

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 805 376**

51 Int. Cl.:

A61K 31/343 (2006.01)
A61P 5/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/31 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
G16H 10/60 (2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2013 PCT/US2013/076311**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14100292**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2013 E 13817826 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2020 EP 2934509**

54 Título: **Tasimelteón para el tratamiento de trastornos del ritmo circadiano**

30 Prioridad:

18.12.2012 US 201261738985 P
18.12.2012 US 201261738987 P
23.01.2013 US 201361755896 P
25.01.2013 WO PCT/US2013/023315
25.01.2013 US 201313751011
12.11.2013 US 201361903354 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.02.2021

73 Titular/es:

VANDA PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
2200 Pennsylvania Avenue NW, Suite 300
Washington, DC 20037, US

72 Inventor/es:

DRESSMAN, MARLENE MICHELLE;
FEENEY, JOHN JOSEPH;
LICAMELE, LOUIS WILLIAM y
POLYMEROPOULOS, MIHAEL H.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 805 376 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

Tasimelteón para el tratamiento de trastornos del ritmo circadiano

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de las Solicitudes Patente Provisional de Estados Unidos en trámite N°. 61/738.985, presentada el 18 de diciembre de 2012, N° 61/738.987 presentadas el 18 de diciembre de 2012, N° 61/755.896, presentada el 23 de enero de 2013, y N° 61/903.354, presentada el 12 de noviembre de 2013, y también de la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 13/751.011, presentada el 25 de enero de 2013, y la Solicitud de Patente Internacional en trámite N° PCT/US13/23315, presentada el 25 de enero de 2013.

Campo de la invención

15 Las realizaciones de la invención se refieren de manera general al campo de los trastornos del ritmo circadiano (CRD) y, más particularmente, al reordenamiento de los ritmos circadianos en personas afectadas por un trastorno que no es de 24 horas (no 24).

Antecedentes de la invención

20 El reloj corporal maestro controla la cadencia de muchos aspectos de la fisiología, el comportamiento y el metabolismo que muestran los ritmos diarios, incluyendo los ciclos de sueño-vigilia, temperatura corporal, estado de alerta y rendimiento, ritmos metabólicos y ciertas hormonas que muestran variación circadiana. Las salidas del núcleo supraquiasmático (SCN) controlan muchos ritmos endocrinos, incluyendo los de la secreción de melatonina por la glándula pineal, así como el control de la secreción de cortisol a través de los efectos sobre el hipotálamo, la hipófisis y las glándulas suprarrenales. Este reloj maestro, localizado 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 24 horas de día-noche por la luz, la señal de tiempo ambiental primaria que es detectada por células especializadas en la retina y transmitida al SCN a través del tracto retino-hipotalámico. La incapacidad para detectar esta señal luminosa, como ocurre en la mayoría de las personas totalmente ciegas, lleva a la incapacidad del reloj principal del cuerpo de reiniciarse diariamente y mantener el reordenamiento a un día de 24 horas. *Initial Clinical Data Reveal Potential of Tasimelteón to Reset the Body Clock in Non-24 Hour Sleep-Wake Disorder*, 26 de enero del 2012, págs. 1-3, XP007922511 divulga que el tasimelteón demostró que reinicia el reloj corporal y lo alinea a un día de 24 horas constante en pacientes que padecen de trastorno de sueño-vigilia no de 24 horas. Vachharajani et al., J. Pharm. Sci., Am. Pharm. Ass., Vol 92, N° 4, Págs. 760-772 describe experimentos referentes al agonista del receptor de melatonina BMS-214778.

Trastorno no de 24 horas

40 No 24, también conocido como trastorno del sueño-vigilia no de 24 horas (N24HSWD) o trastorno no de 24 horas, es una indicación huérfana que afecta a aproximadamente de 65.000 a 95.000 personas en los Estados Unidos y hasta 140.000 en Europa. El no 24 se produce cuando los individuos, principalmente ciegos sin percepción de luz, no pueden sincronizar su marcapasos circadiano endógeno con el ciclo de luz/oscuridad de 24 horas. Sin la luz como sincronizador, y debido a que el período del reloj interno es típicamente un poco más de 24 horas, las personas con no 24 experimentan que su impulso circadiano inicia la deriva del sueño más tarde cada día. Las personas con no 24 tienen patrones anormales de sueño nocturno, acompañados de dificultades para mantenerse despiertos durante el día. No 24 lleva a un deterioro significativo, con efectos crónicos que afectan al funcionamiento social y ocupacional de estos individuos.

50 Además de los problemas para dormir en el momento deseado, las personas con no 24 años somnolencia diurna excesiva que a menudo da como resultado una siesta diurna.

La gravedad de las quejas de sueño nocturno y/o las quejas de somnolencia diurna varían dependiendo en qué parte del ciclo se encuentre el reloj corporal del individuo con respecto a su horario social, laboral o de sueño. El "funcionamiento libre" del reloj da como resultado un ciclo de repetición de aproximadamente 1-4 meses, el ciclo circadiano, donde el impulso circadiano para iniciar el sueño cambia continuamente un poco cada día (aproximadamente 15 minutos de media) hasta que el ciclo se repite. Inicialmente, cuando el ciclo circadiano se vuelve desincronizado con el ciclo de 24 horas día-noche, los individuos con no 24 tienen dificultades para iniciar el sueño. A medida que pasa el tiempo, los ritmos circadianos internos de estos individuos se vuelven 180 grados fuera de sincronía con el ciclo día-noche de 24 horas, lo que gradualmente hace que dormir por la noche sea prácticamente imposible y provoca somnolencia extrema durante las horas diurnas.

Eventualmente, el ciclo de sueño-vigilia del individuo se alinea con la noche, y los individuos "libres" pueden dormir bien durante un tiempo convencional o socialmente aceptable. Sin embargo, la alineación entre el ritmo circadiano interno y el ciclo día-noche de 24 horas es solo temporal.

Además del sueño nocturno cíclico y los problemas de somnolencia diurna, esta afección puede provocar cambios diarios perjudiciales en la temperatura corporal y la secreción de hormonas, puede provocar trastornos metabólicos y, en ocasiones, se asocia con síntomas depresivos y trastornos del estado de ánimo.

Se estima que 50-75% de las personas totalmente ciegas en los Estados Unidos (aproximadamente de 65.000 a 95.000) tienen no 24. Esta afección también puede afectar a personas videntes. Sin embargo, rara vez se informan casos en esta población, y se desconoce la tasa real de no 24 en la población general.

El objetivo final del tratamiento para las personas con no 24 es reordenar o sincronizar sus ritmos circadianos en una relación de fase apropiada con el día de 24 horas para que tengan una mayor somnolencia durante la noche y un mayor insomnio durante el día.

