

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 805 451**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/343** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.01.2015 PCT/US2015/010410**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.07.2015 WO15108728**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.01.2015 E 15701861 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 3094322**

54 Título: **Administración de tasimelteon bajo condiciones de ayuno**

30 Prioridad:

**14.01.2014 US 201461927465 P**

**10.10.2014 US 201414511669**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**12.02.2021**

73 Titular/es:

**VANDA PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)  
2200 Pennsylvania Ave NW Suite 300-E  
Washington, DC 20037, US**

72 Inventor/es:

**DRESSMAN, MARLENE, MICHELLE;  
POLYMERPOULOS, MIHAEL, H. y  
BAROLDI, PAOLO**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 805 451 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Administración de tasimelteon bajo condiciones de ayuno

**REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS**

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de EE.UU. N° de serie 61/927.465, en tramitación, presentada el 14 de enero de 2014, y la Solicitud de Utilidad de EE.UU. N° de serie 14/511.669, presentada el 10 de octubre de 2014.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

10 Tasimelteon, y métodos de uso y procedimientos para hacer tasimelteon, se describen en diversas referencias, que incluyen la Patente de EE.UU. N° 5856529, la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. N° 20090105333 y la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. N° 20130197076.

**SUMARIO**

15 La invención se define por las reivindicaciones. Cualquier materia objeto que caiga fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona solo con fines informativos. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

20 La invención se refiere a tasimelteon para su uso en el tratamiento de un trastorno del ritmo circadiano o un trastorno del sueño, en donde el tratamiento comprende la administración oral a un paciente humano de 20 mg/d de tasimelteon sin comida. En esta memoria se describe un método para administrar tasimelteon a un paciente humano, que comprende administrar por vía oral una dosis efectiva de tasimelteon bajo condiciones de ayunos. Las condiciones de ayuno pueden comprender administrar el tasimelteon sin alimentos, sin alimentos al menos 1/2 hora antes de la administración, sin alimentos al menos 1 hora antes de la administración, sin alimentos al menos 1-1/2 horas antes de la administración, sin alimentos al menos 2 horas antes de la administración, sin alimentos al menos 2-1/2 horas antes de la administración, o sin alimentos al menos 3 horas antes de la administración. Tasimelteon se administra a una dosis de 20 mg/d. Tasimelteon se administra en los casos en los que el paciente está siendo tratado por un trastorno del ritmo circadiano o por un trastorno del sueño, que incluye, por ejemplo, un trastorno no 24.

En esta memoria se describe adicionalmente un método para administrar tasimelteon a un paciente humano, que comprende indicar al paciente que tasimelteon se debe tomar sin alimentos.

30 Aún más, en esta memoria se describe un método para acortar la  $T_{máx}$  en un paciente humano que está siendo tratado con tasimelteon, comprendiendo dicho método administrar por vía oral una dosis eficaz de tasimelteon bajo condiciones de ayuno.

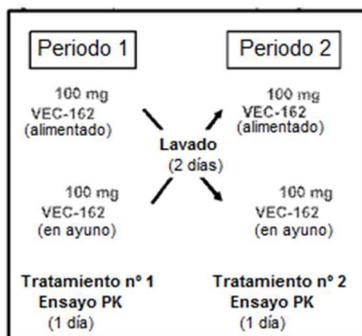
Todavía más, en esta memoria se describe un método de comercialización o venta de tasimelteon, que comprende informar a los prescriptores, pacientes y/o aseguradores que tasimelteon debe tomarse bajo condiciones de ayuno, tal como mediante la inclusión de este tipo de instrucciones en la información de prescripción impresa que se empaqueta con un recipiente que comprende cápsulas de tasimelteon.

**DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

Esta invención se refiere a administrar tasimelteon bajo condiciones de ayuno, es decir, sin comida, de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas.

40 Se realizó un estudio clínico para investigar los efectos de los alimentos sobre la administración de tasimelteon. Específicamente, el objetivo principal del estudio fue investigar la influencia de los alimentos (alto contenido en calorías/alto contenido en grasas) en la farmacocinética de 100 mg de tasimelteon en sujetos sanos. Este fue un diseño cruzado de un único centro, de ensayo abierto, que duró hasta 5 semanas. 26 sujetos sanos de sexo masculino y femenino (18-50 años de edad) se inscribieron en el estudio. Hubo un diseño cruzado aleatorio de 2 períodos y de 2 secuencias, en el que cada uno de los sujetos recibió 100 mg de tasimelteon con o sin alimentos. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente para recibir una cápsula de tasimelteon de 100 mg bajo condiciones en ayunas o una cápsula de tasimelteon de 100 mg bajo condiciones de alimentación (es decir, 30 minutos después de comenzar a ingerir una comida rica en grasas). Hubo un lavado de 7 días entre los grupos de tratamiento. La Figura 1 muestra un ejemplo del diseño general del estudio. En la Figura 1, al tasimelteon se le alude como VEC-162.

Figura 1: Diseño del Estudio



5 Para los propósitos de este estudio, la administración bajo condiciones de ayuno fue la administración con 240 mL de agua aproximadamente a las 6:00 de la mañana, después de al menos un 10 horas de ayuno. A los sujetos no se les permitió comer alimento alguno durante al menos 4 horas después de la dosis. A los sujetos se les permitió beber agua según lo desearan, excepto 1 hora antes y 2 horas después de la administración del fármaco.

