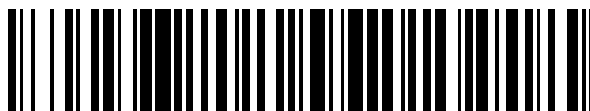


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 849**

51 Int. Cl.:

A61K 31/405 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.05.2007 PCT/US2007/069411**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.11.2007 WO07137244**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2007 E 07797634 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **27.06.2018 EP 2028937**

54 Título: **Tratamiento con agonista de la melatonina**

30 Prioridad:

22.05.2006 US 747847 P

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

18.10.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BIRZNIEKS, GUNTHER;
PHADKE, DEEPAK y
POLYMERPOULOS, MIHAEL, H.**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 532 849 T5

DESCRIPCIÓN

Tratamiento con agonista de la melatonina

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

[0001] Esta invención pertenece al campo de agonistas de melatonina para usos farmacéuticos.

10

Técnica relacionada

[0002] El compuesto denominado en este caso como MA-1 es (1R-trans)-N-[[2-(2,3-dihidro-4-benzofuranil)ciclopropil]metil]propanamida se describe en US 5.856.529.

15

[0003] MA-1 es un agonista específico y potente de los receptores de melatonina MT1 R y MT2R en el núcleo Supraquiasmático (SCN), la región del cerebro asociada al reloj biológico. (Kokkola, T. & Laitinen, J.T. Melatonin receptor genes. Ann. Med 30, 88-94 (1998).) El acoplamiento de estos receptores por melatonina se considera que regula ritmos circadianos, con el ciclo de sueño/vigilia. De acuerdo con su perfil de unión al receptor, MA-1 demuestra actividad cronobiótica potente en modelos preclínicos de cambio de fase agudo y rearrastre crónico.

20

[0004] Estudios precedentes mostraron que MA-1 es bien tolerado por voluntarios sanos en dosis únicas hasta 300 mg y dosis múltiples (hasta 28 días) hasta 150 mg. Un estudio de fase II de 28 días fue también realizado para investigar los efectos de MA-1 en pacientes mayores con insomnio primario. En este estudio MA-1 no se diferenció de placebo respecto a la latencia del sueño y el número de despertares nocturnos. Mientras pacientes con los niveles de melatonina mínimos pueden haberse beneficiado del tratamiento de MA-1 más que de placebo, el diseño de este estudio dificultó interpretar los efectos de MA-1 en el ciclo sueño-vigilia.

25

[0005] WO 2007/016203 A1 divulga varias imidazolilalquil-piridinas que se usan como compuestos de vigilia.

30

[0006] US 5 856 529 A divulga el uso de agonistas de melatonina para tratar trastornos de sueño y otros trastornos cronobiológicos tales como jet lag, síndrome de turnos de trabajo etc.

RESUMEN DE LA INVENCION

35

[0007] Esta invención se refiere al descubrimiento de dosis eficaces de MA-1 en el tratamiento de trastornos de sueño y trastornos de ritmo circadiano.

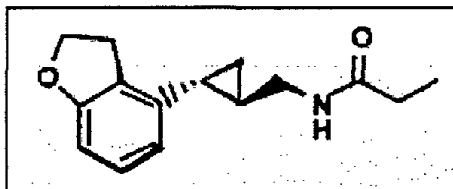
DESCRIPCIÓN DETALLADA

40

[0008] Esta invención, que es de ahora en adelante descrita respecto a las formas de realización ilustrativas, contempla el agonista de melatonina aquí referido como MA-1 para usar en el tratamiento de trastornos de sueño y trastornos de ritmo circadiano. MA-1 es un polvo blanco a blanco mate con un punto de fusión de aproximadamente 78°C (DSC) y tiene la estructura ilustrada en la Fórmula 1.

45

Fórmula 1: Estructura química de MA-1



[0009] MA-1 puede ser internamente administrado a un paciente, típicamente un adulto, de tamaño típico, por ejemplo, aproximadamente 70 kg y típicamente en la gama de aproximadamente 45 a aproximadamente 150 kg, que está en necesidad del mismo en dosis de aproximadamente 20 mg/día o de aproximadamente 50 mg/día.

50

[0010] Típicamente el fármaco se puede administrar en forma de liberación inmediata pero también pueden usarse formas de liberación controlada. El fármaco se puede administrar solo o en combinación con otro ingrediente farmacéutico activo.

55

[0011] La forma de administración es normalmente oral aunque se pueden usar otras vías de administración, por ejemplo, parenteral, intravenosa, intramuscular, bucal, gragea, transdérmica, transmucosa, etc.. Formas de liberación controlada, por ejemplo, prolongada, pulsátil, o retardada, incluyendo formas de depósito tal como se describe en WO2003037337 o WO2004006886, también pueden usarse.