Tasimelteón

El Tasimelteón es un regulador circadiano que se une específicamente a dos receptores de melatonina de alta afinidad, Mel1a (MT1R) y Mel1b (MT2R). Estos receptores se encuentran en alta densidad en el núcleo supraquiasmático del cerebro (SCN), que es responsable de sincronizar nuestro ciclo de sueño/vigilia. Se ha demostrado que el Tasimelteón mejora los parámetros del sueño en estudios clínicos anteriores, que simulaban una desincronización del reloj circadiano. El Tasimelteón ha sido estudiado hasta ahora en cientos de individuos y ha mostrado un buen perfil de tolerabilidad.

Rifampin

El rifampin (o rifampicina) es un antimicobacteriano en el grupo de la rifampicina, indicado para el tratamiento de, por ejemplo, tuberculosis, N. meningitides, neumonía por Legionella, etc. Induce y, por lo tanto, aumenta los niveles de la enzima metabólica CYP3A4. Se conocen dosis eficaces de rifampin. Un régimen de tratamiento recomendado es un régimen diario de 10 mg/kg (hasta 600 mg/día) por vía oral o IV una vez al día o un régimen intermitente de 10 mg/kg (hasta 600 mg/dosis) por vía oral o IV 2 o 3 veces a la semana.

Sumario de la invención

La invención se define por las reivindicaciones. Cualquier materia que esté fuera del alcance de las reivindicaciones se proporcionan solamente con propósitos de información. La invención se refiere al tasimelteón para su uso en un método para tratar a un paciente para un trastorno del ritmo circadiano done el paciente está siendo tratado con un inductor de CYP3A4, el método comprendiendo: (A) reducir la dosis del inductor de CYP3A4 y (B) tratar al paciente con tasimelteón.

Las realizaciones de la invención se refieren al descubrimiento de que la dosis diaria de tasimelteón puede ajustarse hacia arriba en pacientes que también están siendo tratados con un inductor de CYP3A4, por ejemplo, rifampin. Otros aspectos de la divulgación se refieren al descubrimiento de que la dosis diaria de tasimelteón se puede ajustar a la baja en pacientes que también están siendo tratados con un inhibidor de CYP3A4.

Breve descripción de las figuras

La FIG. 1 es un ejemplo de un informe de paciente para un paciente que se ha determinado que no tiene un ritmo circadiano de funcionamiento libre en base a análisis de aMT6s.

La FIG. 2 es un ejemplo de un informe de paciente para un paciente que se ha determinado que tiene un ritmo circadiano de funcionamiento libre en base a análisis de aMT6s.

La FIG. 3 es un ejemplo de un informe de paciente para un paciente que se ha determinado que no tiene un ritmo circadiano de funcionamiento libre en base a análisis de cortisol.

La FIG. 4 es un ejemplo de un informe de paciente para un paciente que se ha determinado que tiene un ritmo circadiano de funcionamiento libre en base a análisis de cortisol.

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

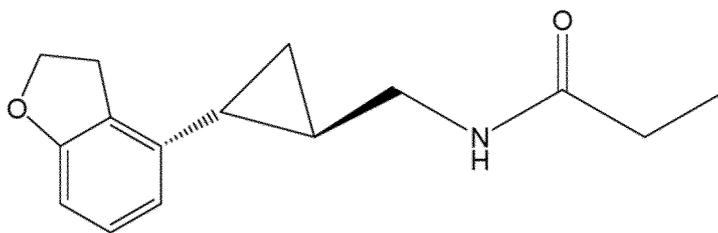
Las FIGS. 6-11 muestran gráficas del efecto de la administración conjunta de tasimelteón y fluvoxamina en la concentración de, respectivamente, tasimelteón, el metabolito M9, el metabolito M11, el metabolito M12, el metabolito M13 y el metabolito M14.

Las FIGS. 12-17 muestran gráficas del efecto del tabaquismo sobre la concentración de, respectivamente, tasimelteón, el metabolito M9, el metabolito M11, el metabolito M12, el metabolito M13 y el metabolito M14.

Descripción detallada de la invención

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

5



10

Formula I

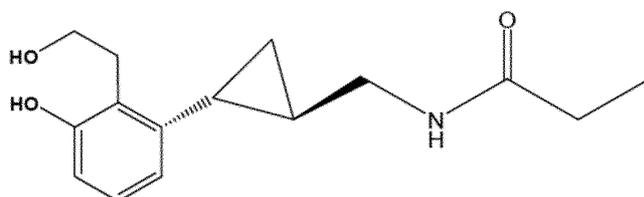
15 y se divulga en la US 5856529 y la US 20090105333.

20 El tasimelteón es un polvo blanco a blanquecino con un punto de fusión de aproximadamente 78° C (DSC) y es muy soluble o libremente soluble en etanol al 95%, metanol, acetonitrilo, acetato de etilo, isopropanol, polietilenglicoles (PEG-300 y PEG-400), y solo ligeramente soluble en agua. El pH nativo de una solución saturada de tasimelteón en agua es 8,5 y su solubilidad acuosa prácticamente no se ve afectada por el pH. El tasimelteón tiene una afinidad 2-4 veces mayor por MT2R con respecto a MT1R. Su afinidad (K_i) para MT1R es de 0,3 a 0,4 y para MT2R, de 0,1 a 0,2. El tasimelteón es útil en la puesta en práctica de esta invención porque es un agonista de la melatonina que, entre otras actividades, se ha demostrado que reordena a pacientes que padecen de no 24.

25 En aspectos relacionados, esta divulgación se refiere al uso de un metabolito de tasimelteón como agonista de melatonina. Los metabolitos de tasimelteón incluyen, por ejemplo, un análogo de ácido fenolcarboxílico (M9) y un análogo de hidroxipropilfenol (M11). Cada uno se forma en humanos después de la administración oral de tasimelteón.

30 Específicamente, la invención abarca el uso de tasimelteón. Los aspectos de la divulgación incluyen compuestos de Fórmulas II o III, incluyendo sales, solvatos e hidratos de tasimelteón o de compuestos de Fórmula II o Fórmula III, en forma amorfa o cristalina.

