos de fumar en la exposición a tasimelton, incluyen, sin limitación, lo siguiente:

tratar a un paciente con tasimelton, en donde el paciente es fumador, dicho método comprende uno o más de los siguientes: aumentar
30 la dosis de tasimelton, controlar los niveles de tasimelton en sangre del paciente y dar instrucciones al pacientes para reducir o eliminar la actividad fumadora; tratar a un pacientes que sufre de un trastorno del sueño, en donde dicho pacientes es fumador, el método comprende: administrar internamente tasimelton al pacientes en una cantidad mayor
35 con relación a la cantidad que se le administraría a un paciente que sufre de un trastorno del sueño y que no es fumador;

un sistema que comprende: por lo menos un dispositivo de

computación que tiene un procesador; un dispositivo de almacenamiento que contiene información de que el paciente es un fumador; un dispositivo de entrada para ingresar al dispositivo de computación o al dispositivo de almacenamiento información de que el paciente es fumador; un dispositivo
 5 de entrada para ingresar en el dispositivo de computación o en el dispositivo de almacenamiento o en ambos información de que se prescribirá al paciente una dosis de tasimelteon; un programa de computación que puede funcionar para recuperar del dispositivo de almacenamiento la información de que el paciente es fumador al ingresar
 10 la información de que se prescribirá al paciente la dosis de tasimelteon; y un dispositivo de salida para presentar al usuario la información de que el paciente es fumador;

un método implementado por computadora para tratar a un paciente que sufre de un trastorno del sueño, el método comprende: ingresar en
 15 una base de datos electrónica información referente al tratamiento de un paciente con tasimelteon; buscar, usando un dispositivo de computación, un registro médico del paciente para la información relacionada con el hecho de que el paciente sea o no fumador; y determinar, usando el dispositivo de computación, si el paciente es fumador;

20 una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno del sueño en un individuo que fuma, la composición comprende: un vehículo aceptable farmacéuticamente y una cantidad de tasimelteon correspondiente a una administración diaria de más de 20 mg.

En general, el agonista de melatonina (receptores MT1 y MT2), por
 25 ejemplo, tasimelteon se administra en una formulación farmacéutica una vez al día antes del inicio de la hora de dormir objetivo. Se ha encontrado que para tratar el síndrome hipernectimeral no es necesario administrar el fármaco más de 1 hora antes del inicio de la hora de dormir objetivo, de tal forma que se puede administrar el fármaco, por ejemplo, aproximadamente
 30 0.5 hasta aproximadamente 1.5 horas antes de la hora de dormir. La administración aproximadamente 1 hora antes de la hora de dormir es conveniente y útil. Sin embargo, la presente invención también contempla la administración en momentos anteriores en el día, por ejemplo, aproximadamente 2 horas, o aproximadamente 3 horas o incluso
 35 aproximadamente 4 horas antes de la hora de dormir objetivo.

La capacidad de administrar tasimelteon tan poco como aproximadamente una hora antes de la hora de dormir es ventajosa debido

a que permite evitar los efectos soporíferos antes de la hora de dormir, porque permite la administración de dosis mayores que podrían tener mayores efectos soporíferos, y debido a que permite la intervención farmacológica en una fase del sueño distinta del ciclo de sueño que si se
5 administrara antes. Sin desear estar ligado a una teoría en particular, parece que la capacidad de administrar tasimelton tan cerca de la hora de dormir es una función de su t_{max} , que es de aproximadamente media hora. Por otra parte, la melatonina, que tiene un t_{max} de aproximadamente 2 horas o más, se administra varias horas antes de la hora de dormir, lo
10 que puede producir somnolencia prematura; para evitar este efecto soporífero, algunas veces se administra en dosis subóptimas.

Así, en un aspecto relacionado, la presente invención comprende un método para tratar a pacientes con síndrome hipernectimeral, es decir, modular el ritmo circadiano de dichos pacientes a 24 horas, mediante la
15 administración interna de una cantidad efectiva de tasimelton u otro agonista de melatonina que tiene un t_{max} de menos de aproximadamente 2 horas, por ejemplo, menos de aproximadamente 1.5 horas, o incluso menos de aproximadamente 1 hora, por ejemplo aproximadamente media hora como tasimelton. Las composiciones farmacéuticas se pueden
20 formular de manera que se altere el t_{max} . Así, por ejemplo, el uso de un ingrediente activo farmacéutico tal como la melatonina que está formulado de tal manera que su t_{max} es menor que aproximadamente dos horas, por ejemplo, menos de aproximadamente 1.5 horas, o incluso menos de aproximadamente 1 hora, para tratar el síndrome hipernectimeral es un
25 aspecto de la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas que se usarán comprenden una cantidad efectiva terapéuticamente de tasimelton o de un metabolito activo de tasimelton, o una sal de él u otra forma aceptable farmacéuticamente (por ejemplo, un solvato), junto con uno o más
30 excipientes aceptables farmacéuticamente. La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una composición apropiada para su administración en uso médico. Se apreciará que las determinaciones de formas de dosis, cantidades de dosis y vías de administración apropiadas para un paciente en particular están dentro del nivel de las habilidades
35 ordinarias en las técnicas farmacéutica y médica.

La administración típicamente es oral, pero son útiles otras vías de administración, por ejemplo, parenteral, nasal, bucal, transdérmica,

sublingual, intramuscular, intravenosa, rectal, vaginal, etc. Las formas de dosis sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En estas formas de dosis sólidas el compuesto está mezclado por lo menos con un excipiente inerte aceptable farmacéuticamente, tales como (a) rellenos o extendedores, como por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, (b) aglutinantes, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia, (c) humectantes, tales como por ejemplo, glicerol, (d) agentes desintegradores, como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o de tapioca, ácido algínico, algunos silicatos complejos y carbonato de sodio, (e) retardantes de solución, como por ejemplo parafina, (f) aceleradores de absorción, como por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario, (g) agentes humectantes, como por ejemplo alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, (h) adsorbentes, como por ejemplo, caolín y bentonita, e (i) lubricantes, como por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio o mezclas de ellos. En el caso de las cápsulas, tabletas y píldoras, las formas de dosis también pueden incluir agentes tampón. Las formas de dosis sólidas tales como tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos también se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros ampliamente conocidos en la técnica. La forma de dosis sólida también puede contener agentes opacificantes, y también puede tener una composición tal que libere el compuesto o compuestos activos en cierta parte de las vías intestinales de forma demorada. Los ejemplos de la incorporación de composiciones que se pueden usar son sustancias poliméricas y ceras. Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente. Estas formas de dosis sólida generalmente pueden contener de 1% a 95% (p/p) del compuesto activo. En algunas modalidades, el compuesto activo varía desde 5% hasta 70% (p/p).

Las composiciones sólidas para administración oral se pueden formular en forma de dosis unitaria, cada dosis contiene desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100 mg de ingrediente activo. El término "forma de dosis unitaria" se refiere a unidades discretas físicamente, adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros

mamíferos, cada una contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto profiláctico o terapéutico deseado en el transcurso de un periodo de tratamiento, en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Tasimelteon se puede formular, por ejemplo, en una forma de dosis unitaria que es una cápsula que tiene 20 mg de ingrediente activo además de los excipientes.

Las formas de dosis líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires aceptables farmacéuticamente. Además del compuesto o composición, las formas de dosis líquidas pueden contener diluyentes inertes que se usan comúnmente en la técnica, tales como agua u otros solventes, agentes solubilizadores y emulsificadores, como por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, en particular, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuate, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán o mezclas de dichas sustancias. Además de estos diluyentes inertes, la composición también puede incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsificantes y de suspensión, endulzantes, saborizantes y fragancias.

La presente invención se puede llevar a cabo en conjunto con otros enfoques de tratamiento, por ejemplo, en combinación con un segundo agente farmacéutico activo u otros varios, incluidos, pero sin limitarse a ellos, otros agentes que afectan el insomnio, los patrones de sueño-vigilia, la vigilancia, la depresión o los episodios psicóticos.

Aunque esta invención se ha descrito en conjunto con las modalidades específicas indicadas arriba, es evidente que muchas alternativas, modificaciones y variaciones serán evidentes para los expertos en la técnica o están destinadas a ser adoptadas. En consecuencia, las modalidades de la invención como se exponen en lo anterior pretenden ser ilustrativas, no limitantes. Se pueden realizar diversos cambios sin apartarse del espíritu y alcance de la invención, como se define en las siguientes reivindicaciones. Todas las patentes, solicitudes de patente, artículos científicos y otros documentos publicados citados en la presente memoria descriptiva, están incorporados a ella en su totalidad por la esencia de sus descripciones.

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Un método para tratar a un paciente que sufre de síndrome
5 hipernectimeral, que comprende administrar internamente al paciente una cantidad efectiva de un agonista de melatonina.
2. El método de la reivindicación 1, caracterizado además porque el agonista de melatonina agoniza a MT1R y MT2R.
3. El método de la reivindicación 3, caracterizado además porque
10 el agonista de melatonina tiene mayor afinidad por MT2R que por MT1R.
4. El método de la reivindicación 1 o 2, caracterizado además porque el agonista de melatonina es tasimelton o un metabolito activo de tasimelton, o una sal aceptable farmacéuticamente de un metabolito activo de tasimelton.
- 15 5. El método de la reivindicación 1, 2, 3 o 4, caracterizado además porque el paciente tiene deficiencia de percepción de la luz (LPI).
6. El método de la reivindicación 5, caracterizado además porque el paciente es ciego.
7. El método de la reivindicación 5, caracterizado además porque
20 el agonista de melatonina tiene un $t_{\max}$ de menos de aproximadamente 2 horas, que comprende administrar el ingrediente activo farmacéutico una vez al día aproximadamente de 1/2 hora a aproximadamente 1-1/2 horas antes de la hora de dormir objetivo.
8. El método de la reivindicación 5, caracterizado además porque el
25 ingrediente activo farmacéutico es tasimelton y el tasimelton se administra por vía oral una vez al día aproximadamente 1/2 hora hasta 1-1/2 horas antes de la hora de dormir objetivo.
9. El método de la reivindicación 8, caracterizado además porque la cantidad de tasimelton administrada es de 10 a 100 mg diariamente.
- 30 10. El método de la reivindicación 9, caracterizado además porque la cantidad de tasimelton administrada es de 20 a 50 mg diariamente.
11. El método de la reivindicación 10, caracterizado además porque el tasimelton se administra aproximadamente 1 hora antes de la hora de dormir objetivo.
- 35 12. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado además porque el tratamiento se inicia un día en el que se prevé que la acrofase de aMT6s urinario del paciente, o la acrofase de

cortisol, será en un plazo de aproximadamente 5.5 horas antes de la hora de despertar objetivo y aproximadamente 2.5 horas después de la hora de despertar objetivo.

13. El método de la reivindicación 12, caracterizado además
5 porque el tratamiento se inicia un día en el que se prevé que la acrofase de aMT6s urinario del paciente será en un plazo de aproximadamente 3 a aproximadamente 4 horas antes de la hora de despertar objetivo del paciente.

14. El método de la reivindicación 12, caracterizado además
10 porque el tratamiento se inicia un día en el que se prevé que la acrofase de aMT6s urinario del paciente será aproximadamente 3.5 horas antes de la hora de despertar objetivo del paciente.