10 La administración bajo condiciones de alimentación fue la administración con 240 mL de agua aproximadamente a las 6:00 de la mañana, después de un desayuno rico en grasas/alto en calorías, que incluía una taza de leche. Los sujetos comenzaron la comida recomendada 30 minutos antes de la administración del fármaco. Los sujetos terminaron de tomar la comida en 30 minutos o menos y el fármaco se administró aproximadamente 30 minutos después del comienzo de la comida. A los sujetos no se les permitió comer alimento alguno durante al menos 4 horas después de la dosis. A los sujetos se les permitió beber agua según lo desearan, excepto 1 hora antes y 2 horas después de la administración del fármaco.

15 25 sujetos completaron los dos periodos del estudio. La administración de tasimelteon con una comida rica en grasas/calorías resultó en una  $C_{m\acute{a}x}$  más baja y una  $T_{m\acute{a}x}$  más larga. La  $C_{m\acute{a}x}$  media de 786 +/- 432 ng/mL bajo condiciones de ayuno se redujo a una  $C_{m\acute{a}x}$  media de 445 +/- 255 ng/mL con una relación media geométrica de 55,82% y un intervalo de confianza asociado del 90% de 49,72% a 62,67%. El grado de absorción, medido por  $AUC_{(0-t)}$  y  $AUC_{(inf)}$  fue equiparable tanto en condiciones de alimentación como en ayunas con relaciones medias geométricas de 108,57% y 106,54%, respectivamente, e intervalos de confianza del 90% contenidos dentro del 80% a 125% de ventana de equivalencia. De acuerdo con una disminución de la  $C_{m\acute{a}x}$  y ningún cambio en el AUC, es decir, una disminución en la velocidad pero no en el grado de absorción, la  $T_{m\acute{a}x}$  mediana aumentó de 0,75 horas bajo condiciones de ayuno a 2,5 horas bajo condiciones de alimentación.

20 A partir de este estudio se concluyó que la administración de tasimelteon con una comida con alto contenido en grasa/alto contenido en calorías resulta en una disminución significativa en la tasa de absorción, pero ningún cambio significativo en el grado de absorción.

25 Por lo tanto, en esta memoria se describe:

un método para administrar tasimelteon a un paciente humano, que comprende administrar por vía oral una dosis efectiva de tasimelteon bajo condiciones de ayuno;

un método para administrar tasimelteon a un paciente humano que comprende instruir al paciente que tasimelteon debe tomarse sin alimentos;

30 un método para acortar el  $T_{m\acute{a}x}$  en un paciente humano que está siendo tratado con tasimelteon, comprendiendo dicho método administrar oralmente una dosis efectiva de tasimelteon bajo condiciones de ayuno;

35 un método de comercialización o venta de tasimelteon, que comprende informar a los prescriptores, pacientes y/o aseguradores que tasimelteon debe tomarse bajo condiciones de ayuno, tales como incluir instrucciones de este tipo en la información de prescripción impresa que se empaqueta con un recipiente que contiene cápsulas de tasimelteon.

40 En realizaciones ilustrativas específicas, las condiciones de ayuno comprenden administrar tasimelteon sin alimentos; las condiciones de ayuno no comprenden alimentos al menos 1/2 hora antes de la administración; las condiciones de ayuno no comprenden alimentos al menos 1 hora antes de la administración; las condiciones de ayuno no comprenden alimentos al menos 1-1/2 horas antes de la administración; las condiciones de ayuno no comprenden alimentos al menos 2 horas antes de la administración;

## ES 2 805 451 T3

las condiciones de ayuno no comprenden alimentos al menos 2-1/2 horas antes de la administración; o  
las condiciones de ayuno no comprenden alimentos al menos 3 horas antes de la administración;

- 5 En otros aspectos ilustrativos, la  $C_{m\acute{a}x}$  se reduce mientras que el AUC es aproximadamente el mismo si el fármaco se administra bajo condiciones de alimentación o bajo condiciones de ayuno;  
la dosis de tasimelteon es de 20 mg/d;  
el paciente está siendo tratado por un trastorno del ritmo circadiano o por un trastorno del sueño; y/o  
el paciente está siendo tratado por un trastorno no 24.

- 10 Lenguaje ilustrativo específico para su inclusión en la información de prescripción (es decir, la "etiqueta") podría incluir, p. ej.: "La concentración pico ( $T_{m\acute{a}x}$ ) de tasimelteon ocurrió aproximadamente 0,5 a 3 horas después de la administración oral en ayunas

Cuando se administra con una comida rica en grasas, la  $C_{m\acute{a}x}$  de tasimelteon era 44% más baja que cuando se administra en un estado de ayuno, y la  $T_{m\acute{a}x}$  mediana se retrasó aproximadamente 1,75 horas. Por lo tanto, HETLIOZ debe tomarse sin alimentos".

**REIVINDICACIONES**

1. Tasimelton para uso en el tratamiento de un trastorno del ritmo circadiano o un trastorno del sueño, en donde el tratamiento comprende la administración oral de 20 mg/d de tasimelton a un paciente humano sin alimentos.
- 5 2. Tasimelton para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el tratamiento no comprende, además, alimentos al menos media hora antes de la administración.
3. Tasimelton para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el tratamiento no comprende, además, alimentos al menos una hora antes de la administración.
4. Tasimelton para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el tratamiento no comprende, además, alimentos al menos una hora y media antes de la administración.
- 10 5. Tasimelton para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el tratamiento no comprende, además, alimentos al menos dos horas antes de la administración.
6. Tasimelton para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el tratamiento no comprende, además, alimentos al menos dos horas y media antes de la administración.
- 15 7. Tasimelton para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el tratamiento no comprende, además, alimentos al menos tres horas antes de la administración.
8. Tasimelton para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el paciente sufre un trastorno del ritmo circadiano.
9. Tasimelton para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el paciente sufre un trastorno del sueño-vigilia no 24.