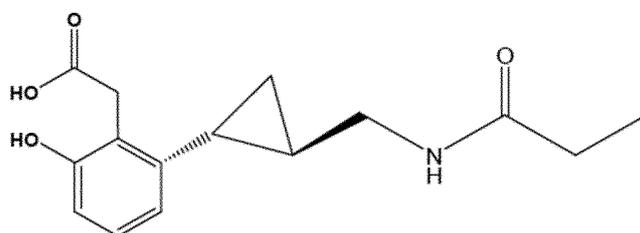
35



40

Formula II (M11)

45



50

Formula III (M9)

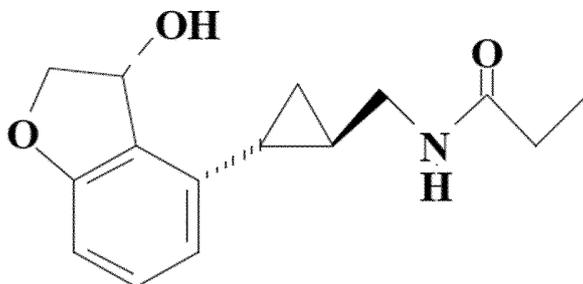
55

60 Aunque en la presente se representa en la configuración R-trans, la divulgación comprende sin embargo el uso de estereoisómeros de los mismos, es decir, R-cis, S-trans y S-cis. Además, la divulgación comprende el uso de profármacos de tasimelteón o de compuestos de Fórmula II o de Fórmula III que incluyen, por ejemplo, ésteres de tales compuestos. El análisis que sigue se referirá al tasimelteón, pero debe entenderse que los compuestos de Fórmula II y III también son útiles en la puesta en práctica de aspectos de la divulgación.

65 Los metabolitos del tasimelteón incluyen, por ejemplo, los descritos en "Preclinical Pharmacokinetics and Metabolism of BMS-214778, a Novel Melatonin Receptor Agonist" por Vachharajani et al., J. Pharmaceutical Sci., 92(4) :760-772. Los metabolitos activos de tasimelteón también pueden usarse en el método de esta divulgación, al igual que las sales farmacéuticamente aceptables de tasimelteón o de sus metabolitos activos. Por ejemplo, además

de los metabolitos de Fórmula II y III anteriores, los metabolitos de tasimelteón también incluyen los análogos monohidroxilados M13 de Fórmula IV, M12 de Fórmula V y M14 de Fórmula VI.

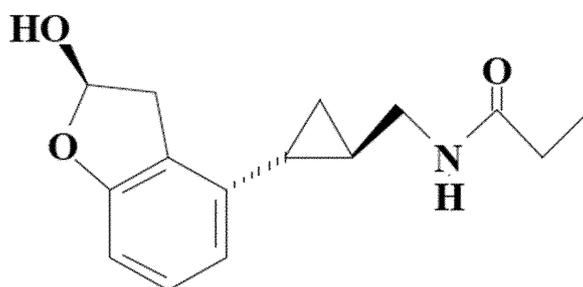
5



Formula IV

10

15

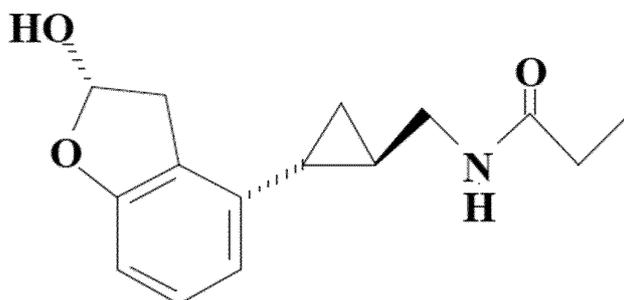


Formula V

20

25

30



Formula VI

35

40

45 Por tanto, es evidente que esta invención contempla el reordenamiento de pacientes que padecen de ritmo circadiano de funcionamiento libre a un ritmo circadiano de 24 horas mediante la administración de un regulador del ritmo circadiano (es decir, modificador del ritmo circadiano) capaz de avanzar de fase y/o reordenar ritmos circadianos, donde el regulador del ritmo circadiano es tasimelteón. El tasimelteón puede sintetizarse mediante procedimientos conocidos en la técnica. La preparación de un compuesto intermedio de ciclopropilo de 4-vinil-2,3-dihidrobencofurano puede llevarse a cabo como se describe en la US7754902.

50 Pueden prepararse profármacos, por ejemplo, ésteres, y sales farmacéuticamente aceptables mediante el ejercicio de habilidades rutinarias en la técnica.

55 En pacientes que padecen un no 24, los ritmos circadianos de melatonina y cortisol y el ciclo natural día/noche se desincronizan. Por ejemplo, en pacientes que padecen de un ritmo circadiano de funcionamiento libre, las acrofases de melatonina y cortisol se producen más de 24 horas, por ejemplo, >24,1 horas, antes de la acrofase de melatonina y cortisol de cada día anterior, respectivamente, lo que da como resultado la desincronización durante días, semanas, o incluso meses, dependiendo de la duración del ritmo circadiano del paciente, antes de que la melatonina, el cortisol y los ciclos día/noche vuelvan a sincronizarse de nuevo temporalmente.

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

65 Esta invención muestra que el reordenamiento del ritmo circadiano de melatonina está relacionado con el reordenamiento del ritmo circadiano de cortisol.

5 Por tanto, en un aspecto, se proporciona una cantidad eficaz de tasimelteón para su uso en el reordenamiento de un paciente que padece un ritmo circadiano anormal de melatonina, o un ritmo circadiano anormal de cortisol, a un ritmo circadiano de 24 horas mediante la administración interna al paciente de una cantidad eficaz de tasimelteón.

10 En aspectos relacionados, se proporciona tasimelteón para su uso para prevenir o tratar trastornos asociados con un ritmo circadiano de melatonina o 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 un ritmo circadiano de melatonina o cortisol desincronizado una cantidad eficaz de un agonista de tasimelteón, como se describe en esta especificación.

15 El método de tratamiento de no 24 (que incluye hacer avanzar de fase y/o el reordenamiento del ritmo circadiano de melatonina y/o cortisol) en un paciente que padece del mismo mediante la administración interna de una cantidad eficaz de tasimelteón como se describe en esta especificación tiende a ser eficaz más a menudo en pacientes que tienen cantidades más alta de melatonina endógena. En otras palabras, la probabilidad de eficacia del tratamiento está relacionada con la cantidad de melatonina presente de manera natural en el cuerpo del paciente.

20 El método de tratamiento no 24 (que incluye hacer avanzar de fase el ritmo circadiano de melatonina y/o cortisol) en un paciente que padece del mismo mediante la administración interna de una cantidad eficaz de tasimelteón como se describe en esta especificación tiende a ser eficaz más a menudo en pacientes cuyo ritmo circadiano pretratamiento (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 manera que la probabilidad de eficacia del tratamiento es mayor en el caso de pacientes cuya tau está por debajo del umbral.

25 De acuerdo con esta invención, una agencia reguladora, un paciente, un proveedor de atención médica o un proveedor de seguros, o una o más de tales entidades o personas, pueden elegir una probabilidad de eficacia que sea suficiente para apoyar el inicio del tratamiento con tasimelteón. Por ejemplo, se puede decidir que si la probabilidad de eficacia es menor que una probabilidad umbral seleccionada, entonces el paciente no debe ser tratado con el agonista de melatonina.