5 [0012] Las composiciones se formulan en una forma de dosificación unitaria oral, cada dosificación conteniendo de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg de MA-1. El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos, cada
10 unidad con una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico o profiláctico deseado sobre el curso de un periodo de tratamiento, en asociación con el excipiente farmacéutico requerido. Así, por ejemplo, a un paciente adulto que sufre un trastorno de ritmo circadiano se le podría prescribir 1-4 pastillas, cada una con aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg de MA-1 para una dosis diaria total de aproximadamente 20 o aproximadamente 50 mg/día. El término "aproximadamente" significa, en general, una
15 gama de más o menos diez por ciento, excepto que respecto al único dígito entero o valores fraccionales, la gama está dentro de más o menos uno de los últimos dígitos nombrados. Así, "aproximadamente 100" incluye 90 a 110; "aproximadamente 5" incluye 4 a 6, y "aproximadamente 1.5" incluye 1.4 a 1.6. De ninguna manera puede el término, "aproximadamente," incluir un valor sin sentido tal como un valor que excede el 100% o menor que cero

20 [0013] Una cantidad eficaz, de forma cuantitativa, puede variar, por ejemplo, dependiendo del paciente, la gravedad del trastorno o síntoma que está siendo tratado, y la forma de administración. Tal dosis se puede determinar por estudios de rutina. En general, para administración sistémica, por ejemplo, administración oral, la dosis de MA-1 será de aproximadamente 20 o aproximadamente 50 mg/día, en una o más formas de dosificación unitarias.

25 [0014] Se entiende que el protocolo de dosificación con la cantidad de MA-1 en realidad administrada será determinado por un médico a la luz de las circunstancias pertinentes incluyendo, por ejemplo, la condición que debe ser tratada, la forma de administración elegida, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, y la gravedad de los síntomas del paciente. Los pacientes deberían por supuesto ser monitoreados por posibles eventos adversos.

30 [0015] El tamaño de partícula también afectaría a la dosis seleccionada. A tamaños de partícula mayores, es decir, D50 es mayor de aproximadamente 100 um, por ejemplo, aproximadamente 100 a aproximadamente 200 um, dosis orales en el extremo superior, es decir, hasta aproximadamente 100 mg son eficaces, mientras que a tamaños de partícula menores, es decir, D50 es inferior a aproximadamente 100 um, por ejemplo, aproximadamente 20 a aproximadamente 50 um, dosis inferiores, es decir, menor que aproximadamente 100 mg, son útiles, por ejemplo, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 80 mg y aproximadamente 20 mg a aproximadamente 50 mg. (Mediciones de tamaño de partícula que soportan lo anterior fueron hechas por difracción láser usando un Malvern Mastersizer. El valor D50 (D10, D90, D100) significa que 50% (10%, 90%, 100%) de las partículas en peso son del diámetro indicado o inferiores.) Las dosis anteriores se pueden administrar en la forma de liberación inmediata, es decir, una formulación de liberación no controlada.

40 [0016] Si se desea, las dosis pueden opcionalmente ser ajustadas al tamaño del cuerpo usando lo siguiente como guía: cantidades útiles para partículas mayores son hasta aproximadamente 1,5 mg/kg; cantidades útiles para partículas menores incluyen dosis inferiores a aproximadamente 1,5 mg/kg, por ejemplo, aproximadamente .1 mg/kg a aproximadamente 1,2 mg/kg y aproximadamente .3 mg/kg a aproximadamente .7 mg/kg.

45 [0017] El tratamiento es continuado hasta que el ritmo circadiano del paciente se restaura a normal, es decir, hasta que el funcionamiento diario normal del paciente no se inhibe por el trastorno de ritmo circadiano o, en el caso de un trastorno del sueño, hasta que el paciente está durmiendo normalmente, es decir, hasta que el funcionamiento diario normal del paciente no se inhibe por el trastorno del sueño. El tratamiento puede continuar durante algún tiempo después de que estos puntos extremos sean conseguidos para disminuir la probabilidad de recaída.

50 [0018] Para uso terapéutico o profiláctico, MA-1 puede normalmente ser administrado como una composición farmacéutica que comprende como la (o una) sustancia activa esencial al menos tal compuesto en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable de sólido o líquido y, opcionalmente, con adyuvantes farmacéuticamente aceptables y excipientes estándares de utilización y técnicas convencionales.

55 [0019] MA-1 es muy soluble o libremente soluble en 95% de etanol, metanol, acetonitrilo, acetato de etilo, isopropanol, polilenglicoles (PEG-300 y PEG-400), y solo poco soluble en agua. El pH nativo de una solución saturada de MA-1 en agua es 8.5 y su solubilidad acuosa está prácticamente inafectada por pH.

60 [0020] Composiciones farmacéuticas pueden incluir formas de dosificación adecuadas para administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intradérmica e intravenosa), transdérmica, bronquial o nasal. Así, si un excipiente sólido se usa, la preparación puede ser dispuesta en pastillas, colocada en una cápsula de gelatina dura en polvo o forma de granulado, o en forma de una pastilla o gragea. El excipiente sólido puede contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, productos de relleno, lubricantes en comprimidos, desintegrantes, agentes humectantes y similares. La pastilla puede, si se desea, ser película recubierta por técnicas convencionales. Si un excipiente líquido es empleado, la preparación puede estar en
65

forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, vehículo estéril para inyección, una suspensión líquida acuosa o no acuosa, o puede ser un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, agentes humectantes, vehículo no acuoso (incluyendo aceites comestibles), conservantes, al igual que agentes aromatizantes y/o colorantes. Para administración parenteral, un vehículo normalmente comprenderá agua esterilizada, al menos en gran parte, aunque soluciones de solución salina, soluciones de glucosa y similares pueden ser utilizadas. Suspensiones inyectables también pueden ser utilizadas, en cuyo caso agentes de suspensión convencionales pueden ser empleados. Conservantes convencionales, agentes tampón y similares también se pueden adicionar a las formas de dosificación parenterales. Particularmente útil es la administración de un compuesto de fórmula I en las formulaciones de dosificación oral. Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar por técnicas convencionales apropiadas para la preparación deseada que contienen cantidades apropiadas de MA-1. Ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 17ª edición, 1985.