15. Un método para modular el ritmo de un paciente que sufre de síndrome hipernectimeral a un ciclo de 24 horas de sueño-vigilia, en el cual
15 el paciente se despierta en o cerca de la hora de despertar objetivo después de un periodo de sueño diario de aproximadamente 7 a 9 horas, dicho método comprende: tratar al paciente mediante la administración interna al paciente de una cantidad efectiva de un agonista de melatonina que tiene un $t_{\max}$ de menos de aproximadamente 2 horas una vez al día 0.5
20 a 1.5 horas antes de la hora de dormir objetivo.

16. El método de la reivindicación 15, caracterizado además porque el agonista de melatonina agoniza a los receptores MT1 y MT2 y tiene afinidad por lo menos 2 veces mayor por MT2R que por MT1R.

17. El método de la reivindicación 15 o 16, caracterizado además
25 porque el agonista de melatonina es tasimelteon o un metabolito activo de tasimelteon, o una sal aceptable farmacéuticamente de dicho metabolito.

18. El método de la reivindicación 17, caracterizado además porque el paciente es ciego.

19. El método de la reivindicación 17, caracterizado además
30 porque el agonista de melatonina es tasimelteon y el tasimelteon se administra aproximadamente 1 hora antes de la hora de dormir objetivo.

20. El método de cualquiera de las reivindicaciones 15, 16, 17, 18 o 19, caracterizado además porque el tratamiento se inicia un día en el que se prevé que la acrofase de aMT6s urinario del paciente será 5.5 horas
35 antes de la hora de despertar objetivo y aproximadamente 2.5 horas después de la hora de despertar objetivo del paciente.

21. El método de la reivindicación 20, caracterizado además

porque el tratamiento se inicia un día en el que se prevé que la acrofase de aMT6s urinario del paciente estará dentro de un lapso de aproximadamente 3 a aproximadamente 4 horas de la hora de despertar objetivo del paciente.

- 5 22. El método de la reivindicación 20, caracterizado además porque el tratamiento se inicia un día en el que se prevé que la acrofase de aMT6s urinario del paciente estará dentro de un lapso de aproximadamente 3.5 horas de la hora de despertar objetivo del paciente.

- 10 23. Un método para el tratamiento crónico del síndrome hipernectimeral en una persona que es totalmente ciega, el cual comprende administrar tasimelteon a la persona por vía oral en una cantidad de 20 a 50 mg una vez al día aproximadamente 1/2 hora hasta aproximadamente 1 y 1/2 horas antes de la hora de dormir objetivo.

- 15 24. El método de la reivindicación 23, caracterizado además porque la dosis diaria de tasimelteon es de 20 mg administrada 1 hora antes la hora de dormir deseada.

Box No. VIII (iv) DECLARATION: INVENTORSHIP (only for the purposes of the designation of the United States of America)
The declaration must conform to the following standardized wording provided for in Section 214; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (iv). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

**Declaration of inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv))
 for the purposes of the designation of the United States of America:**

I hereby declare that I believe I am the original inventor or an original joint inventor of a claimed invention in the application.

This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application).

This declaration is directed to international application No. PCT/US2013/023312 (if furnishing declaration pursuant to Rule 26ter).

I hereby declare that the above-identified international application was made or authorized to be made by me.

I hereby acknowledge that any willful false statement made in this declaration is punishable under 18 U.S.C. 1001 by fine or imprisonment of not more than five (5) years, or both.

Name: Marlene Michelle DRESSMAN

Residence: Germanatown, Maryland
 (city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: 18005 Red Rocks Drive
Germanatown, Maryland 20874
US

Inventor's Signature: Marlene Dressman Date: 09 May 2013
 (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)

Name: John Joseph FEENEY

Residence: Olney, Maryland
 (city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: 2706 Thistledown Terrace
Olney, Maryland 20832
US

Inventor's Signature: _____ Date: _____
 (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)

Name: Louis William LICAMELE

Residence: Potomac, Maryland
 (city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: 2270 Dunster Lane
Potomac, Maryland 20854
US

Inventor's Signature: _____ Date: 09 May 2013
 (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)

☒ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (iv)".

Continuation of Box No. VIII (i) to (v) **DECLARATION**

If the space is insufficient in any of Boxes Nos. VIII (i) to (v) to furnish all the information, including in the case where more than two inventors are to be named in Box No. VIII (iv), in such case, write "Continuation of Box No. VIII ..." (indicate the item number of the Box) and furnish the information in the same manner as required for the purposes of the Box in which the space was insufficient. If additional space is needed in respect of two or more declarations, a separate continuation box must be used for each such declaration. If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

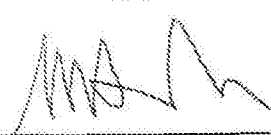
Continuation of Box No. VIII(iv)

VAND-0092-PCT

International Appln. No.: PCT/US2013/023312

Name: Mihael H. POLYMERPOULOS

Residence: Potomac, Maryland

Mailing Address: 11300 Ridge Mist Terrace
Potomac, Maryland 20854
US
Inventor's Signature5/17/2013
Date

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 31/00	
(22) Fecha de solicitud: 25-08-14		(71) Solicitante(s): VANDA PHARMACEUTICALS INC.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/590,974	26-01-12	US
	61/640,067	30-04-12	US
	61/650,458	22-05-12	US
	61/650,455	22-05-12	US
	61/714,149	15-10-12	US
	61/738,985	18-12-12	US
	61/738,987	18-12-12	US
	61/755,896	23-01-13	US
		(72) Inventor(es): DRESSMAN, Marlene Michelle; FEENEY, John Joseph; LICAMELE, Louis William y POLYMERPOULOS, Mihael H.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 26-08-14		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 01-08-13
	Fecha de presentación de la solicitud: 25-01-13		No. publicación: WO 2013/112949 A3
	No. de solicitud: PCT/US2013/023312		
(54) Título: “TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL RITMO CIRCADIANO”			

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

Las modalidades de la invención se refieren al uso de un agonista de melatonina en el tratamiento de ritmos circadianos de curso libre en los pacientes, incluidos pacientes con deficiencia de percepción de la luz, por ejemplo, pacientes ciegos, y a métodos para medir el ritmo circadiano.

Sector: Sector farmacéutico. Medicamentos para el tratamiento de trastornos del ritmo circadiano.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐																																					
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 25-08-14																																					
(51) Clasificación Internacional: A61K 31/00																																					
(71) Solicitante(s): VANDA PHARMACEUTICALS INC.																																					
(72) Inventor(es): DRESSMAN, Marlene Michelle; FEENEY, John Joseph; LICAMELE, Louis William y POLYMEROPOULOS, Mihael H.																																					
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE																																					
<table><tr><td>(30) Prioridad</td><td>(31) No. Prioridad</td><td>(32) Fecha</td><td>(33) País</td></tr><tr><td></td><td>61/590,974</td><td>26-01-12</td><td>US</td></tr><tr><td></td><td>61/640,067</td><td>30-04-12</td><td>US</td></tr><tr><td></td><td>61/650,458</td><td>22-05-12</td><td>US</td></tr><tr><td></td><td>61/650,455</td><td>22-05-12</td><td>US</td></tr><tr><td></td><td>61/714,149</td><td>15-10-12</td><td>US</td></tr><tr><td></td><td>61/738,985</td><td>18-12-12</td><td>US</td></tr><tr><td></td><td>61/738,987</td><td>18-12-12</td><td>US</td></tr><tr><td></td><td>61/755,896</td><td>23-01-13</td><td>US</td></tr></table>		(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País		61/590,974	26-01-12	US		61/640,067	30-04-12	US		61/650,458	22-05-12	US		61/650,455	22-05-12	US		61/714,149	15-10-12	US		61/738,985	18-12-12	US		61/738,987	18-12-12	US		61/755,896	23-01-13	US
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País																																		
	61/590,974	26-01-12	US																																		
	61/640,067	30-04-12	US																																		
	61/650,458	22-05-12	US																																		
	61/650,455	22-05-12	US																																		
	61/714,149	15-10-12	US																																		
	61/738,985	18-12-12	US																																		
	61/738,987	18-12-12	US																																		
	61/755,896	23-01-13	US																																		
<table><tr><td>(85) Fecha límite inicio fase nacional: 26-08-14</td><td>(87) Publicación internacional:</td></tr><tr><td>(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT</td><td>Fecha: 01-08-13</td></tr><tr><td>Fecha de presentación de la solicitud: 25-01-13</td><td>No. Publicación: WO 2013/112949 A3</td></tr><tr><td>No. de solicitud: PCT/US2013/023312</td><td></td></tr></table>		(85) Fecha límite inicio fase nacional: 26-08-14	(87) Publicación internacional:	(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT	Fecha: 01-08-13	Fecha de presentación de la solicitud: 25-01-13	No. Publicación: WO 2013/112949 A3	No. de solicitud: PCT/US2013/023312																													
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 26-08-14	(87) Publicación internacional:																																				
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT	Fecha: 01-08-13																																				
Fecha de presentación de la solicitud: 25-01-13	No. Publicación: WO 2013/112949 A3																																				
No. de solicitud: PCT/US2013/023312																																					
(54) Título: TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL RITMO CIRCADIANO.																																					
(57) Resumen - Reivindicación(es):																																					
Resumen.- Las modalidades de la invención se refieren al uso de un agonista de melatonina en el tratamiento de ritmos circadianos de curso libre en los pacientes, incluidos pacientes con deficiencia de percepción de la luz, por ejemplo, pacientes ciegos, y a métodos para medir el ritmo circadiano. Sector: Sector farmacéutico. Medicamentos para el tratamiento de trastornos del ritmo circadiano.																																					

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐																																					
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 25-08-14																																					
(51) Clasificación Internacional: A61K 31/00																																					
(71) Solicitante(s): VANDA PHARMACEUTICALS INC.																																					
(72) Inventor (es): DRESSMAN, Marlene Michelle; FEENEY, John Joseph; LICAMELE, Louis William y POLYMEROPOULOS, Mihael H.																																					
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE																																					
<table><tr><td>(30) Prioridad</td><td>(31) No. Prioridad</td><td>(32) Fecha</td><td>(33) País</td></tr><tr><td></td><td>61/590,974</td><td>26-01-12</td><td>US</td></tr><tr><td></td><td>61/640,067</td><td>30-04-12</td><td>US</td></tr><tr><td></td><td>61/650,458</td><td>22-05-12</td><td>US</td></tr><tr><td></td><td>61/650,455</td><td>22-05-12</td><td>US</td></tr><tr><td></td><td>61/714,149</td><td>15-10-12</td><td>US</td></tr><tr><td></td><td>61/738,985</td><td>18-12-12</td><td>US</td></tr><tr><td></td><td>61/738,987</td><td>18-12-12</td><td>US</td></tr><tr><td></td><td>61/755,896</td><td>23-01-13</td><td>US</td></tr></table>		(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País		61/590,974	26-01-12	US		61/640,067	30-04-12	US		61/650,458	22-05-12	US		61/650,455	22-05-12	US		61/714,149	15-10-12	US		61/738,985	18-12-12	US		61/738,987	18-12-12	US		61/755,896	23-01-13	US
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País																																		
	61/590,974	26-01-12	US																																		
	61/640,067	30-04-12	US																																		
	61/650,458	22-05-12	US																																		
	61/650,455	22-05-12	US																																		
	61/714,149	15-10-12	US																																		
	61/738,985	18-12-12	US																																		
	61/738,987	18-12-12	US																																		
	61/755,896	23-01-13	US																																		
<table><tr><td>(85) Fecha límite inicio fase nacional: 26-08-14</td><td>(87) Publicación internacional</td></tr><tr><td>(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT</td><td>Fecha: 01-08-13</td></tr><tr><td>Fecha de presentación de la solicitud: 25-01-13</td><td>No. publicación: WO 2013/112949 A3</td></tr><tr><td>No. de solicitud: PCT/US2013/023312</td><td></td></tr></table>		(85) Fecha límite inicio fase nacional: 26-08-14	(87) Publicación internacional	(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 01-08-13	Fecha de presentación de la solicitud: 25-01-13	No. publicación: WO 2013/112949 A3	No. de solicitud: PCT/US2013/023312																													
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 26-08-14	(87) Publicación internacional																																				
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 01-08-13																																				
Fecha de presentación de la solicitud: 25-01-13	No. publicación: WO 2013/112949 A3																																				
No. de solicitud: PCT/US2013/023312																																					
(54) Título: TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL RITMO CIRCADIANO.																																					