30 Alternativamente, dicha probabilidad umbral puede usarse como un factor para determinar si se aplica o no un estándar intensificado de monitorización para la eficacia y/o eventos adversos. Por ejemplo, se puede decidir que si la probabilidad de eficacia es inferior a una probabilidad umbral seleccionada, el paciente será examinado para detectar signos de eficacia y/o eventos adversos en el plazo de aproximadamente 6 a 9 semanas después del inicio del tratamiento. Tal monitorización intensificada también puede comprender una monitorización más frecuente y/o tolerancia disminuida por falta de eficacia aparente o por la aparición de efectos secundarios. Por ejemplo, si no hay evidencia de eficacia o es escasa o si hay signos de eventos adversos, tal vez incluso signos menores o tempranos, entonces el tratamiento con agonista de melatonina puede suspenderse o modificarse. La monitorización intensificada puede incluir requerir que un paciente mantenga un diario de sueño que podría incluir, por ejemplo, el registro del paciente de los tiempos de sueño y vigilia, la frecuencia y la duración de las siestas, la latencia del sueño, la duración del sueño nocturno, dicho registro siendo, por ejemplo, por escrito, digital o telefónicamente.

35 La eficacia para estos propósitos puede determinarse de varias maneras, incluyendo, por ejemplo, determinando la tau de un paciente después del inicio de la terapia y siguiendo por lo menos un ciclo circadiano completo durante el cual el paciente ha sido tratado, por ejemplo, de aproximadamente 6 a aproximadamente 9 semanas después del inicio de la terapia, o examinando la salud física o emocional del paciente, como sometiendo al paciente a un examen físico o preguntándoles sobre los patrones de sueño, los efectos secundarios, siestas durante el día, el bienestar general.

40 Poco antes de finalizar 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 actividad farmacológica, es decir, unión a MT1R y MT2R y afinidades de unión relativa, y $t_{1/2}$, de tasimelteón.

45 La probabilidad umbral analizada anteriormente puede correlacionarse con una concentración umbral de melatonina en una muestra biológica tomada de un paciente. Por ejemplo, los niveles de melatonina pueden medirse directamente en muestras de sangre, plasma, orina, saliva, y puede determinarse la concentración de melatonina que corresponde a una probabilidad umbral seleccionada. La concentración de melatonina que corresponde a la probabilidad umbral seleccionada puede denominarse Concentración Umbral.

50 Los niveles de melatonina generalmente se determinan (1) midiendo la cantidad del metabolito urinario primario de melatonina, 6-sulfatoximelatonina (aMT6s) recogida cada 2 a 8 horas durante un período de 24 a 48 horas, (2) midiendo los niveles de melatonina en muestras de saliva tomada cada 30 a 60 minutos bajo luz tenue, o (3) midiendo los niveles de melatonina en muestras de sangre tomadas con frecuencia, por ejemplo, cada 20 a 30

minutos. Tales métodos se resumen, por ejemplo, por Benloucif et al., J Clin Sleep Med, 4(1): 66-69 (2008).

Está dentro de la habilidad de la técnica, y por lo tanto incluido por esta invención, usar cualquier sustituto para las concentraciones de melatonina o tasas de producción para determinar la duración del ritmo de melatonina, es decir, tau. Por ejemplo, como se describe específicamente en la presente, pueden usarse cantidades de aMT6s como sustituto de cantidades de melatonina y puede usarse el ritmo circadiano de cortisol o el ritmo circadiano de aMT6s como un sustituto del ritmo circadiano de melatonina, es decir, la duración del ritmo circadiano del cortisol puede ser un sustituto de la duración del ritmo circadiano de aMT6s, que puede ser un sustituto de la duración del ritmo circadiano de melatonina (es decir, tau). Alternativa o adicionalmente, puede usarse cortisol como dicho sustituto de melatonina.

En una realización ilustrativa, la cantidad de melatonina se mide indirectamente, por ejemplo, midiendo las cantidades de un sustituto de melatonina, específicamente, aMT6s en muestras de orina, y usando tales cantidades para estimar las cantidades o concentraciones de aMT6s endógena medias y pico en sangre.

En una realización ilustrativa, el sustituto de melatonina es la tasa de producción de aMT6s como se determina midiendo aMT6s en muestras de orina. En tal caso, la concentración umbral sería realmente una tasa de excreción expresada, por ejemplo, en unidades de ng/h. Dicha tasa puede determinarse midiendo la concentración de aMT6s en una alícuota de orina (ng/ml) y multiplicándola por el volumen/tiempo (ml/h) del vacío urinario total del que se obtuvo la alícuota, como se explica más detalladamente a continuación. Esta medida sustituta se usa en esta realización ilustrativa solo por conveniencia y puede volverse a calcular fácilmente como la concentración de aMT6s en la orina y expresarse, por ejemplo, en unidades de ng/ml o como la cantidad absoluta de aMT6s en la orina y expresarse, por ejemplo, en unidades de ng o mg. Tales cantidades, ya sean expresadas como tasas de excreción, concentraciones o pesos, también pueden convertirse en cantidades expresadas de manera similar de melatonina.

Por ejemplo, un paciente que tiene una tasa de producción máxima de aMT6s, es decir, una tasa de excreción de 1500 ng/h en orina, es probable que responda al tasimelteón. Por lo tanto, la concentración umbral puede establecerse en 1500 ng/hr aMT6s. Alternativamente, la concentración umbral también puede establecerse en 2000 ng/h de aMT6s en orina (por ejemplo, muestras de orina recogidas en intervalos de 4 horas y durante un período de sueño nocturno) o cualquier número conveniente entre ellas, por ejemplo, 1550, 1600, 1650, 1700, 1750, 1800, 1850, 1900 o 1950 ng/h. Alternativamente, la concentración umbral también puede establecerse en más de 2000 ng/h de aMT6s urinarios, por ejemplo, 2100, 2200, 2300, 2400 o 2500 ng/hr.

Una concentración umbral de 1500 ng/hr de aMT6s es indicativa de una probabilidad mayor del 50% de que un paciente dado responderá al tratamiento, es decir, se espera que más del 50% de una población de pacientes que tiene una concentración máxima de aMT6s en orina (o la concentración de melatonina que es equivalente a esta en otra muestra biológica) respondan al tratamiento. En base a los resultados del estudio informados anteriormente, se espera que más del 75%, o incluso más del 80% o el 90% de los pacientes respondan si tienen tasas de producción de aMT6s máximas en orina (o las concentraciones de melatonina correspondientes en una muestra biológica) de 1500 ng/hr o 2000 ng/hr.