[0021] En la fabricación de composiciones farmacéuticas, el(los) ingrediente(s) activo(s) usualmente será(n) mezclado(s) con un excipiente, o diluido(s) por un excipiente, o comprendido(s) dentro de un excipiente que puede estar en forma de una cápsula, sobre, papel u otro envase. Cuando el excipiente sirve como un diluyente, puede ser un material sólido, semi-sólido o líquido que actúa como un vehículo, excipiente, o medio para la sustancia activa. Así, la composición puede estar en forma de pastillas, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), pomadas conteniendo por ejemplo hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina duras y blandas, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos empaquetados estériles.

[0022] Algunos ejemplos de excipientes adecuados y diluyentes incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe, metilcelulosa, metil y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio y aceite mineral. Las formulaciones pueden adicionalmente incluir agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes de suspensión y emulsionantes, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes aromatizantes. Las composiciones se pueden formular para proporcionar liberación rápida, prolongada o retardada de la sustancia activa después de administración al paciente.

[0023] Las composiciones son preferiblemente formuladas en una forma de dosificación unitaria, cada dosificación que contiene de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg de la sustancia activa. El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad con una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico o profiláctico deseado sobre el curso de un periodo de tratamiento, en asociación con el excipiente farmacéutico requerido. Así, por ejemplo, a un paciente adulto que sufre un trastorno depresivo se le podría prescribir 1-4 pastillas, cada una con 5-50 mg de MA-1, que se debe tomar una vez, dos veces o tres veces diarias y pueden esperar mejora en su condición dentro de aproximadamente 12 semanas.

[0024] Una forma de dosis unitaria típica podría ser cápsula de tamaño 0 o de tamaño 1 que comprende 20 o 50 mg de MA-1 además de lactosa anhidra, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, y estearato de magnesio. Se recomienda almacenamiento de 15 a 20 °C con protección de humedad y luz solar.

[0025] El D50 del MA-1 administrado puede ser menor que aproximadamente 100 um, por ejemplo, aproximadamente 20 a aproximadamente 50 um o aproximadamente 30 a 40 um.

[0026] MA-1 puede también ser formulado en una forma de liberación controlada, por ejemplo, liberación retardada, prolongada, o pulsátil. MA-1 puede también ser administrado concomitantemente con otras terapias farmacológicas, incluyendo pero no limitado a otras terapias de fármaco antidepresivo u otras terapias farmacológicas para tratar otros trastornos emocionales. Así, por ejemplo, MA-1 se puede administrar en combinación con otros agonistas melatonérgicos u otros agentes inductores del sueño.

EJEMPLOS

Ejemplo 1.

[0027] Una prueba clínica fue conducida para valorar la seguridad de MA-1 al igual que para determinar la capacidad de MA-1 para desviar el ciclo de sueño/vigilia después de un avance de 5 horas en la hora de dormir. El estudio fue un estudio controlado por placebo, de grupo paralelo, doble ciego, aleatorizado. Consistió en un periodo de selección de enfermos ambulatorios de 2-4 semanas seguido de uno de 8 días de pacientes hospitalizados. Después de aclimatarse al laboratorio del sueño, la hora de dormir fue avanzada de 5 horas. Los objetivos primarios de este estudio fueron investigar la respuesta a la exposición a MA-1 en el avance de liberación circadiana de ritmo de melatonina endógena según es medido por la aparición de melatonina en luz

tenue (DLMO, un biomarcador del ciclo sueño-vigilia), para investigar la respuesta a la exposición a MA-1 en los parámetros de eficiencia de sueño medio como se mide por PSG, para investigar la respuesta a la exposición a MA-1 en los lapsus de rendimiento neuroconductual objetivos durante turno de trabajo programado según se mide por prueba de rendimiento continuo informatizada, y para valorar la seguridad y tolerabilidad de MA-1. Cuarenta y cinco voluntarios sanos, hombres y mujeres de 18-50 años de edad, fueron inscritos en este estudio. Treinta y nueve sujetos fueron aleatorizados. Los resultados de este estudio se presentan más abajo.