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference VAND - 0092 - PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2013/023312	International filing date (<i>day/month/year</i>) 25/01/2013	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 26/01/2012
Applicant VANDA PHARMACEUTICALS INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 7 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☒ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 6
- ☒ as suggested by the applicant
- ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
- ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2013/023312

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

4, 8-11, 17-19, 23, 24(completely); 1-3, 5-7, 12-16, 20-22(partially)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2013/023312

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/00 A61K31/343 A61P5/00 A61P43/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Robert L Sack ET AL: "ENTRAINMENT OF FREE-RUNNING CIRCADIAN RHYTHMS BY MELATONIN IN BLIND PEOPLE", N Engl J Med 2000;343, 10 December 2000 (2000-12-10), pages 1070-1077, XP055057908, Retrieved from the Internet: URL: http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM200010123431503 [retrieved on 2013-03-26] the whole document ----- -/--	1-24



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 April 2013

Date of mailing of the international search report

22/07/2013

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scheithe, Rupert

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2013/023312

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	OKAWA ET AL: "Circadian rhythm sleep disorders: Characteristics and entrainment pathology in delayed sleep phase and non-24 sleep-wake syndrome", SLEEP MEDICINE REVIEWS, W.B. SAUNDERS, AMSTERDAM, NL, vol. 11, no. 6, 25 October 2007 (2007-10-25), pages 485-496, XP022341295, ISSN: 1087-0792, DOI: 10.1016/J.SMRV.2007.08.001 page 488	1-24
Y	----- UCHIYAMA M ET AL: "Non-24-Hour Sleep-Wake Syndrome in Sighted and Blind Patients", SLEEP MEDICINE CLINICS, W.B. SAUNDERS CO, US, vol. 4, no. 2, 1 June 2009 (2009-06-01), pages 195-211, XP008161124, ISSN: 1556-407X, DOI: 10.1016/J.JSMC.2009.02.002 p. 207, 208, chapter "Melatonin Treatment"	1-24
Y	----- RAJARATNAM S M ET AL: "Melatonin agonist tasimelteon (VEC-162) for transient insomnia after sleep-time shift: two randomised controlled multicentre trials", THE LANCET, LANCET LIMITED. LONDON, GB, vol. 373, no. 9662, 7 February 2009 (2009-02-07), pages 482-491, XP025913508, ISSN: 0140-6736, DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61812-7 [retrieved on 2009-02-05] whole document particularly abstract; Fig. 2c; p. 489, left hand column, second complete paragraph; p. 489, right hand column, second complete paragraph to end of column	1-24
Y	----- HARDELAND RUEDIGER: "Tasimelteon, a melatonin agonist for the treatment of insomnia and circadian rhythm sleep disorders", CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, THOMSON REUTERS (SCIENTIFIC) LTD, LONDON, UK, vol. 10, no. 7, 1 July 2009 (2009-07-01), pages 691-701, XP008161049, ISSN: 2040-3429 whole document, particularly p. 697, left col., first paragraph of chapter "Current opinion"; p. 698, right col., last paragraph	1-24
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2013/023312

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HARDELAND R: "New approaches in the management of insomnia: Weighing the advantages of prolonged-release melatonin and synthetic melatoninergic agonists", NEUROPSYCHIATRIC DISEASE AND TREATMENT, DOVE MEDICAL PRESS (NZ) LTD, NZ, vol. 5, no. 1, 1 January 2009 (2009-01-01), pages 341-354, XP009137641, ISSN: 1176-6328 [retrieved on 2009-06-10] p. 350, first and second paragraph of chapter "Conclusions, place in therapy" -----	1-24
Y	WO 2007/137244 A1 (VANDA PHARMACEUTICALS INC [US]; BIRZNIEKS GUNTHER [US]; PHADKE DEEPAK) 29 November 2007 (2007-11-29) p. 2, l. 11-13; Example 1; claims 5, 17 -----	1-24
X,P	WALDEMAR OCKERT: "A new dawn in the sleep disorders pipeline?", NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY, vol. 11, no. 8, 20 July 2012 (2012-07-20), pages 595-596, XP055057972, ISSN: 1474-1776, DOI: 10.1038/nrd3789 table 1 -----	1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2013/023312

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007137244	A1	29-11-2007	
		AU 2007253701 A1	29-11-2007
		BR PI0712206 A2	13-03-2012
		CA 2666293 A1	29-11-2007
		EP 2028937 A1	04-03-2009
		JP 2009538332 A	05-11-2009
		KR 20090034810 A	08-04-2009
		RU 2008150622 A	27-06-2010
		US 2009105333 A1	23-04-2009
		WO 2007137244 A1	29-11-2007
		ZA 200809529 A	30-12-2009

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 4, 8-11, 17-19, 23, 24(completely); 1-3, 5-7, 12-16, 20-22(partially)

A method of treating a patient suffering from Non-24 comprising internally administering to the patient an effective amount of a melatonin agonist, wherein the melatonin agonist is tasimelteon or an active metabolite of tasimelteon, or a pharmaceutically acceptable salt of an active metabolite of tasimelteon.

A method of entraining a patient suffering from Non-24 according to claim 15, wherein the melatonin agonist is tasimelteon or an active metabolite of tasimelteon, or a pharmaceutically acceptable salt of such metabolite.

A method for the chronic treatment of Non-24 according to claim 23.

2. claims: 1-3, 5-7, 12-16, 20-22(all partially)

A method of treating a patient suffering from Non-24 comprising internally administering to the patient an effective amount of a melatonin agonist, wherein the melatonin agonist is melatonin.

A method of entraining a patient suffering from Non-24 according to claim 15, wherein the melatonin agonist is melatonin.

3. claims: 1-3, 5-7, 12-16, 20-22(all partially)

A method of treating a patient suffering from Non-24 comprising internally administering to the patient an effective amount of a melatonin agonist, wherein the melatonin agonist is a compound selected from the list of compounds on p. 10-11 of the application as long as not already covered by the other inventions.

A method of entraining a patient suffering from Non-24 according to claim 15, wherein the melatonin agonist is a compound selected from the list of compounds on p. 10-11 of the application as long as not already covered by the other inventions.



(51) International Patent Classification:

A61K 31/00 (2006.01) A61P 5/00 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2013/023312

(22) International Filing Date:

25 January 2013 (25.01.2013)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/590,974	26 January 2012 (26.01.2012)	US
61/640,067	30 April 2012 (30.04.2012)	US
61/650,458	22 May 2012 (22.05.2012)	US
61/650,455	22 May 2012 (22.05.2012)	US
61/714,149	15 October 2012 (15.10.2012)	US
61/738,985	18 December 2012 (18.12.2012)	US
61/738,987	18 December 2012 (18.12.2012)	US
61/755,896	23 January 2013 (23.01.2013)	US

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant: **VANDA PHARMACEUTICALS INC.** [US/US]; Suite 300-E, 2200 Pennsylvania Ave NW, Washington, DC 20037 (US).

(72) Inventors: **DRESSMAN, Marlene, Michelle**; 18005 Red Rocks Drive, Germantown, MD 20874 (US). **FEENEY, John, Joseph**; 2706 Thistledown Terrace, Olney, MD 20832 (US). **LICAMELE, Louis, William**; 2270 Dunster Lane, Potomac, MD 20854 (US). **POLYMERPOULOS, Mihael, H.**; 11300 Ridge Mist Terrace, Potomac, MD 20854 (US).

(74) Agent: **SWINTON, Stephen, F., Jr.**; Hoffman Warnick LLC, 540 Broadway, Albany, NY 12207 (US).

Declarations under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

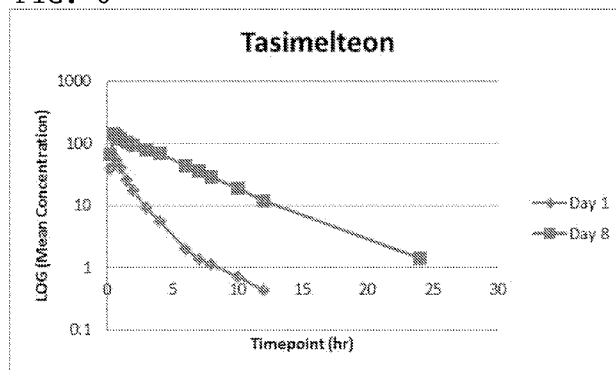
— with international search report (Art. 21(3))
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(88) Date of publication of the international search report:

19 September 2013

(54) Title: TREATMENT OF CIRCADIAN RHYTHM DISORDERS

FIG. 6



(57) Abstract: Embodiments of the invention relate to the use of a melatonin agonist in the treatment of free running circadian rhythms in patients, including light perception impaired patients, e.g., blind patients, and to methods of measuring circadian rhythm.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No. PCT/US2013/023312	International filing date (day/month/year) 25.01.2013	Priority date (day/month/year) 26.01.2012
--	--	--

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K31/00 A61K31/343 A61P5/00 A61P43/00

Applicant
VANDA PHARMACEUTICALS INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Fax: +31 70 340 - 3016	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Scheithe, Rupert Telephone No. +31 70 340-2257	
---	--	---	---

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 1-3, 5-7, 12-16, 20-22(all partially)

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 1-3, 5-7, 12-16, 20-22(all partially)
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 - ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13~~ter~~.1(a) or (b).
- ☐ See Supplemental Box for further details

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:
- ☐ paid additional fees
 - ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee
 - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid
 - ☒ not paid additional fees
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☐ all parts.
 - ☒ the parts relating to claims Nos. 4, 8-11, 17-19, 23, 24(completely); 1-3, 5-7, 12-16, 20-22(partially)

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement
- | | | |
|-------------------------------|-------------|--|
| Novelty (N) | Yes: Claims | <u>4, 8-11, 17-19, 23, 24(completely); 1-3, 5-7, 12-16, 20-22(partially)</u> |
| | No: Claims | |
| Inventive step (IS) | Yes: Claims | |
| | No: Claims | <u>4, 8-11, 17-19, 23, 24(completely); 1-3, 5-7, 12-16, 20-22(partially)</u> |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | <u>4, 8-11, 17-19, 23, 24(completely); 1-3, 5-7, 12-16, 20-22(partially)</u> |
| | No: Claims | |
2. Citations and explanations
- see separate sheet**

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)
and /or
2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)
see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item IV

Lack of unity of invention (Rule 13 PCT)

This Authority considers that there are at least 3 (groups of) inventions covered by the application. The different inventions are:

1. claims: 4, 8-11, 17-19, 23, 24(completely); 1-3, 5-7, 12-16, 20-22(partially)

A method of treating a patient suffering from Non-24 comprising internally administering to the patient an effective amount of a melatonin agonist, wherein the melatonin agonist is tasimelteon or an active metabolite of tasimelteon, or a pharmaceutically acceptable salt of an active metabolite of tasimelteon.