Si se usan los niveles endógenos de melatonina para predecir la probabilidad de respuesta del paciente y no para la determinación de tau, entonces no es necesario determinar la tasa de excreción de aMT6s en puntos temporales, o períodos de puntos temporales, a lo largo de un día completo. En cambio, por ejemplo, la cantidad de melatonina, según se infiere de aMT6s en la orina, puede medirse en la orina recogida y agrupada en un solo lote durante un período de 24 horas o incluso durante un período más corto. De hecho, en realizaciones ilustrativas, los niveles de melatonina indicados por aMT6s en orina o directamente como melatonina en, por ejemplo, sangre o saliva, pueden medirse en puntos temporales dados una o varias veces por día.

La capacidad de predecir la probabilidad de respuesta al fármaco es muy importante para los proveedores de atención médica, por ejemplo, médicos y pacientes, así como para proveedores de reembolso de atención médica, por ejemplo, proveedores de seguros de prescripción de fármacos. Por tanto, en una realización, antes del inicio del tratamiento de no 24 con un agonista de melatonina, por ejemplo, tasimelteón, se analiza al paciente para determinar sus niveles endógenos de melatonina, en particular, su concentración máxima de melatonina. Tales pruebas pueden llevarse a cabo usando una muestra biológica, por ejemplo, orina, sangre, plasma o saliva usando las metodologías descritas anteriormente o cualquier otra metodología. Como el método descrito en la presente proporciona una probabilidad de respuesta, el método para determinar la concentración máxima de melatonina no requiere precisión. Es suficiente que proporcione una estimación dentro de, por ejemplo, el 20%, en cuyo caso, si la concentración umbral se establece en 2000 ng/h de aMT6s urinario, un paciente sería considerado como un respondedor probable si se determina que la excreción máxima de aMT6s del paciente en orina es de 1600 ng/h o más. Incluso menos precisión, por ejemplo, dentro del 25% o 30%, puede ser aceptable. Como en el caso de la determinación de tau, también pueden usarse otros sustitutos para los niveles endógenos de melatonina.

Un aspecto adicional de esta invención surge del hecho de que se sabe que ciertos agentes terapéuticos reducen los niveles endógenos de melatonina. Entre dichos agentes destacan los antagonistas de los receptores

beta-adrenérgicos, comúnmente conocidos como "betabloqueantes", que se prescriben comúnmente para el tratamiento de arritmias cardíacas, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva e hipertensión. Los betabloqueantes incluyen, por ejemplo, alprenolol, atenolol, carvedilol, metoprolol y propranolol, por nombrar algunos.

5 Por tanto, en un aspecto, esta divulgación comprende clasificar a los pacientes con no 24 que están recibiendo terapia con betabloqueantes como respondedores pobres a la terapia con agonistas de melatonina. En esta realización ilustrativa, tales pacientes no pueden ser sometidos a una determinación de la concentración máxima de melatonina sino que, en cambio, pueden ser tratados como si sus concentraciones de melatonina
10 estuvieran por debajo de una Concentración Umbral. Otros factores que pueden tener un efecto adverso sobre la eficacia son los AINE y la luz.

15 En un aspecto ilustrativo, se puede indicar a un paciente con no 24 que se someta a una determinación de la concentración de melatonina porque está siendo tratado con terapia de betabloqueantes para determinar si la terapia con betabloqueantes está provocando de hecho o no que el nivel de melatonina máximo del paciente caiga por debajo de un Umbral de Concentración.

20 En aspectos relacionados de esta divulgación, los niveles de melatonina en plasma o la terapia con betabloqueantes, o ambos, se usan como predictores de eficacia en combinación con otros marcadores de eficacia o eventos adversos. Así, por ejemplo, un aspecto ilustrativo de esta invención comprende tratar a un paciente que padece de no 24 con tasimelteón si el paciente tiene niveles máximos de melatonina correspondientes a 1500 ng/h (o 2000 ng/h) de aMT6s en orina recogida durante períodos de 4 horas o un período de sueño nocturno y si el paciente es positivo para uno o más marcadores de eficacia adicionales. La incorporación de dicho marcador o marcadores de eficacia adicionales puede mejorar la capacidad de un proveedor de atención médica para evaluar la
25 probabilidad de que un paciente que padece de un ritmo circadiano de no 24 horas se beneficie del tratamiento con un agonista de melatonina como el tasimelteón.

30 En aspectos relacionados, un sistema basado en ordenador recibe información sobre una receta para tasimelteón e interviene para asociar esa información con información sobre los niveles endógenos de melatonina del paciente para generar un informe que indica una probabilidad de eficacia o para generar un informe que exponga que se indica una dosis mayor o menor de tasimelteón, por ejemplo, <20 mg/d o >20 mg/día.

35 Puede diagnosticarse que los pacientes padecen de no 24 estimando el período circadiano (tau) de cada paciente. Los pacientes cuya tau excede las 24 horas son diagnosticados como no 24. Por tanto, en general, los pacientes con no 24 que pueden beneficiarse del tratamiento con tasimelteón tienen una tau, que puede determinarse analizando los ritmos circadianos de aMT6s o cortisol, que son más largos de 24 horas, por ejemplo, más de aproximadamente 0,1 horas más que 24 horas y en algunos casos, por lo menos aproximadamente 0,2, 0,3, 0,4 y tan grandes como aproximadamente 1,4 horas más de 24 horas. Como se analiza en la presente, el ritmo circadiano de cortisol puede usarse en lugar o además del ritmo aMT6s, aunque los cálculos del ritmo circadiano de cortisol pueden ser un poco menos precisos en el sentido de que dichos datos recopilados de los análisis de una
40 población de pacientes pueden mostrar una desviación estándar más grande.

45 Para monitorizar los ciclos circulantes de melatonina en un sujeto, es conveniente evaluar los niveles del metabolito principal de la melatonina, que es la 6-sulfatoximelatonina (aMT6s) en la orina, ya que su patrón de producción se correlaciona estrechamente con los niveles de melatonina circulantes. Sin embargo, esta invención contempla la medición de los niveles de aMT6s en otras muestras corporales 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 la habilidad de la técnica el correlacionar los niveles de tasimelteón o metabolitos de tasimelteón en otras muestras corporales (es decir, distintas a aMT6s en orina) con los niveles circulantes de melatonina. Por
50 ejemplo, pueden usarse las cantidades de cortisol en sangre u orina de manera similar al uso de aMT6s para determinar tau.

55 Un protocolo útil para estimar tau en candidatos para pruebas clínicas para el tratamiento de no 24, cuyo método puede aplicarse al diagnóstico de no 24 en un paciente dado, es el siguiente: Cada sujeto se someterá a cuatro sesiones de recogida 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 vacío. La orina recogida durante períodos de 4 horas (con el primer período de recogida de 4 horas del día comenzando a la hora de despertarse programada), o aproximadamente 8 horas durante el sueño, se agrupará (el "intervalo de recogida"); por tanto, los sujetos tendrán un total de 10 intervalos de recogida de orina durante cada período de 48 horas. Una enfermera del estudio determinará el volumen de orina recogida durante cada intervalo (la orina se transferirá a un cilindro graduado) y se analizará una alícuota para detectar aMT6s.
60

65 Para cada intervalo de recogida, la hora de inicio y finalización del intervalo se usará para determinar el punto medio y la duración del intervalo. El tiempo de inicio de un intervalo dado se define como el último tiempo vacío desde el intervalo de recogida anterior de 4 horas (u 8 horas); el tiempo final de un intervalo dado se define

como el último tiempo vacío dentro del intervalo de recogida.