[0028] El estudio fue diseñado para valorar la seguridad y eficacia de cuatro dosis orales de MA-1 (10 mg, 20 mg, 50 mg y 100 mg) en comparación con placebo coincidente en el cambio de fase circadiana, parámetros de sueño durante el mayor episodio de sueño, y alerta del sujeto. Después de que el consentimiento informado por escrito fuera firmado, los sujetos que reunían los criterios de inclusión/exclusión en la selección y línea base fueron inscritos en la parte de paciente hospitalizados de 8 días del estudio. Todas las valoraciones de pacientes ingresados fueron conducidas en un laboratorio del sueño con aislamiento del tiempo donde ningunas señales temporales estaban disponibles para los sujetos. Durante las primeras tres noches, a los sujetos se les dio placebo 30 minutos antes de la hora de dormir (11:00 PM) en una forma monociego. Valoraciones de línea base para los parámetros de eficacia fueron medidos durante este periodo. A 5:00 PM en el día 3, los sujetos comenzaron un segmento de postura preconstante de 19 horas (CP) durante las cuales los sujetos permanecieron sentados en una posición semirreclinada y muestras de sangre fueron recogidas aproximadamente cada hora de 7:00 AM a 12:00 PM. El propósito del segmento pre-CP es de proporcionar una medida de cada fase circadiana del sujeto antes del inicio del segmento de cambio de noche. En el día 4, los sujetos fueron aleatorizados a un tratamiento de una vez al día en uno de los cinco grupos de tratamiento. Además, las rutinas de sueño-vigilia de los sujetos fueron avanzadas 5 horas, de manera que se exigió que los sujetos durmieran de aproximadamente 6:00 PM - 2:00 AM. Tratamiento fue administrado y el cambio temporal fue mantenido durante 3 días. Parámetros de eficacia fueron recogidos durante este tiempo. Para medir la fase circadiana al final del estudio, un post-CP de 24 horas fue conducido inmediatamente después del segmento de tratamiento en el día 7. En el transcurso del estudio, aproximadamente 500 mL de sangre fueron extraídos de cada sujeto. La seguridad fue evaluada en todo el estudio, al final de la visita del estudio (EOS) en el día 8, y en la visita de seguimiento. El número previsto de sujetos para inscripción fue 40 pero 45 fueron en realidad inscritos.

[0029] El tamaño de partícula de MA-1 usado en este estudio fue:

D10	D50	D90	D100
115 um	316 um	631 um	10 um

[0030] Se supone que para conseguir de valor máximo de eficacia máxima las concentraciones en plasma de MA-1 deberían coincidir con el tiempo en el que los sujetos se acuestan. Debido a que la concentración en plasma de valor máximo (Cmax) se alcanza a 0.5-1 hora después de la administración oral, MA-1 fue administrado 30 minutos antes de la hora de dormir. Un control de placebo fue usado para distinguir los efectos del fármaco de otros componentes del tratamiento en la población de estudio sobre un periodo de tratamiento definido.

[0031] Las dosis orales seleccionadas se basaron en la seguridad y datos de eficacia obtenidos de precedentes ensayos preclínicos y clínicos de MA-1. Modelos farmacológicos in vitro de cambio de fase aguda y crónica demostraron actividad cronobiótica a dosis que varían de 1 a 5 mg/kg. La extrapolación de estos datos a seres humanos sugiere que el 0.14 a 0.71 mg/kg, o 10 a 50 mg en un sujeto de 70 kg, debería eficazmente avanzar el ciclo sueño-vigilia. Aunque no óptimamente diseñado para valorar el potencial cronobiótico de MA-1, la prueba clínica CN116-002 midió los efectos de MA-1 en el ciclo sueño-vigilia circadiano. Los resultados de este estudio mostraron que 50 mg de MA-1 cambiaron consistentemente los ritmos circadianos. Las dosis seleccionadas para el estudio (10, 20, 50 y 100 mg) estaban en la gama de dosis prevista para eficacia. La seguridad de las dosis seleccionadas para este estudio está soportada por estudios clínicos precedentes. En los ensayos clínicos de fase I, una única dosis oral de 1 a 300 mg de MA-1 fue segura y bien tolerada en sujetos sanos. Adicionalmente, la seguridad y la tolerabilidad de MA-1 a dosis hasta 150 mg han sido demostradas en la administración diaria durante 28 días en sujetos sanos y sujetos mayores con insomnio crónico. La máxima dosis en el estudio, 100 mg, está bien en el margen de seguridad establecido en ambos ensayos de dosis ascendente único y múltiple de fase I y en un estudio de fase II.

[0032] Para valorar ciclos de sueño-vigilia circadiano en el estudio, niveles de melatonina en plasma fueron evaluados. La aparición de producción de melatonina, o aparición de melatonina en luz tenue (DLMO), se une con la aparición de sueño. DLMO se considera una etiqueta estándar usada frecuentemente para valorar la fase circadiana. Para valorar los efectos de MA-1 en los ciclos sueño-vigilia, DLMO fue monitoreado en sujetos antes y después del tratamiento. Para este estudio, DLMO se definió como el tiempo cuando la producción de melatonina alcanza 25% del valor máximo nocturno (MEL25%up) de la curva de fase de melatonina ajustada.

[0033] Dado que la luz tiene un efecto de confusión significativo en la liberación de melatonina, los niveles de luz en el laboratorio de sueño fueron cuidadosamente regulados. Los sujetos fueron expuestos a una intensidad de

luz de 25 lux en el ángulo de mirada (intensidad de luz máxima de 50 lux en la cámara) durante las partes conscientes del protocolo, excepto en las primeras 6 horas del segmento CP. Veinticinco lux en el ángulo de mirada fue elegido porque esta baja intensidad reduce el efecto de cambio de fase de luz y está también de acuerdo con la exposición a la luz que muchos trabajadores por turnos experimentan en el trabajo. Los sujetos fueron expuestos a una intensidad de luz inferior a 2 lux en el ángulo de mirada (intensidad máxima de 8 lux en el espacio) durante las primeras 6 horas de los segmentos CP. Producción de melatonina endógena, incluyendo la aparición y concentración máxima en plasma, se mide durante la parte CP del protocolo. La intensidad de luz baja fue elegida para eliminar el efecto de la luz en la secreción de melatonina endógena.