A method of entraining a patient suffering from Non-24 according to claim 15, wherein the melatonin agonist is tasimelteon or an active metabolite of tasimelteon, or a pharmaceutically acceptable salt of such metabolite.

A method for the chronic treatment of Non-24 according to claim 23.

2. claims: 1-3, 5-7, 12-16, 20-22(all partially)

A method of treating a patient suffering from Non-24 comprising internally administering to the patient an effective amount of a melatonin agonist, wherein the melatonin agonist is melatonin.

A method of entraining a patient suffering from Non-24 according to claim 15, wherein the melatonin agonist is melatonin.

3. claims: 1-3, 5-7, 12-16, 20-22(all partially)

A method of treating a patient suffering from Non-24 comprising internally administering to the patient an effective amount of a melatonin agonist, wherein the melatonin agonist is a compound selected from the list of compounds on p. 10-11 of the application as long as not already covered by the other inventions.

A method of entraining a patient suffering from Non-24 according to claim 15, wherein the melatonin agonist is a compound selected from the list of compounds on p. 10-11 of the application as long as not already covered by the other inventions.

The inventions have been numbered based on the order of their appearance on pages 7-11 in the application.

The reasons for which the inventions are not so linked as to form a single general inventive concept, as required by Rule 13.1 PCT, are as follows:

Problem to be solved

The problem to be solved by the present application can be defined as the treatment of Non-24.

Solution

The solution presented in the instant application is the use of a melatonin agonist.

Common technical feature

The different embodiments claimed in the present application have as common technical feature the usefulness of a melatonin agonist in the treatment of Non-24.

Prior art

Reference is made to the following documents:

- D1 Robert L Sack ET AL: "ENTRAINMENT OF FREE-RUNNING
CIRCADIAN RHYTHMS BY MELATONIN IN BLIND PEOPLE",
N Engl J Med 2000;343, 10 December 2000 (2000-12-10), pages
1070-1077, XP055057908,
Retrieved from the Internet:
URL:<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM200010123431503>
[retrieved on 2013-03-26]
- D2 OKAWA ET AL: "Circadian rhythm sleep disorders: Characteristics and
entrainment pathology in delayed sleep phase and non-24 sleep-wake
syndrome",
SLEEP MEDICINE REVIEWS, W.B. SAUNDERS, AMSTERDAM, NL,
vol. 11, no. 6, 25 October 2007 (2007-10-25), pages 485-496,
XP022341295,
ISSN: 1087-0792, DOI: 10.1016/J.SMRV.2007.08.001

D3 UCHIYAMA M ET AL: "Non-24-Hour Sleep-Wake Syndrome in Sighted and Blind Patients",
SLEEP MEDICINE CLINICS, W.B. SAUNDERS CO, US,
vol. 4, no. 2, 1 June 2009 (2009-06-01), pages 195-211, XP008161124,
ISSN: 1556-407X, DOI: 10.1016/J.JSMC.2009.02.002

D1 discloses melatonin as useful for entraining circadian rhythms in blind people who have free-running circadian rhythms (whole article). Free-running circadian rhythm according to D1 represents Non-24. Melatonin is a melatonin agonist as defined in the present application (see p. 10, l. 4, 5).

D2 and D3 review the usefulness of melatonin in the treatment of Non-24 (D2: p. 488; D3 p. 207, 208, chapter "Melatonin Treatment").

The documents cited above do not represent a comprehensive search for any of the defined inventions and are to be considered, in the present context, only as part of the prior art pertaining to the idea underlying the present application.

Special technical feature (Rule 13.2 PCT)

The common technical feature, as identified above, namely the usefulness of a melatonin agonist in the treatment of Non-24 is not novel in view of the prior art documents cited above. Said common technical feature consequently cannot fulfil the role of a special technical feature in the sense of Rule 13.2 PCT in order to unify the different inventions. Even if the common technical feature were novel, said common technical feature would appear obvious over said documents.

Other special technical features

No further common technical features can be identified in the present application which could qualify as "special technical features" in the sense of Rule 13.2 PCT, and thereby link the different inventions (embodiments) "to form a single general inventive concept" in the sense of Rule 13.1 PCT.

In the absence of special technical features, the present application consequently lacks unity of invention. The different solutions, which are not linked by a "single general inventive concept" in the sense of Rule 13.1 PCT, have been identified above.

Each of the inventions mentioned above represents a distinct subject matter, characterised by its own potentially special technical feature, defining the potential contribution which each of the claimed inventions, considered as a whole, potentially makes over the prior art.

The Applicant has chosen not to pay any further fees. As searching the other inventions and establishing the Written Opinion of the International Search Authority (WO ISA) is not possible with only "negligible additional work", only the first invention, as defined above, has been searched (see also the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines, 10.65).

Therefore the following considerations regarding patentability are directed towards the claims of the first invention only.

FIRST INVENTION

Re Item V

Reference is made to the following documents:

- D1 Robert L Sack ET AL: "ENTRAINMENT OF FREE-RUNNING
CIRCADIAN RHYTHMS BY MELATONIN IN BLIND PEOPLE",
N Engl J Med 2000;343, 10 December 2000 (2000-12-10), pages
1070-1077, XP055057908,
Retrieved from the Internet:
URL:<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM200010123431503>
[retrieved on 2013-03-26]
- D2 OKAWA ET AL: "Circadian rhythm sleep disorders: Characteristics and
entrainment pathology in delayed sleep phase and non-24 sleep-wake
syndrome",
SLEEP MEDICINE REVIEWS, W.B. SAUNDERS, AMSTERDAM, NL,
vol. 11, no. 6, 25 October 2007 (2007-10-25), pages 485-496,
XP022341295,
ISSN: 1087-0792, DOI: 10.1016/J.SMRV.2007.08.001

- D3 UCHIYAMA M ET AL: "Non-24-Hour Sleep-Wake Syndrome in Sighted and Blind Patients",
SLEEP MEDICINE CLINICS, W.B. SAUNDERS CO, US,
vol. 4, no. 2, 1 June 2009 (2009-06-01), pages 195-211, XP008161124,
ISSN: 1556-407X, DOI: 10.1016/J.JSMC.2009.02.002
- D4 RAJARATNAM S M ET AL: "Melatonin agonist tasimelteon (VEC-162) for transient insomnia after sleep-time shift: two randomised controlled multicentre trials",
THE LANCET, LANCET LIMITED. LONDON, GB,
vol. 373, no. 9662, 7 February 2009 (2009-02-07), pages 482-491,
XP025913508,
ISSN: 0140-6736, DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61812-7
[retrieved on 2009-02-05]
- D5 HARDELAND RUEDIGER: "Tasimelteon, a melatonin agonist for the treatment of insomnia and circadian rhythm sleep disorders",
CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, THOMSON REUTERS (SCIENTIFIC) LTD, LONDON, UK,
vol. 10, no. 7, 1 July 2009 (2009-07-01), pages 691-701, XP008161049,
ISSN: 2040-3429
- D6 HARDELAND R: "New approaches in the management of insomnia: Weighing the advantages of prolonged-release melatonin and synthetic melatoninerger agonists",
NEUROPSYCHIATRIC DISEASE AND TREATMENT, DOVE MEDICAL PRESS (NZ) LTD, NZ,
vol. 5, no. 1, 1 January 2009 (2009-01-01), pages 341-354,
XP009137641,
ISSN: 1176-6328
[retrieved on 2009-06-10]
- D7 WO 2007/137244 A1 (VANDA PHARMACEUTICALS INC [US]; BIRZNIEKS GUNTHER [US]; PHADKE DEEPAK) 29 November 2007 (2007-11-29)
- D8 WALDEMAR OCKERT: "A new dawn in the sleep disorders pipeline?",
NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY,
vol. 11, no. 8, 20 July 2012 (2012-07-20), pages 595-596, XP055057972,
ISSN: 1474-1776, DOI: 10.1038/nrd3789

**1 Method of treatment of the human or animal body by surgery or therapy
(Rule 39.1(iv) PCT)**

Present claims 1-24 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Patentability, in particular novelty and inventive step, of claims 1-24 has been assessed on the basis of a purpose-limited product claim taking into account the alleged effects of the substance or composition.

2 Novelty (Article 33(2) PCT) and inventive step (Article 33(3) PCT)

The problem to be solved by the present application may be regarded as the treatment of Non-24. The solution to this problem proposed by the present application, as far as relating to the first invention, is the administration of tasimelteon or an active metabolite of tasimelteon, or a pharmaceutically acceptable salt of an active metabolite of tasimelteon.

Document D3 is considered as closest prior art and discloses the usefulness of melatonin in the treatment of Non-24 (p. 207, 208, chapter "Melatonin Treatment"). Alternatively, D1 or D2 could serve as closest prior art in place of D3.

The subject-matter of the first invention differs from D3 in that tasimelteon is used for the treatment of Non-24 instead of melatonin.

The subject-matter of claims 1-24, as far as relating to the first invention, is therefore new (Article 33(2) PCT).

No technical effect is apparent which could be caused by the above mentioned difference. In the absence of a technical effect, the objective technical problem is how to provide an alternative melatonin agonist for the treatment of Non-24.

From D4 it becomes apparent that tasimelteon is useful to shift humans with transient insomnia after sleep-time shift in endogenous circadian rhythms thereby having therapeutic potential for circadian rhythm sleep disorders (whole document particularly abstract; Fig. 2c; p. 489, left hand column, second complete paragraph; p. 489, right hand column, second complete paragraph to end of column).

Documents D5 (whole document, particularly p. 697, left col., first paragraph of chapter "Current opinion"; p. 698, right col., last paragraph), D6 (p. 350, first and second paragraph of chapter "Conclusions, place in therapy"), D7 (p. 2, l. 11-13; Example 1; claims 5, 17) are of similar relevance as D4.

Non-24 is a circadian rhythm sleep disorder which can profit from restoring endogenous circadian rhythm. The skilled person thus would use tasimelteon as an alternative treatment for Non-24 when combining the teaching of D3 (or alternatively D1 or D2) and D4 (or alternatively anyone of D5-D7) without applying an inventive step.

The subject-matter of independent claims 1, 15, 23, as far as relating to the first invention, therefore lacks an inventive step according to Article 33(3) PCT.

The dependent claims 2-14, 16-22, 24 do not appear to contain any additional features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of inventive step and therefore lack an inventive step according to Article 33(3) PCT.

Re Item VI

Certain documents cited

Document D8 discloses that tasimelteon is being tested in a phase III study for treatment of Non-24 (Table 1). Even though no results are presented in D8 it can be assumed that sufficient evidence for the usefulness of tasimelteon in the treatment of Non-24 has been provided by a preceding phase II study. This document has been

cited in the Search Report as a PX document and could become relevant for the assessment of novelty and/or inventive step in the regional phase if the priority claimed for the present application turns out to be (partially) invalid.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The claims, as far as relating to the first invention, encompass a large number of compounds which are defined only by reference to a desired functional activity (i.e. the compound being an "active metabolite" of tasimelteon). This functional term does not give a specific technical guidance for the selection of the suitable derivatives in the particular case. Thus it could be seen as a mere invitation to the skilled person to perform a research program in order to find the suitable variants.

The invention provides support within the meaning of Article 6 PCT only for a few of such metabolites, i.e. M9, M11, M12, M13, M14.

In such a situation, the first invention cannot be carried out over the whole claimed area without imposing an undue burden, even when simple in vivo or in vitro tests are available to determine whether or not a particular compound is covered by the claims.

TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL RITMO CIRCADIANO

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5 Las modalidades de la invención se refieren al uso de un agonista de melatonina en el tratamiento de ritmos circadianos de curso libre en los pacientes, incluidos pacientes con deficiencia de percepción de la luz, por ejemplo, pacientes ciegos, y a métodos para medir el ritmo circadiano.