La masa del metabolito primario de melatonina (aMT6s) excretada durante el intervalo se determinará como el producto de la concentración de aMT6s y el volumen de orina. La tasa de excreción de aMT6s se determinará como la masa de aMT6s excretada dividida por la duración del intervalo. Esta tasa se asociará con el punto medio del intervalo, referenciado a la medianoche anterior al inicio del primer intervalo en esa sesión.

Por ejemplo, si un intervalo de recogida el día 27 se extiende de 9 a.m. a 1 p.m. (y el paciente tenía un vacío exactamente a las 9 a.m. y un vacío exactamente a la 1 p.m.), al punto medio de ese intervalo se le asignaría el valor de 11,0. A un intervalo comparable al día siguiente de esa sesión se le asignaría un valor de 35,0.

Para acomodar los cambios en la hora del reloj debido a los cambios en el horario de verano, no se realizarán recolecciones de orina en un día en que cambie el reloj. Para la detección habrá ocasiones en que las 4 semanas diferentes en que se realizan las recogidas de orina abarcarán un cambio en la hora del reloj. Por lo tanto, todos los tiempos de recogida de orina se trasladarán automáticamente a la hora estándar local para los cálculos y luego se volverán a trasladar al horario de verano con propósitos de informes, si es apropiado.

En ciertas situaciones, las recogidas de orina o su registro serán incompletas. Se aplicarán los siguientes procedimientos para abordar esto:

1. Si un sujeto no marca la hora de un vacío, no se tomará ninguna acción si hay varios vacíos con marcas temporales dentro de un intervalo.
2. Si solo hay un vacío en un intervalo de recogida, y el paciente no puede recordar la hora del vacío, entonces se excluirá del análisis todo el período de recogida de 48 horas y se solicitará al sujeto que recoja 48 horas adicionales de orina después del día 28. No sería posible determinar con precisión a qué intervalo de recogida pertenece la orina sin marcar. En consecuencia, la asignación apropiada de los tiempos de inicio y finalización a todos los intervalos de recogida sería cuestionable.
3. Si un vacío es descartado por el paciente pero se conoce el tiempo del vacío, la duración asociada con ese vacío (tiempo del vacío menos el tiempo del vacío anterior) se restará de la duración total asociada con ese intervalo. Esta duración modificada se usará para calcular la tasa de excreción de aMT6s. Si una muestra descartada es la primera o la última de las muestras en un intervalo, el punto medio de ese intervalo se calculará sin considerar esa muestra.
4. Si hay menos de 4 muestras disponibles para una sesión de recogida de 48 horas, el ajuste del coseno se verá comprometido (grados de libertad inadecuados). En consecuencia, la acrofase no se determinará si hay menos de cuatro muestras disponibles.

Para cada sesión, la acrofase se determinará ajustando un coseno a los datos de esa sesión utilizando una regresión no lineal no ponderada. El ajuste se realizará utilizando 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 período del coseno se fijará en 24 horas*. Aunque se supone que estos sujetos tienen una $\tau > 24$ horas, los intentos de estimar la τ llevaron a resultados consistentemente pobres con múltiples conjuntos de datos de prueba. Steven Lockley, Ph. D., un experto en el campo utiliza este enfoque.

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

Si los valores de acrofase están disponibles para tres o más sesiones, la τ se calculará usando el siguiente procedimiento:

1. La acrofase se volverá a calcular con respecto al día 0 ($24 \cdot$ día de inicio para cada sesión + acrofase).
2. Estos valores serán regresados contra el día de inicio para cada sesión usando regresión lineal ponderada. La ponderación será por el cuadrado inverso del error estándar asociado con la estimación de acrofase para cada sesión.

Por tanto, relacionado con esta invención es un método para determinar el ritmo circadiano (τ) de un paciente y para tratar a un paciente con un agonista de melatonina, en particular, tasimelteón, en base a la τ de ese paciente. En realizaciones ilustrativas, el método para determinar τ y tratar a un paciente en base a la τ del paciente, en particular, en base al tiempo de la acrofase de aMT6s, comprende los pasos (a) a (f), como sigue:

- a) recoger por lo menos una muestra biológica del paciente durante cada uno de una pluralidad de intervalos regulares de recogida (IC) durante por lo menos dos sesiones de recogida, cada sesión de recogida teniendo por lo menos 48 horas de duración;
- b) si se recogen múltiples muestras biológicas (es decir, muestras del mismo tipo) durante cada CI, entonces, opcionalmente, agrupar físicamente todas las muestras recogidas dentro de un CI dado y, en tal caso, asignar un punto temporal de recogida para cada CI;

- c) medir la cantidad (absoluta o concentración) de melatonina o de un sustituto de melatonina en cada una de las muestras o muestras agrupadas;
- d) opcionalmente, convertir la cantidad de melatonina o sustituto de melatonina en cada punto temporal de recogida a una tasa de producción;
- e) someter la cantidad de melatonina o sustituto de melatonina o la tasa de producción de melatonina o sustituto de melatonina en cada punto temporal de recogida al análisis de cosinor para modelar el ciclo del paciente, incluyendo la acrofase, cantidad o producción de melatonina o sustituto de melatonina en cada día;
- f) ajustar las determinaciones de acrofase en serie a un modelo de regresión lineal ponderado para determinar tau (τ), en donde $\tau = 24 + \text{pendiente}$.

Aunque el análisis de cosinor se menciona anteriormente, se apreciará que pueden usarse otros métodos, por ejemplo, un análisis de ajuste de 2 armónicos, en particular, para el análisis del ritmo de cortisol.