10 DLMO

[0034] DLMO es un biomarcador del ciclo circadiano sueño-vigilia. Uno de los objetivos primarios de este estudio fue investigar la respuesta a la exposición de MA-1 en el ciclo sueño-vigilia como se mide por DLMO. Para construir la curva de fase de melatonina, niveles de melatonina de plasma (pg/ml) fueron medidos una vez cada 30 minutos durante las primeras 14 horas de los segmentos CP y por hora para el resto de los segmentos CP. La curva de fase de melatonina completa fue construida de modo que concentraciones de melatonina de valor máximo podrían ser definidas. Basándose en concentraciones de melatonina de valor máximo, DLMO, definido como el 25% del valor máximo, fue determinado. Durante el tratamiento doble ciego (días 4-6), niveles de melatonina de plasma fueron medidos cada 30 minutos desde 4:00 PM a 2:00 AM. Este intervalo de tiempo fue estimado para contener el DLMO. Para determinar si cualquier dosis de MA-1 inducía un cambio de fase en el ritmo circadiano, la diferencia entre DLMO en los días de tratamiento y línea base para un sujeto tratado con MA-1 fue comparada con la diferencia entre DLMO en los días de tratamiento y línea base para sujetos tratados con placebo.

25 Eficiencia de sueño

[0035] Otro objetivo primario de este estudio fue investigar la respuesta a la exposición a MA-1 en los parámetros de eficiencia de sueño medio. Eficiencia de sueño (tiempo dormido/tiempo acostado * 100%) fue medido usando polisomnografía (PSG). Una variedad de sensores fueron aplicados a los sujetos con pasta o banda a través de los cuales ondas cerebrales, movimientos oculares, tono muscular, movimientos del cuerpo, ritmo cardíaco, y respiración fueron registrados. Registros audiovisuales fueron también tomados. El registro de PSG fue hecho durante los episodios de sueño de días 1, 2, 3, 4, 5, 6, y 7 de este estudio (referido como noches 1-7). Rendimientos de sueño de sujetos tratados con MA-1 fueron comparados con rendimientos de sueño de sujetos tratados con placebo. Los datos de PSG en las Noches 3 y 7 no fueron analizados.

35 Otros parámetros de polisomnografía

[0036] Parámetros de sueño fueron registrados durante todos los episodios de sueño (11:00 PM a 7:00 AM en Noches 1, 2, y 3, y 6:00 PM a 2:00 AM en Noches 4, 5, 6, y 7). De estos registros, la latencia del sueño (latencia para sueño persistente) y el despertar después de la aparición de sueño (WASO) fueron calculadas. PSG en las Noches 3 y 7 no fue analizada.

Análisis de eficacia

45 Variables de eficacia primaria

Aparición de melatonina en luz tenue

[0037] Melatonina de valor máximo fue determinada de unos valores de melatonina del sujeto como la media de los valores máximos obtenidos en la noche 3 y noche 7; si la melatonina no era muestreada en uno de estos días (o si había muestras inadecuadas obtenidas durante el periodo en que la melatonina debería alcanzar el valor máximo), la melatonina de valor máximo fue el valor máximo para el otro día. Para el análisis primario, el umbral fue calculado como 25% de melatonina de valor máximo (DLMO25%). DLMO fue calculado por interpolación lineal de estos valores de melatonina y los puntos temporales correspondientes.

[0038] Las diferencias en DLMO25% entre el día de parámetro (Noches 4, 5 y 6) y línea base (Noche 3) fueron analizadas por comparación por parejas de cada grupo de dosis a placebo usando un análisis unidireccional lineal de modelo de varianza (ANOVA) utilizando en SAS® (SAS® Institute, Cary, North Carolina). Las medias fueron calculadas utilizando el método de mínimos cuadrados (LS Means) en SAS®. Desviaciones estándar fueron calculadas utilizando la función de resumen estadístico en SAS®. Otras pruebas estadísticas fueron también presentadas en gráficos. Estas incluían: regresión lineal de respuesta vs. exposición (dosis, AUC, o Cmax), regresión no paramétrica de Kendall-tau, y regresión no paramétrica de Spearman.

Eficiencia del sueño

[0039] Otro resultado primario de interés fue la eficiencia del sueño (SE). SE (%) fue definida como el tiempo

total dormido dividido por el tiempo permitido como una oportunidad para dormir en un periodo multiplicado por 100%. SE en partes de la noche fue también analizada, incluyendo primeras y segundas mitades de la noche, y primer tercio, segundo y final de la noche. El tiempo permitido para el sueño fue 8 horas (480 minutos).

5 [0040] El efecto de tratamiento (Noches 4, 5, y 6) vs. línea base (Noche 2) se basó en la diferencia entre valores de SE en estos días. La eficiencia del sueño medio total en Noches 4, 5, y 6 fue también calculado y comparado con línea base. La misma línea base y días de parámetro fueron usados para las partes de los análisis de noche. Las diferencias en SE entre el día de parámetro y línea base fueron analizadas comparando parejas de cada grupo de dosis a placebo usando un análisis unidireccional lineal de modelo de varianza (ANOVA) en SAS® (SAS® Institute, Cary, North Carolina). Las medias fueron calculadas utilizando el método de mínimos cuadrados en SAS®. Desviaciones estándar fueron calculadas utilizando la función de resumen estadístico en SAS®. Otras pruebas estadísticas fueron también presentadas en gráficos. Estos incluían: regresión lineal de respuesta vs. exposición (dosis, AUC, o Cmax), regresión no paramétrica de Kendall-tau, y regresión no paramétrica de Spearman.