10 **SECTOR:** Sector farmacéutico. Medicamentos para el tratamiento de trastornos del ritmo circadiano.

15

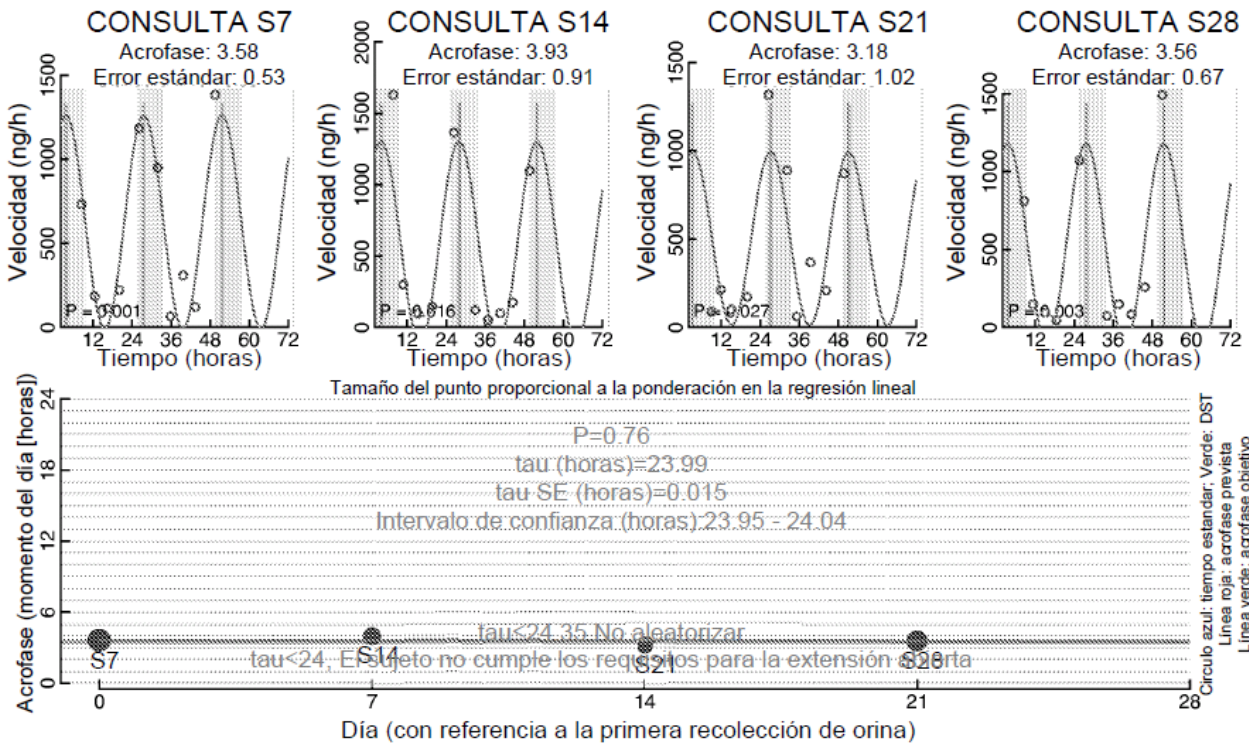
20

25

30

35

VANDA Pharmaceuticals. Estudio VP-VEC-162-3201
Cálculos de acrofase y de Tau: Fase de selección
Sujeto: 403-1011
Hora de ir a dormir objetivo: 22:00

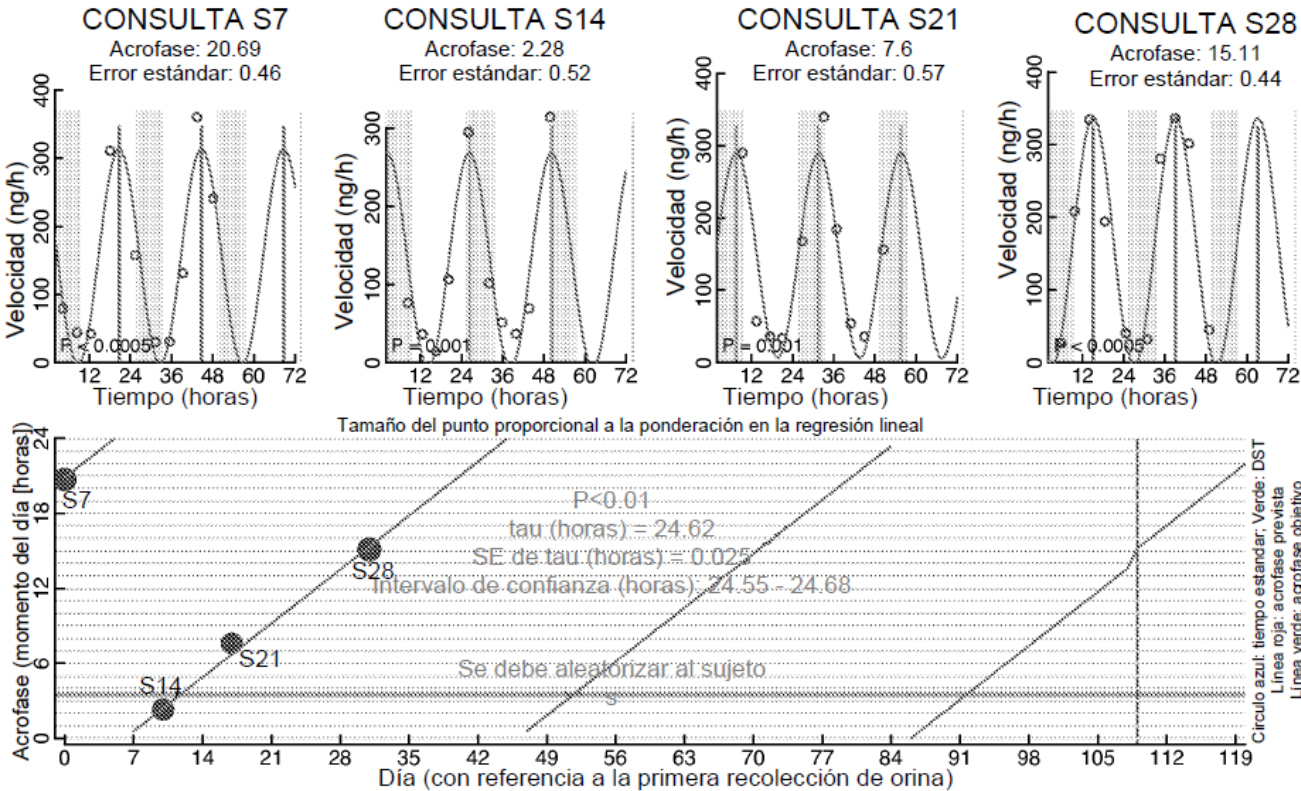


ACROFASE			
Acrofase objetivo: 03:00			
27 de Noviembre de 2010	03:37	27 de diciembre de 2010	03:28
28 de Noviembre de 2010	03:37	28 de diciembre de 2010	03:27
29 de Noviembre de 2010	03:36	29 de diciembre de 2010	03:27
30 de Noviembre de 2010	03:36	30 de diciembre de 2010	03:27
01 de diciembre de 2010	03:36	31 de diciembre de 2010	03:26
02 de diciembre de 2010	03:35	01 de enero de 2011	03:26
03 de diciembre de 2010	03:35	02 de enero de 2011	03:26
04 de diciembre de 2010	03:35	03 de enero de 2011	03:25
05 de diciembre de 2010	03:34	04 de enero de 2011	03:25
06 de diciembre de 2010	03:34	05 de enero de 2011	03:25
07 de diciembre de 2010	03:34	06 de enero de 2011	03:25
08 de diciembre de 2010	03:33	07 de enero de 2011	03:24
09 de diciembre de 2010	03:33	08 de enero de 2011	03:24
10 de diciembre de 2010	03:33	09 de enero de 2011	03:24
11 de diciembre de 2010	03:32	10 de enero de 2011	03:23
12 de diciembre de 2010	03:32	11 de enero de 2011	03:23
13 de diciembre de 2010	03:32	12 de enero de 2011	03:23
14 de diciembre de 2010	03:32	13 de enero de 2011	03:22
15 de diciembre de 2010	03:31	14 de enero de 2011	03:22
16 de diciembre de 2010	03:31	15 de enero de 2011	03:22
17 de diciembre de 2010	03:31	16 de enero de 2011	03:22
18 de diciembre de 2010	03:30	17 de enero de 2011	03:21
19 de diciembre de 2010	03:30	18 de enero de 2011	03:21
20 de diciembre de 2010	03:30	19 de enero de 2011	03:21
21 de diciembre de 2010	03:29	20 de enero de 2011	03:20
22 de diciembre de 2010	03:29	21 de enero de 2011	03:20
23 de diciembre de 2010	03:29	22 de enero de 2011	03:20
24 de diciembre de 2010	03:29	23 de enero de 2011	03:19
25 de diciembre de 2010	03:28	24 de enero de 2011	03:19
26 de diciembre de 2010	03:28	25 de enero de 2011	03:19
26 de enero de 2011	03:18	26 de febrero de 2011	03:18
27 de enero de 2011	03:18	27 de febrero de 2011	03:18
28 de enero de 2011	03:18	28 de febrero de 2011	03:18
29 de enero de 2011	03:18	29 de febrero de 2011	03:18
30 de enero de 2011	03:17	30 de febrero de 2011	03:17
31 de enero de 2011	03:17	31 de febrero de 2011	03:17
01 de febrero de 2011	03:17	01 de marzo de 2011	03:17
02 de febrero de 2011	03:16	02 de marzo de 2011	03:16
03 de febrero de 2011	03:16	03 de marzo de 2011	03:16
04 de febrero de 2011	03:16	04 de marzo de 2011	03:16
05 de febrero de 2011	03:15	05 de marzo de 2011	03:15
06 de febrero de 2011	03:15	06 de marzo de 2011	03:15
07 de febrero de 2011	03:15	07 de marzo de 2011	03:15
08 de febrero de 2011	03:14	08 de marzo de 2011	03:14
09 de febrero de 2011	03:14	09 de marzo de 2011	03:14
10 de febrero de 2011	03:14	10 de marzo de 2011	03:14
11 de febrero de 2011	03:13	11 de marzo de 2011	03:13
12 de febrero de 2011	03:13	12 de marzo de 2011	03:13
13 de febrero de 2011	03:13	13 de marzo de 2011	03:13
14 de febrero de 2011	03:13	14 de marzo de 2011	03:13
15 de febrero de 2011	03:12	15 de marzo de 2011	03:12
16 de febrero de 2011	03:12	16 de marzo de 2011	03:12
17 de febrero de 2011	03:12	17 de marzo de 2011	03:12
18 de febrero de 2011	03:11	18 de marzo de 2011	03:11
19 de febrero de 2011	03:11	19 de marzo de 2011	03:11
20 de febrero de 2011	03:11	20 de marzo de 2011	03:11
21 de febrero de 2011	03:10	21 de marzo de 2011	03:10
22 de febrero de 2011	03:10	22 de marzo de 2011	03:10
23 de febrero de 2011	03:10	23 de marzo de 2011	03:10
24 de febrero de 2011	03:10	24 de marzo de 2011	03:10

Acrofase óptima: azul

Días objetivo para la Consulta 1: Rojo: óptimo (1 día antes de la acrofase óptima); Verde: posible