15 Variable(s) de eficacia secundaria

DLMO - Tiempo hasta aparición y dosis efectiva mínima

20 [0041] Tiempo (día) en el que el avance máximo en el periodo circadiano ocurrió fue determinado comparando DLMO25% de línea base y noches tratadas para todos los sujetos, como se ha descrito anteriormente. Adicionalmente, la dosis efectiva mínima fue también determinada comparando DLMO25% de línea base y noches tratadas como se ha descrito anteriormente. La primera dosis con un p-valor estadísticamente significativo en la ANOVA con contraste de parejas fue considerada la dosis efectiva mínima.

25 Resultados basados en el sueño y PSG

[0042] Latencia del sueño (latencia hasta sueño persistente y despertar después de la aparición de sueño (WASO) fueron medidas por PSG en Noches 1, 2, 4, 5, y 6.

30 [0043] Las diferencias en estos parámetros de sueño entre el día de parámetro y línea base fueron analizados comparando por parejas cada grupo de dosis a placebo usando un análisis unidireccional lineal de modelo de varianza (ANOVA) en SAS® (SAS® Institute, Cary, North Carolina). Las medias fueron calculadas utilizando el método de medios mínimos en SAS®. Las desviaciones estándar fueron calculadas utilizando la función de resumen estadístico en SAS®. Otras pruebas estadísticas fueron también presentadas en gráficos. Estas incluían: regresión lineal de respuesta vs. exposición (dosis, AUC, o Cmax), regresión no paramétrica de Kendall-tau, y regresión no paramétrica de Spearman.

40 Resultados de eficacia primaria

40 11. 1.1.1 Cambio de aparición de melatonina en luz tenue

45 [0044] En este estudio, la aparición de melatonina en luz tenue_{25%, LOQ5} (DLMO_{25%, LOQ5}) fue definida como el tiempo cuando la producción de melatonina alcanzó 25% de la concentración de melatonina máxima (MEL_{max}) y a las muestras por debajo del límite de cuantificación (LOQ) del ensayo de melatonina se les asignó 5 pg/ml. LOQ5 representa la mitad del nivel mínimo de cuantificación para el ensayo (10 pg/ml) y es un valor más probable de estimar para muestras por debajo del límite de cuantificación que asignando un valor de cero.

50 [0045] MA-1, cuando se compara con placebo, fue capaz de inducir un cambio hacia adelante en DLMO_{25%,LOQ5} en la primera noche de tratamiento (Noche 4) cuando se compara con línea base DLMO_{25%,LOQ5} (Noche 3) en una manera dependiente de la dosis (Tabla 11.1.1)..

Tabla 11.1.1 Cambio en DLMO_{25%,LOQ5} entre Noche 4 y Noche 3 por Dosis*

DLMO _{25%,LOQ5}	Grupo de dosis				
	Placebo	10 mg	20 mg	50 mg	100 mg
Cambio en horas	N =6	N =8	N =7	N =4	N =5
	-0. 48 ± 0.84	0.18	-1.14	-0.50	-2. 74 ± 1.95 (0.0276)

*Valores para cambio en DLMO (media ± SD) se visualizan para cada grupo que muestra evidencia de dosis de un efecto estadísticamente significativo. El p-valor (en paréntesis) compara este grupo de dosis a placebo usando ANOVA con contrastes.

55 Cambio en la eficiencia de sueño

[0046] La capacidad de MA-1 para corregir la interrupción en el sueño provocada por un avance en la fase fue investigada comparando el cambio en los rendimientos del sueño de sujetos tratados con MA-1 sobre un avance

de fase contra el cambio en los rendimientos de sueño en el placebo tras un avance de fase. La eficiencia de sueño (tiempo dormido/oportunidad para dormir * 100%) fue medida objetivamente por registros polisomnográficos durante toda la noche.

5 Registro polisomnográfico desde la línea base (Noche 1 y 2) y en las noches de tratamiento 4, 5, y 6 fueron analizados para este estudio.

Eficiencia de sueño de noche completa

10 [0047] MA-1 fue capaz de minimizar la interrupción en la eficiencia de sueño de toda la noche entre la Noche 4 y Noche 2 en una manera relacionada con la dosis. (Tabla 11.1.2)..

Tabla 11.1.2 cambio en la eficiencia de sueño entre noche 4 y noche 2 por Dosis*

Dosis	Cambio medio ± SD en la eficiencia de sueño	
	Noche completa (% puntos)	2º tercio de la noche (% puntos)
Placebo (N=7) ¹	-20.27 ± 18.72	-34.92 ± 38.23
MA-1 10 mg (N=8) ²	-7.77	-12.64 ± 13.83 (0.0303)
MA-1 20 mg (N=8)	-6.68	-5.11 ± 12.78 (0.0048)
MA-1 50 mg (N=7)	-5.87 ± 9.89 (0.0487)	-2.10 ± 4.14 (0.0028)
MA-1 100 mg (N=7)	-2.02 ± 4.94 (0.0141)	-2.30 ± 5.72 (0.0030)

*Valores para cambio en la eficiencia de sueño para la noche completa (media ± SD) se visualizan para cada grupo de dosis que muestra evidencia de un efecto estadísticamente significativo. El p-valor (en paréntesis) compara este grupo de dosis a placebo usando ANOVA con contrastes

Eficiencia de sueño en partes de la noche

15 [0048] Eficiencia de sueño fue también comparada en partes de la noche por división de la noche completa en tercios. MA-1 mejoró la eficiencia de sueño en el tercio medio de la noche en una manera relacionada con la dosis. (Tabla 11.1.2)..

20 **11.1.2 Resultados de eficacia secundaria**

11.1.2.1 Cambio DLMO - tiempo hasta aparición y dosis efectiva mínima

25 [0049] Como se detalla en la sección 11.1.1.1, MA-1, cuando se compara con placebo, fue capaz de inducir un cambio hacia adelante en DLMO_{25%,LOQ5} en la primera noche de tratamiento (Noche 4) cuando se compara con línea base (Noche 3) en una manera dependiente de la dosis (Tabla 11.1.1, Figura 11.1.1).. Mientras el análisis no paramétrico indica claramente una respuesta a la dosis total, el MA-1 100 mg de dosis se considera la dosis efectiva mínima para el cambio de DLMO debido a que era la primera dosis con un p-valor estadísticamente significativo en la ANOVA con contrastes.

30 11.1.2.2 Otros parámetros de sueño

[0050] Además de la eficiencia del sueño, la respuesta a la exposición de MA-1 en la latencia del sueño, mantenimiento de sueño, y arquitectura del sueño fueron examinados.

35 Latencia del sueño

40 [0051] MA-1, cuando se compara a placebo, fue capaz de reducir latencia hasta sueño persistente (LPS) en la primera noche de tratamiento (Noche 4) cuando se compara con línea base (Noche 2) (Tabla 11.1.3)..

Tabla 11.1.3 Cambio en la latencia del sueño entre Noche 4 y Noche 2 por dosis*

Dosis	Latencia para sueño persistente (min)
Placebo (N=8)	15.13 ± 21.25
MA-1 10 mg (N=8)	-8.25 ± 16.34 (0.0034)
MA-1 20 mg (N=8)	5.00
MA-150 mg (N=7)	-3.71 ± 10.97 (0.0193)
MA-1 100 mg (N=6)	-4.17 ± 6.93 (0.0214)

*Valores para cambio en la latencia del sueño (media ± SD) se visualizan para cada grupo de dosis que muestra evidencia de un efecto estadísticamente significativo. El valor P (en paréntesis) compara este grupo de dosis a placebo usando ANOVA con contrastes.

Mantenimiento del sueño

45 [0052]

Tabla 11.1.4 cambio en el mantenimiento de sueño entre noche 4 y noche 2 por dosis*

Dosis	WASO (min)	WASO (% puntos)
Placebo (N=7)	77.00 ± 91.01	17.22 ± 19.69
MA-1 10 mg (N=8)	40.56	8.37
MA-1 20 mg (N=8)	31.19	6.91
MA-1 50 mg (N=7)	31.21	6.61
MA-1 100 mg (N=7)	8.50 ± 20.39 (0.0452)	1.85 ± 4.29 (0.0391)

*Valores para cambio en el mantenimiento de sueño (media ± SD) se visualizan para cada grupo de dosis que muestra evidencia de un efecto estadísticamente significativo. El valor P (en paréntesis) compara este grupo de dosis a placebo usando ANOVA con contrastes.

[0053] Despertar después de la aparición de sueño (WASO) fue calculado tanto como una unidad de tiempo (número de minutos que un sujeto estaba consciente después de caer en sueño persistente) y como una fracción (fracción de tiempo que el sujeto estaba consciente en el marco temporal desde el sueño de persistente hasta el encendido de luces). Significación estadística fue conseguida cuando el MA-1 100 mg de dosis fue comparado con placebo en WASO tanto como una unidad de tiempo y como una fracción (tabla 11.1.4).. Mientras la respuesta a la dosis como se mide por análisis no paramétrico no era estadísticamente significativo, análisis de regresión lineal de cambio en WASO a cada dosis evaluada demuestra que el MA-1 100 mg dosis fue capaz de minimizar la interrupción en despertar después de la aparición de sueño entre día 4 y día 2 en la mayoría de sujetos en este brazo de tratamiento.

Arquitectura de sueño y polaridad de REM

[0054] MA-1 no ha cambiado el porcentaje de tiempo en cada fase de sueño entre noche 4 y noche 2.

[0055] En la noche 4, MA-1 fue capaz de minimizar la interrupción en la polaridad de REM provocada por un avance de fase mediante el aumento del número de episodios de REM durante el tercio final de la noche. Después de la hora 4 en la noche 4, había menor episodios acumulativos de REM con placebo en comparación con las dosis mayores de MA-1. Esta interrupción en la polaridad de REM no se observó en la noche 2.

[0056] Análisis adicional evaluaron épocas de REM acumulativas durante los tercios de la noche. MA-1 fue capaz de inducir un aumento relacionado con la dosis en el número de episodios de REM durante el tercio final de la noche de acuerdo con la preservación de la arquitectura de sueño de REM de la Noche 2 antes del avance de la fase.

Ejemplo 2.

[0057] Un estudio multi-centro, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, estudio de grupo paralelo fue conducido para investigar la eficacia y seguridad de dosis orales únicas de MA-1 (20, 50, y 100 mg) y placebo coincidente en sujetos masculinos y femeninos saludables con insomnio transitorio inducido. Aproximadamente cuatrocientos sujetos fueron aleatorizados en aproximadamente una proporción 1:1:1:1 a los grupos de tratamiento.