VANDA Pharmaceuticals. Estudio VP-VEC-162-3201
Cálculos de acrofase y de Tau: Fase de selección
Sujeto: 411-1001
Hora de ir a dormir objetivo: 22:00



ACROFASE					
Acrofase objetivo: 03:00					
24 de Noviembre de 2010	20:52	25 de diciembre de 2010	15:21	25 de enero de 2011	09:50
25 de Noviembre de 2010	21:29	26 de diciembre de 2010	15:58	26 de enero de 2011	10:27
26 de Noviembre de 2010	22:06	27 de diciembre de 2010	16:35	27 de enero de 2011	11:04
27 de Noviembre de 2010	22:43	28 de diciembre de 2010	17:12	28 de enero de 2011	11:41
28 de Noviembre de 2010	23:20	29 de diciembre de 2010	17:49	29 de enero de 2011	12:18
29 de Noviembre de 2010	23:57	30 de diciembre de 2010	18:26	30 de enero de 2011	12:55
01 de diciembre de 2010	00:34	31 de diciembre de 2010	19:03	31 de enero de 2011	13:32
02 de diciembre de 2010	01:11	01 de enero de 2011	19:40	01 de febrero de 2011	14:09
03 de diciembre de 2010	01:48	02 de enero de 2011	20:17	02 de febrero de 2011	14:46
04 de diciembre de 2010	02:25	03 de enero de 2011	20:54	03 de febrero de 2011	15:23
05 de diciembre de 2010	03:02	04 de enero de 2011	21:31	04 de febrero de 2011	16:00
06 de diciembre de 2010	03:39	05 de enero de 2011	22:08	05 de febrero de 2011	16:37
07 de diciembre de 2010	04:16	06 de enero de 2011	22:45	06 de febrero de 2011	17:14
08 de diciembre de 2010	04:53	07 de enero de 2011	23:22	07 de febrero de 2011	17:51
09 de diciembre de 2010	05:30	08 de enero de 2011	23:59	08 de febrero de 2011	18:28
10 de diciembre de 2010	06:07	10 de enero de 2011	00:36	09 de febrero de 2011	19:05
11 de diciembre de 2010	06:44	11 de enero de 2011	01:13	10 de febrero de 2011	19:41
12 de diciembre de 2010	07:21	12 de enero de 2011	01:50	11 de febrero de 2011	20:18
13 de diciembre de 2010	07:58	13 de enero de 2011	02:27	12 de febrero de 2011	20:55
14 de diciembre de 2010	08:35	14 de enero de 2011	03:03	13 de febrero de 2011	21:32
15 de diciembre de 2010	09:11	15 de enero de 2011	03:40	14 de febrero de 2011	22:09
16 de diciembre de 2010	09:48	16 de enero de 2011	04:17	15 de febrero de 2011	22:46
17 de diciembre de 2010	10:25	17 de enero de 2011	04:54	16 de febrero de 2011	23:23
18 de diciembre de 2010	11:02	18 de enero de 2011	05:31	18 de febrero de 2011	00:00
19 de diciembre de 2010	11:39	19 de enero de 2011	06:08	19 de febrero de 2011	00:37
20 de diciembre de 2010	12:16	20 de enero de 2011	06:45	20 de febrero de 2011	01:14
21 de diciembre de 2010	12:53	21 de enero de 2011	07:22	21 de febrero de 2011	01:51
22 de diciembre de 2010	13:30	22 de enero de 2011	07:59	22 de febrero de 2011	02:28
23 de diciembre de 2010	14:07	23 de enero de 2011	08:36	23 de febrero de 2011	03:05
24 de diciembre de 2010	14:44	24 de enero de 2011	09:13	24 de febrero de 2011	03:42

Acrofase óptima: azul

Días objetivo para la Consulta 1: Rojo: óptimo (1 día antes de la acrofase óptima); Verde: posible

Fig. 3

VANDA Pharmaceuticals. Estudio VP-VEC-162-3203
Cálculos de acrofase
Sujeto: 409-3003
Hora de ir a dormir objetivo: 21:00

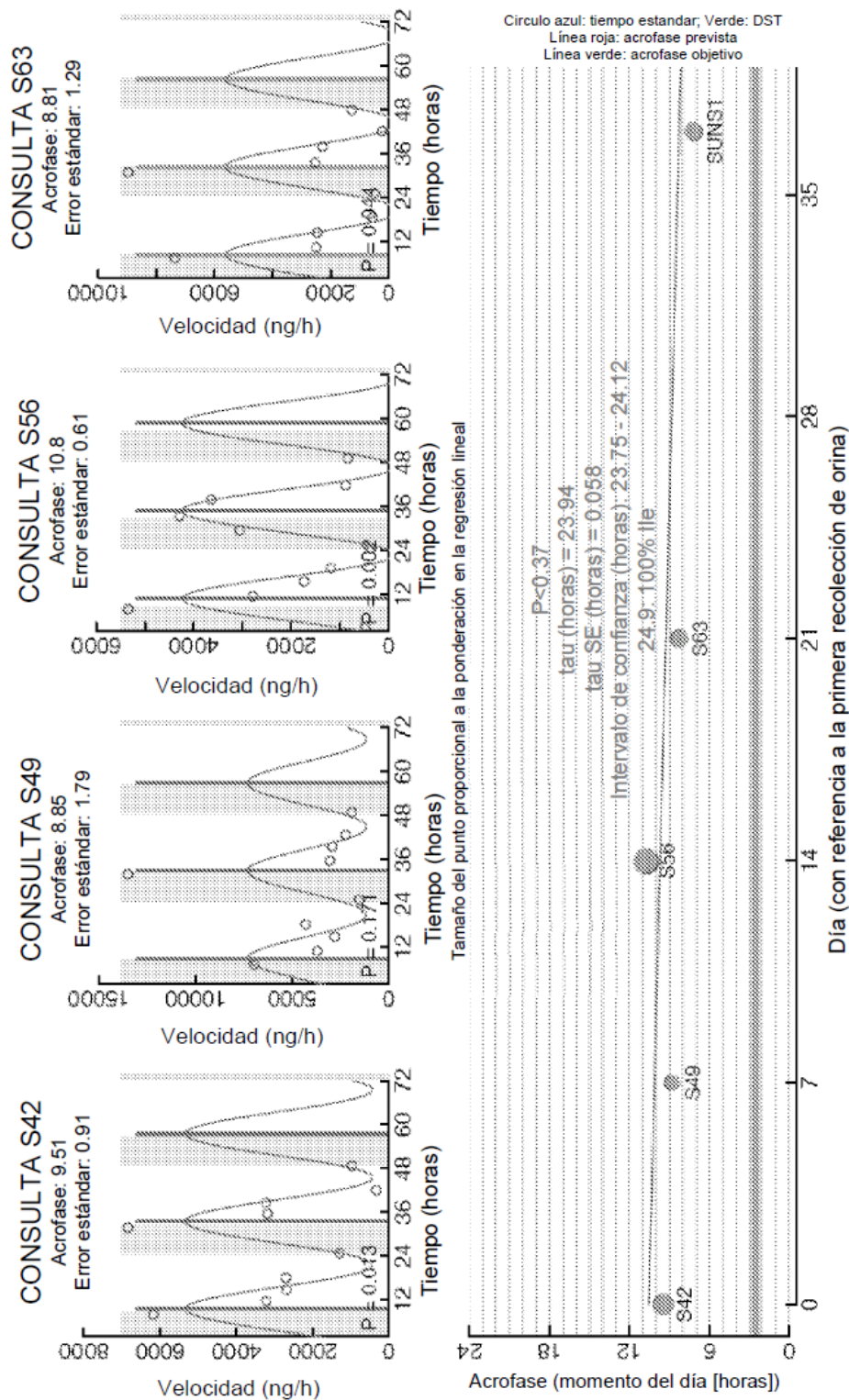


Fig. 4

VANDA Pharmaceuticals. Estudio VP-VEC-162-3203
Cálculos de acrofase
Sujeto: 410-3004
Hora de ir a dormir objetivo: 23:00