[0058] En general, un periodo de selección inició 14 a 35 días antes del inicio del periodo de evaluación, que fue el día 1. Antes del día 1, se pidió a los sujetos aumentar su tiempo de sueño a 9 horas por noche. Fármaco, o placebo, fue administrado en la noche 1, aproximadamente 0.5 horas antes de apagar las luces.

[0059] La eficacia primaria variable fue LPS. LPS se define como la longitud de tiempo transcurrido entre el apagado de luces y aparición de sueño de persistente. En esta prueba, sueño persistente se define como el punto en el que 10 minutos de sueño ininterrumpido ha iniciado. El sueño fue determinado basándose en polisomnografía (PSG).

[0060] Parámetros de eficacia secundaria incluyeron lo siguiente:

Despertar después de la aparición de sueño (WASO): WASO se define como tiempo transcurrido despierto entre la aparición del sueño y el encendido de luces durante noche 1, determinado por PSG. Latencia hasta no estar despierto (LNA): LNA se define como el número de minutos hasta alcanzar cualquier fase del sueño. Tiempo de sueño Total (TST): TST se define como el número de minutos transcurridos estando dormido durante todo el tiempo que se está acostado.

[0061] El tamaño de partícula del MA-1 usado en este estudio fue:

D10	D50	D90	D100
5 um	25 um	72 um	316 um

[0062] Resultados ilustrativos incluían los siguientes.

- Latencia hasta sueño persistente (LPS): mejora comparada con placebo de 21.5 ($p<0.001$), 26.3 ($p<0.001$), y 22.8 ($p<0.001$) minutos a 20, 50, y 100 mg respectivamente.
 - Latencia hasta no estar despierto (LNA): mejora comparada con placebo de 11.1 ($p<0.006$), 14.3 ($p<0.001$), y 12.3 ($p<0.002$) minutos a 20, 50, y 100 mg respectivamente.
- 5
- Despertar después de la aparición de sueño (WASO): mejora comparada con placebo de 24.2 ($p<0.02$), 33.7 ($p=0.001$), y 17.5 ($p=0.081$) minutos a 20, 50, y 100 mg respectivamente.
 - Tiempo de sueño Total (TST): mejora comparada con placebo de 33.7 ($p<0.002$), 47.9 ($p<0.001$) y 29.6 ($p<0.005$) minutos a 20, 50, y 100 mg respectivamente.
- 10
- [0063] La prueba también demostró que MA-1 fue bien tolerada en todas las dosis.
- [0064] Diferentes conclusiones se pueden extraer de los ejemplos 1 y 2. Estos incluyen pero no se limitan necesariamente a los siguientes.
- 15
- MA-1 fue bien tolerado a dosis de 10, 20, 50, y 100mg.
 - MA-1, cuando se comparó con placebo, indujo un cambio hacia adelante en $DLMO_{25\%,LOQ5}$ en la primera noche del tratamiento en una manera dependiente de la dosis.
 - MA-1 minimizó la interrupción en la eficiencia del sueño (Noche completa y tercio medio de la noche) provocada por un avance de fase.
- 20
- MA-1 minimizó la interrupción en la polaridad de REM provocada por un avance de fase mediante el aumento en el número de episodios de REM durante el tercio final de la noche.
 - MA-1 minimizó la interrupción en despertar después de la aparición de sueño (WASO) provocada por un avance de fase.
- 25
- MA-1 mejoró la latencia del sueño que fue aumentada por el avance de fase.
 - Los valores de C_{max} aumentaron en cierto modo aproximadamente proporcional a la dosis.
 - AUC aumentó aproximadamente proporcional a la dosis.
 - Niveles de exposición no fueron afectados por edad, peso, altura, género, depuración de creatinina, o niveles de línea base de ALT.
- 30
- 50 mg fue más eficaz que 100 mg a pesar de que ambas dosis son bien toleradas, indicando que una única dosis oral de aproximadamente 50 mg es preferible a una dosis oral de aproximadamente 100 mg.
 - 20 mg fue comparable o superior a 100 mg en la eficacia a pesar de que 100 mg son bien tolerados, indicando que una única dosis oral de aproximadamente 20 mg es preferible a una dosis oral de aproximadamente 100 mg.
- 35
- Una dosis oral de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg es eficaz en el tratamiento de trastornos del sueño.
 - Una dosis oral de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg es eficaz en el tratamiento de trastornos del sueño cuando se administra aproximadamente 1/2 hora antes de la hora de dormir.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de (1 R-trans)-N-[[2-(2,3-dihidro-4-benzofuranil)ciclopropil]metil]-propanamida (MA-1) para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno de ritmo circadiano o un trastorno del sueño, la composición farmacéutica estando formulada para administrar por vía oral MA-1 al sujeto que sufre tal trastorno en una cantidad de aproximadamente 20 mg o aproximadamente 50 mg al día.
- 10 2. Uso según la reivindicación 1, donde la composición farmacéutica se destina para administración a la hora de dormir o durante aproximadamente 2 horas antes de la hora de dormir.
3. Uso según la reivindicación 2, donde la composición farmacéutica se destina para la administración aproximadamente $\frac{1}{2}$ hora antes de la hora de dormir.