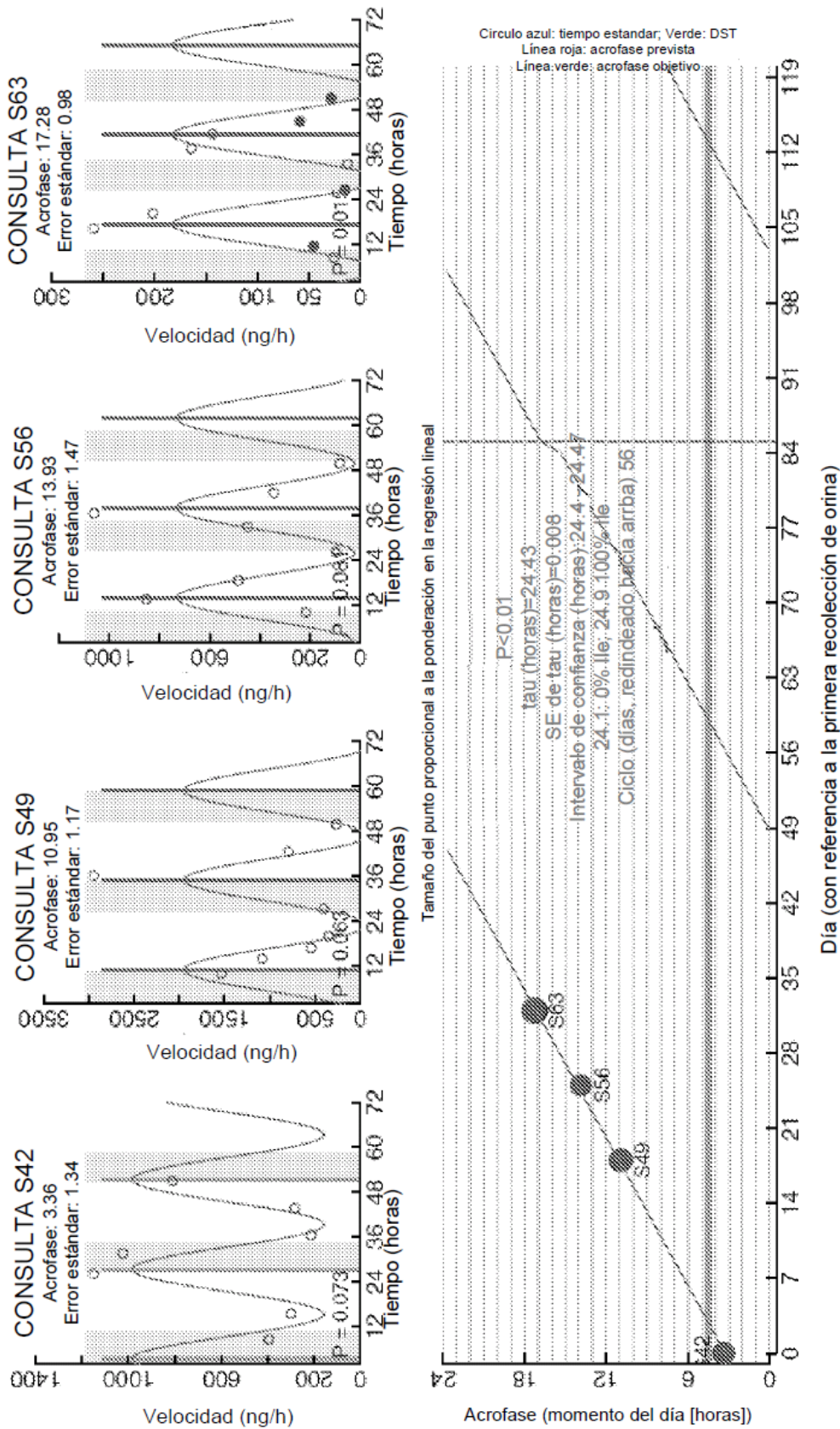


Fig. 5

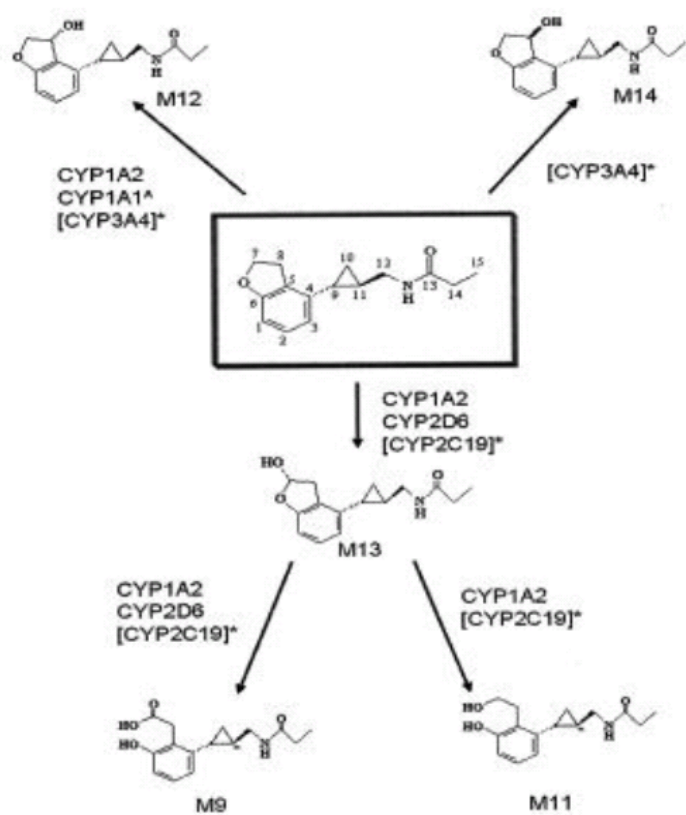


Fig. 6

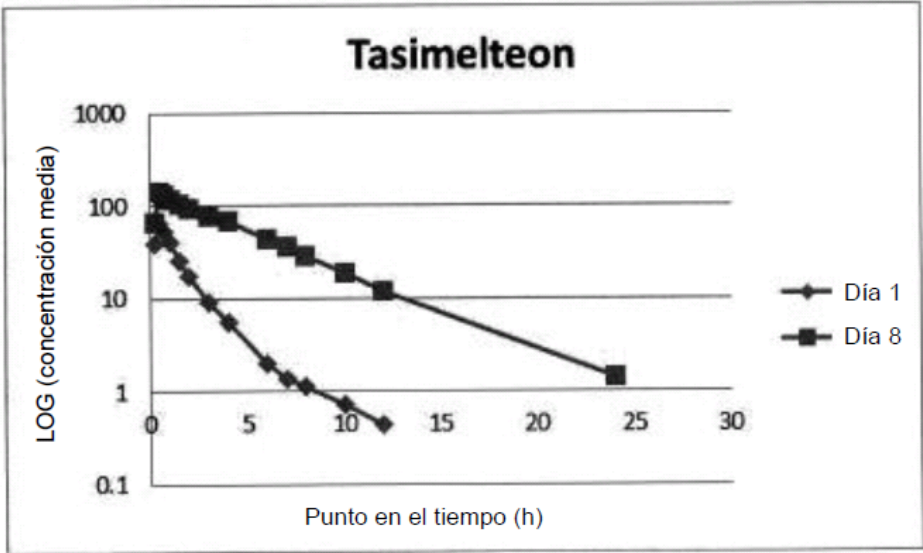


Fig. 7

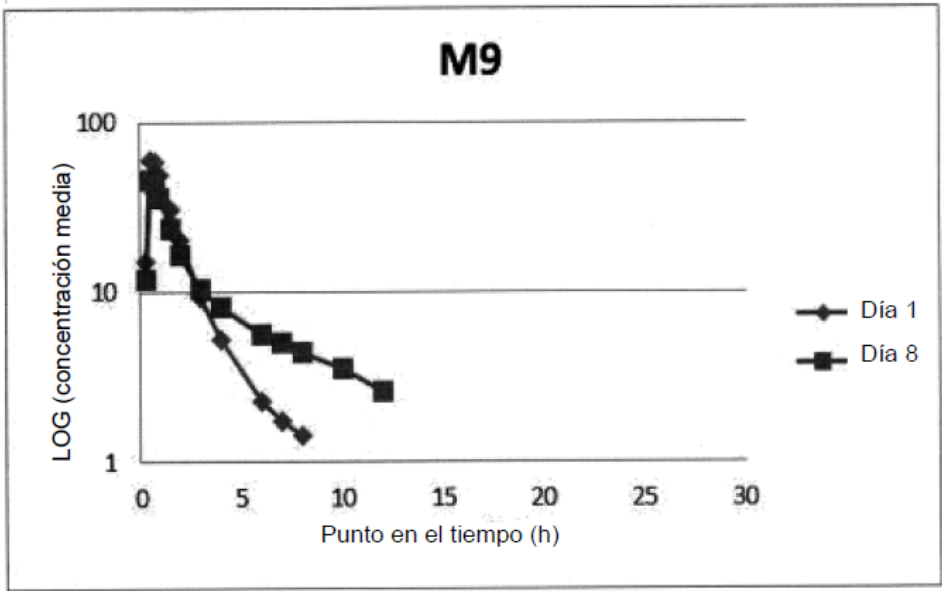


Fig. 8

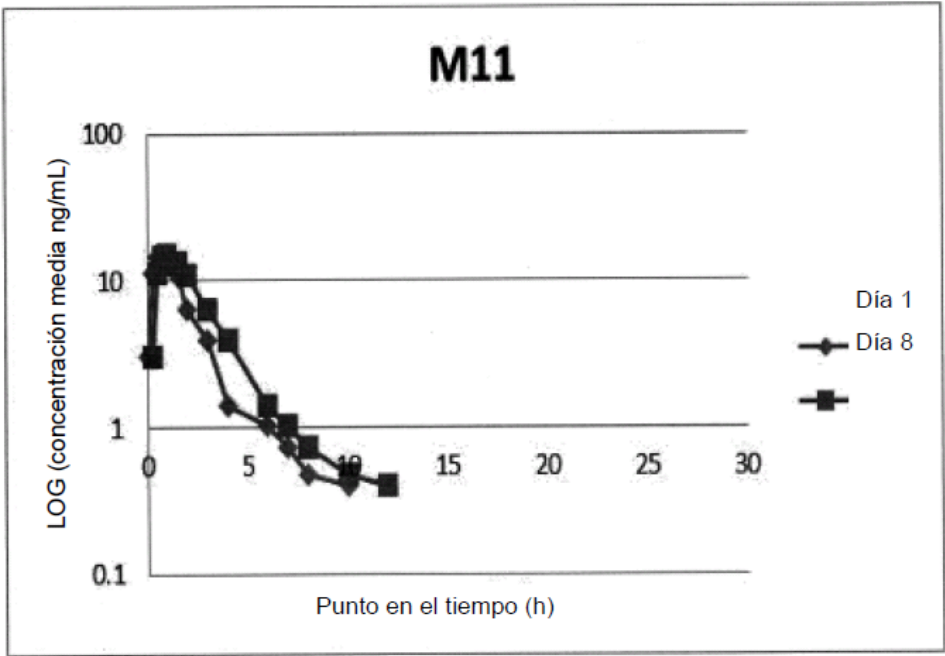


Fig. 9

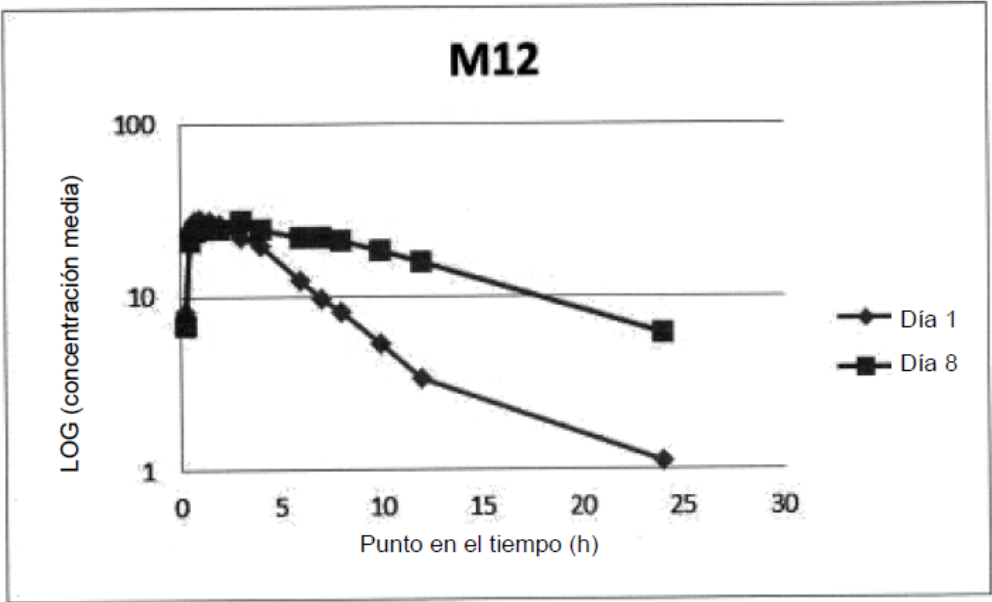


Fig. 10

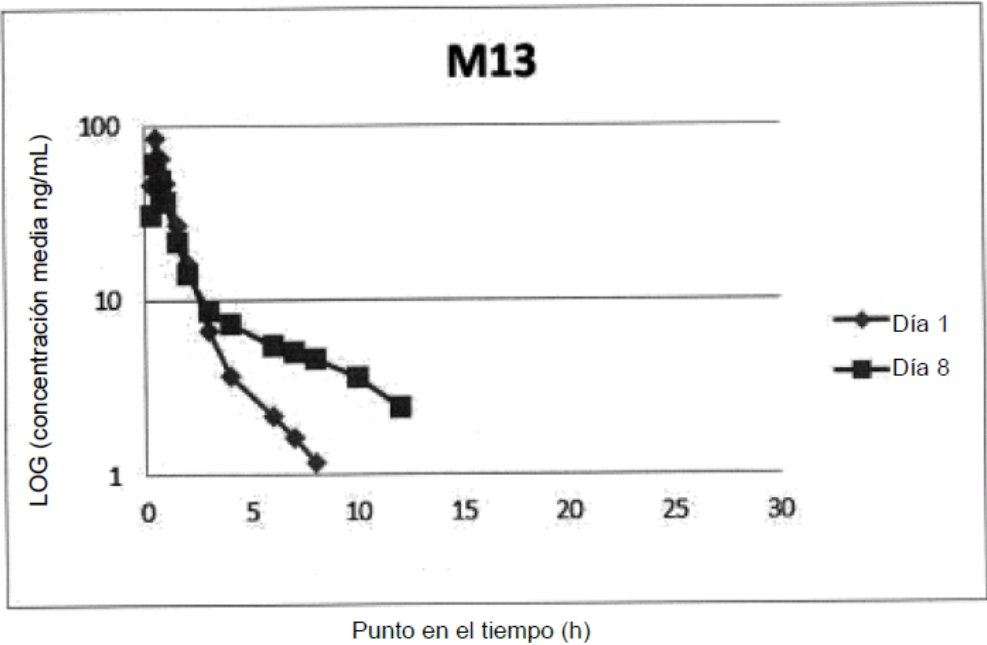


Fig. 11

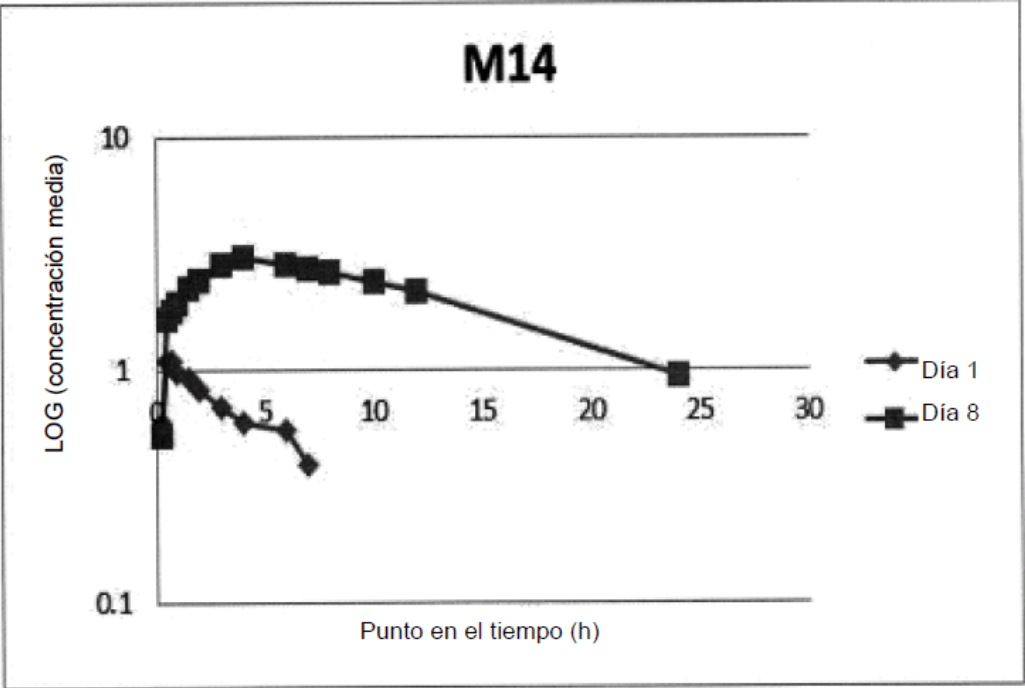


Fig. 12

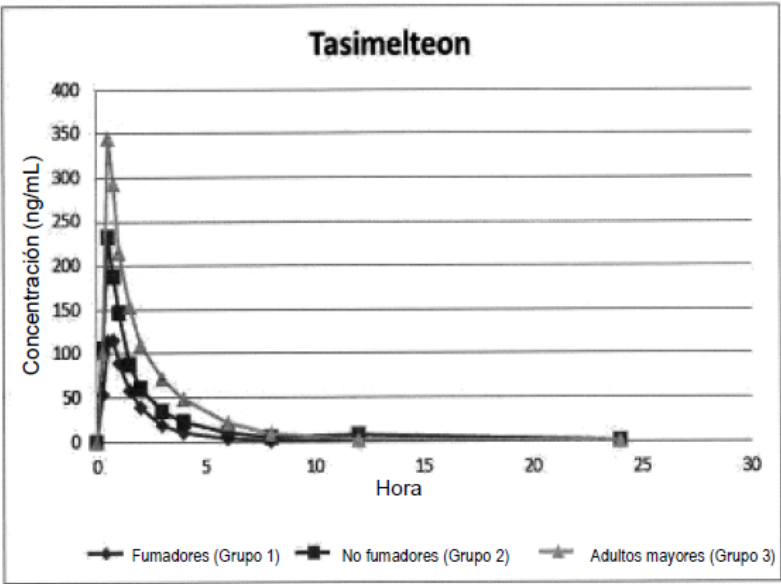


Fig. 13

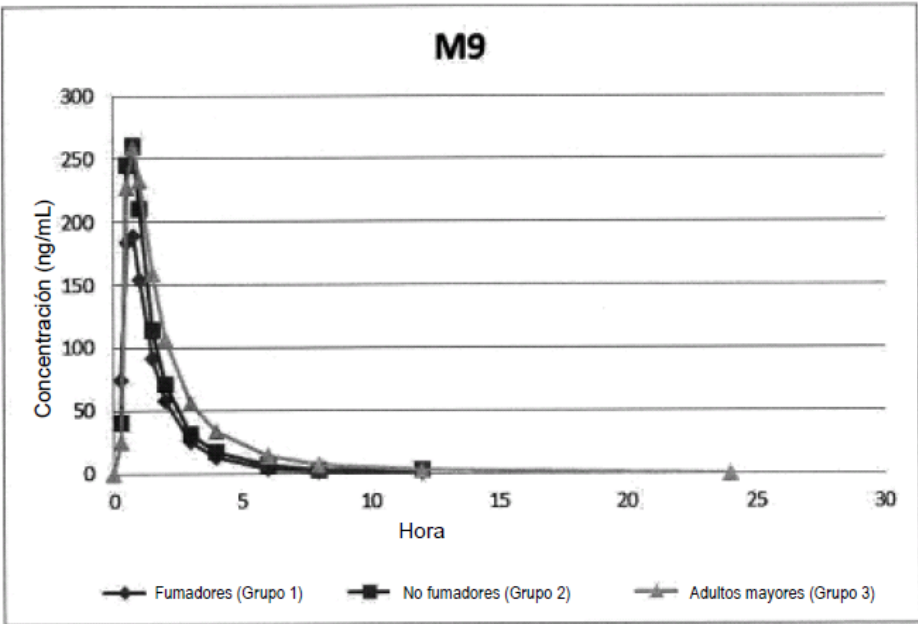


Fig. 14

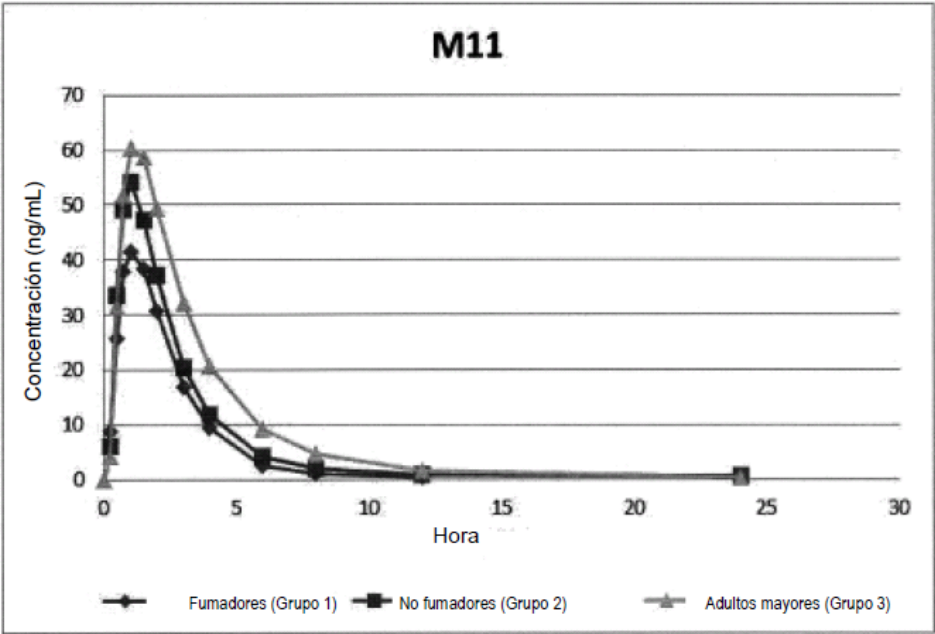


Fig. 15

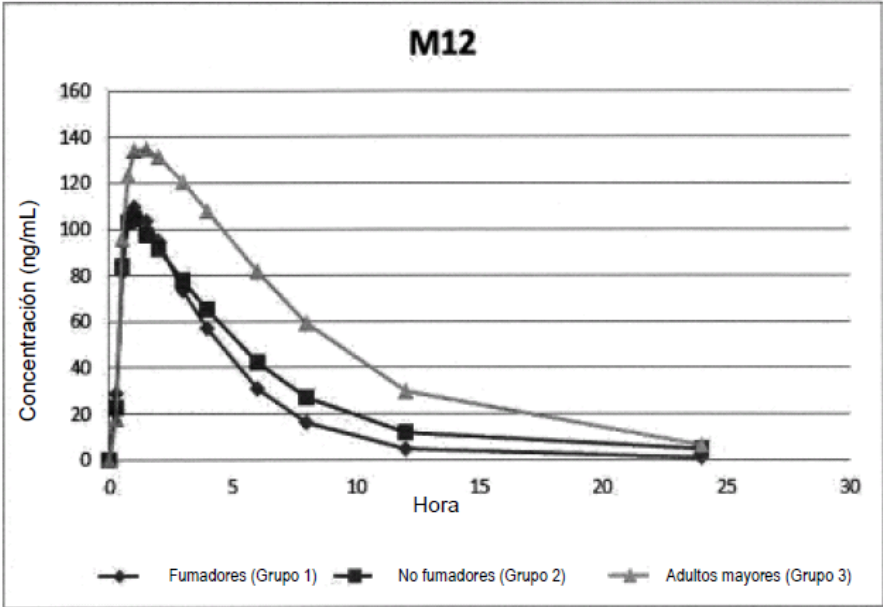


Fig. 16

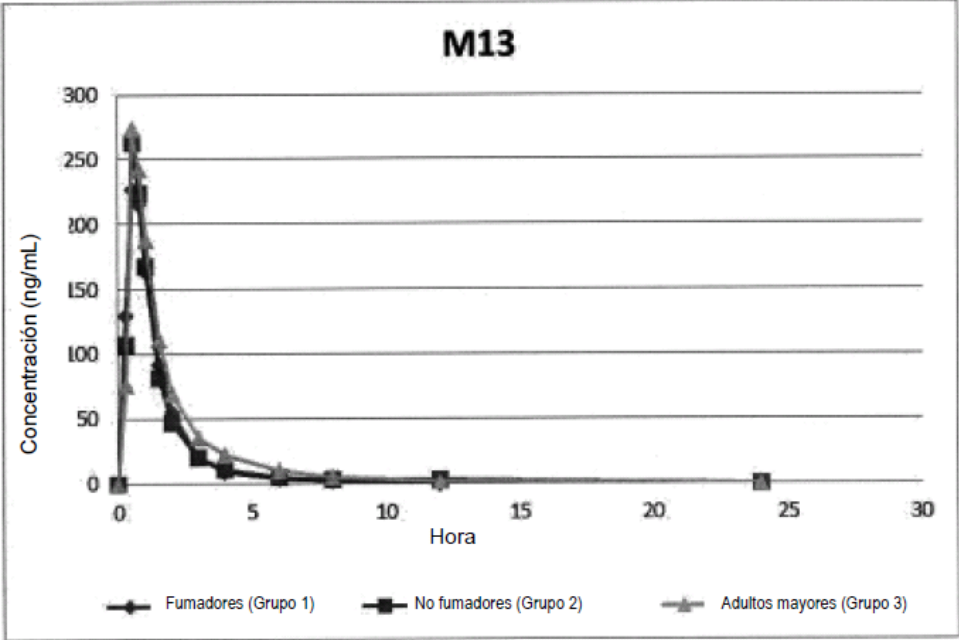


Fig. 17