Después de dicha determinación de τ , un paciente puede ser tratado con un agonista de melatonina, por ejemplo, tasimelteón, como se describe en el paso (g), como sigue:

g) si la τ del paciente es superior a 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 recogida final añadiendo τ a la acrofase de dicho día 2 final y cada día posterior y
- (ii) tratar al paciente administrando internamente diariamente al paciente una cantidad eficaz del agonista de melatonina antes de la hora de dormir, comenzando la noche del Día óptimo de inicio del tratamiento, o en una noche dentro de la ventana de inicio del tratamiento óptimo, durante un período posterior al ciclo circadiano

El día óptimo de inicio del tratamiento es el día en que se espera que el tiempo de sueño del paciente sea el más cercano a lo que sería si el paciente tuviera una tau normal, es decir, 24 horas, es decir, $<24,1$ h. Tal día es generalmente el día de la noche en que se proyecta que la acrofase de melatonina (o sustituto de melatonina) del paciente sea la acrofase óptima, es decir, el momento en que se produciría la acrofase si el paciente tuviese un ritmo circadiano normal. No es necesario iniciar el tratamiento precisamente en el día óptimo de inicio del tratamiento, pero se recomienda que el tratamiento se inicie ese día o en el plazo de un intervalo de días a cada lado de dicho día, dicho intervalo se denomina en la presente como la ventana de inicio del tratamiento óptima. Dicha ventana generalmente comprende el Día óptimo de inicio del tratamiento y (a) los días inmediatamente siguientes en los que está proyectado que tenga lugar la acrofase de melatonina (o sustituto) no más tarde de aproximadamente 3,5 horas (por ejemplo, 3 horas, 3,5 horas o 4 horas) más tarde que la acrofase óptima de melatonina (o sustituto) y (b) los días inmediatamente anteriores en los que está proyectado que tenga lugar la acrofase de melatonina (o sustituto) no antes de 5 horas antes que la acrofase óptima de melatonina (o sustituto).

Por conveniencia, la ventana de inicio de tratamiento óptimo puede definirse convenientemente como un número establecido de días antes y después del Día de inicio de tratamiento óptimo proyectado, por ejemplo, 2 días antes y 2 días después, para una Ventana de inicio de tratamiento óptima definida que comprende un total de 5 días. Dicha ventana se ilustra en la Figura 2 en la que el primer Día de inicio del tratamiento óptimo es el 4 de diciembre de 2010 y la Ventana de inicio del tratamiento óptima se define por conveniencia como del 2 de diciembre de 2010 al 6 de diciembre de 2010.

Se apreciará, sin embargo, que la ventana se puede personalizar como se resume anteriormente en base a la tau de un paciente dado, es decir, dependiendo de cómo de rápido esté funcionando el ritmo circadiano de un paciente, de tal manera que un paciente con un ritmo circadiano de movimiento relativamente rápido tendrá una ventana óptima más estrecha que un paciente con un ritmo circadiano de movimiento relativamente lento.

La monitorización normal puede comprender el paso (h), como sigue:

h) después de un período de tratamiento de por lo menos un ciclo circadiano completo (en base a la tau previa al tratamiento del paciente) evaluar el reordenamiento de la siguiente manera:

- (i) Si τ es $<24,1$ horas con un intervalo de confianza del 95% que cruza 24,0 horas, entonces se considera que el paciente está reordenado en un día de 24 horas;
- (ii) Si las dos últimas estimaciones de acrofase están dentro del intervalo objetivo, es decir, de -2 a +6 horas desde la acrofase óptima, y las desviaciones estándar de estas dos acrofases se superponen, entonces, tomar una colección de muestras biológicas adicionales y volver a calcular τ en base a las últimas tres estimaciones de acrofase (las dos originales + la adicional) y si tau es $<24,1$ horas con un intervalo de confianza del 95% que cruza 24,0 horas, se considera que el paciente está reordenado en un día de 24 horas;
- (iii) Si $\tau \geq 24,1$ horas o el intervalo de confianza del 95% no cruza 24,0 horas, entonces se vuelve a analizar al paciente.

La duración de un ciclo circadiano completo variará dependiendo de la tasa a la que un paciente dado esté yendo libremente. Por ejemplo, con referencia a la Figura 2, un paciente que tiene una tau de 24,6 horas completará un ciclo circadiano en aproximadamente 39 días (por ejemplo, del 4 de diciembre de 2010 al 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.

El método de determinación y tratamiento de tau generalmente descrito anteriormente puede comprender cualquiera o cualquier combinación de dos o más de las siguientes limitaciones:

1. Las cantidades de melatonina se miden indirectamente midiendo las cantidades de un sustituto de melatonina, siendo dicho sustituto aMT6s.
2. La muestra biológica es orina, toda la orina recogida durante un CI dado se agrupa físicamente y el punto medio del CI se asigna como el punto temporal de recogida para ese CI.
3. Cada CI durante el tiempo de vigilia es de 4 horas y el tiempo de sueño es un CI único, siempre que las muestras no se recojan durante el periodo de las primeras cuatro horas de cada sesión de recogida o, si se recogen, no se usen en la determinación de tau.
4. El punto temporal de recogida para cada CI se define como el punto medio entre el tiempo del último vacío de orina en el CI inmediatamente anterior a un CI dado y el último vacío de orina en el CI dado.
5. Hay 4 sesiones de recogida.
6. Hay 48 horas en cada sesión de recogida.
7. Las sesiones de recogida se llevan a cabo una vez por semana.
8. El Día óptimo de inicio del tratamiento es el día de la noche en el que se proyecta que la acrofase de melatonina o sustituto de melatonina sea la acrofase óptima.
9. La acrofase óptima es el momento en el que se proyecta que la acrofase de aMT6s esté más cerca y no más tarde de aproximadamente 3,5 horas antes del tiempo de vigilia objetivo del paciente.
10. La ventana de inicio del tratamiento óptima comprende el día de inicio del tratamiento óptimo y (a) los días inmediatamente siguientes en los que se proyecta que se produzca la acrofase de melatonina a más tardar 3 horas después de la acrofase óptima y (b) los días inmediatamente anteriores en los que se proyecta que se produzca la acrofase de melatonina no antes de 5 horas antes que la acrofase óptima. En tales realizaciones, puede usarse el cortisol en lugar de aMT6s con ajuste para tener en cuenta la diferencia entre el ritmo circadiano de cortisol y el ritmo circadiano de aMT6s.
11. El tratamiento comprende la administración interna de una cantidad eficaz de tasimelteón una vez al día, siendo el tiempo de administración de aproximadamente 5 horas antes del tiempo de la acrofase aMT6s óptima, y en donde el tratamiento se continúa diariamente durante por lo menos un ciclo circadiano completo. En tales realizaciones, puede usarse cortisol en lugar de aMT6s con ajuste para tener en cuenta la diferencia entre el ritmo circadiano de cortisol y el ritmo circadiano de aMT6s.
12. Las cantidades de melatonina o 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 tasa 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 dividida por la duración del CI.
15. La tasa de producción se expresa en g/h.
16. No se recogen muestras en un día en que el reloj cambia a o del horario de verano (DST) y, si las sesiones de recogida abarcan un cambio en la hora del reloj, todos los puntos de tiempo de recogida se trasladan a la hora estándar local para los cálculos y luego se trasladan de nuevo a DST u horario estándar, según corresponda, para propósitos de informes.
17. El paciente recoge las muestras en un recipiente de recogida de muestras y las entrega a un laboratorio para su análisis, por ejemplo, un laboratorio de diagnóstico.
18. El paciente registra la fecha y la hora de cada recogida de muestra en una etiqueta que se ha fijado previamente al recipiente de recogida o que el paciente aplica al recipiente de recogida.
19. La fecha y la hora de cada recogida se imprimen en la etiqueta mediante un reloj con marca temporal.
20. La muestra biológica es orina y las cantidades de melatonina se miden indirectamente midiendo las cantidades de aMT6s y en donde si las recogidas de orina o sus registros están incompletos, entonces:

- (i) si un paciente no hace el sello temporal de un vacío, no se toma ninguna acción si hay múltiples vacíos con marcas temporales dentro de un CI;
- (ii) si solo hay un vacío en un CI y el paciente no puede recordar la hora del vacío, entonces se excluye del análisis toda la sesión de recogida de 48 horas y se realiza una sesión de recogida adicional;
- (iii) si el paciente descarta un vacío pero se conoce la hora del vacío, la duración asociada con ese vacío (tiempo del vacío menos el tiempo del vacío anterior) se resta de la duración total asociada con ese CI y la duración modificada se usa para calcular la tasa de producción de aMT6s pero si una muestra descartada es la primera o la última de las muestras en un CI dado, entonces el punto medio de ese CI se calculará sin considerar esa muestra;

siempre que, si hay menos de 4 muestras disponibles para una sesión de recogida, no se determinará la acrofase para esa sesión de recogida.

21. En el paso (h), si $\tau \geq 24,1$ horas o el intervalo de confianza del 95% no cruza 24,0 horas, entonces el tratamiento continúa y el paciente se vuelve a analizar después de un segundo ciclo circadiano completo.

22. En el paso (g), si la τ del paciente es superior a 24 horas, por ejemplo, $\tau \geq 24,1$ horas, se proyecta la acrofase del paciente para cada uno de los 90 días posteriores al Día 2 de la sesión de recogida final.

23. Se extraen aMT6s o cortisol de muestras de orina agrupadas mediante extracción en fase sólida, los extractos se evaporan hasta la sequedad, el residuo se reconstituye con solvente y la solución se analiza mediante HPLC-MS, un ensayo de unión de anticuerpos u otra técnica analítica.

Por tanto, una realización ilustrativa particular de un método para determinar tau y posteriormente tratar a un paciente que se ha determinado que tiene un ritmo circadiano libre es el siguiente:

a) recoger y, si es más de una, agrupar físicamente las muestras de orina del paciente durante cada uno de los 9 intervalos de recogida (CI) durante cuatro sesiones semanales de recogida de 48 horas, dichos 9 CI siendo CI2, CI3, CI4, CI5, CI6, CI7, CI8, CI9 y CI10, como sigue:

CI1: período de 4 horas que comienza aproximadamente al inicio del tiempo de vigilia del día 1 de la primera sesión de recogida;

CI2: período de 4 horas que comienza al final del CI1;

CI3: período de 4 horas que comienza al final del CI2;

CI4: período de 4 horas que comienza al final del CI3;

CI5: durante la noche, es decir, tiempo de sueño (aproximadamente 8 horas),

CI6: período de 4 horas que comienza aproximadamente al inicio del tiempo de vigilia del día 2 de la sesión de recogida;

CI7: período de 4 horas que comienza al final del CI6;

CI8: período de 4 horas que comienza al final del CI7;

CI9: período de 4 horas que comienza al final del CI8;

CI10: durante la noche, es decir, tiempo de sueño (aproximadamente 8 horas),

b) (i) opcionalmente recoger y descartar muestras durante CI1 y (ii) asignar el punto medio entre el último vacío de cada CI inmediatamente anterior a un CI subsiguiente dado y el último vacío del CI subsiguiente dado como el Punto temporal de recogida para cada 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 temporal de recogida a una tasa de producción;

e) someter la tasa de aMT6s o la tasa de producción de cortisol en cada Punto temporal de recogida al análisis de cosinor para modelar los ciclos, incluyendo la acrofase, de la producción de aMT6s o cortisol en cada día;

f) ajustar las determinaciones de acrofases en serie a un modelo de regresión lineal ponderado para determinar el período circadiano (τ), en donde $\tau = 24 + \text{pendiente}$ ($p \leq 0,05$);

g) si la τ del paciente es superior a 24 horas, entonces:

(i) proyectar la acrofase del paciente para cada uno de los 90 días posteriores al Día 2 de la Sesión de recogida final añadiendo τ a la acrofase de dicho Día 2 final y a cada día posterior y

(ii) tratar al paciente administrando internamente diariamente al paciente una cantidad eficaz de tasimelteón antes de la hora de dormir, comenzando en la noche del Día óptimo de inicio del tratamiento, o en una noche diferente dentro de la Ventana de inicio del tratamiento óptima, durante el siguiente ciclo circadiano con éxito

h) después de un período de tratamiento de un ciclo circadiano completo, evaluar el reordenamiento de la siguiente manera:

(i) si τ es $< 24,1$ horas con un intervalo de confianza del 95% que cruza las 24,0 horas, entonces se considera que el paciente está reordenado a un día de 24 horas;

(ii) si las dos últimas estimaciones de la acrofase están dentro del intervalo objetivo, es decir, de -2 a +6 horas desde la acrofase óptima, y las desviaciones estándar de estas dos acrofases se superponen, entonces, haciendo una recogida de orina adicional de 48 horas y recalculando τ en base a las últimas tres estimaciones de la acrofase (las dos originales + la adicional) y si tau es $< 24,1$ horas con un intervalo de confianza del 95% que cruza las 24,0 horas, se considera que el paciente está reordenado a un día de 24 horas;

(iii) si $\tau \geq 24,1$ horas o el intervalo de confianza del 95% no cruza las 24,0 horas, entonces el paciente se vuelve a analizar con cuatro recogidas adicionales de orina de 48 horas programadas comenzando en 1 ciclo circadiano desde la primera recogida.

Será evidente que en los métodos de recogida y análisis de orina que pueden usarse en la puesta en práctica de los aspectos de esta invención, no es esencial usar todo el volumen de orina recogida durante cada intervalo de recogida.

5 El método de tratamiento de no 24 administrando internamente una cantidad eficaz de un agonista de melatonina, en particular, tasimelteón, no depende del método para diagnosticar o monitorizar a pacientes. En cambio, dicho método de tratamiento es útil en el tratamiento de pacientes con no 24 independientemente de cómo hayan sido diagnosticados. De manera similar, pueden usarse otros marcadores para predecir la acrofase de aMT6s o cortisol en orina.

10 Las personas no reordenadas, es decir, las personas con un ritmo circadiano que no sea de 24 horas, pueden presentar síntomas de no 24 con un período de sueño claramente no de 24 horas, de tal manera que el inicio de los tiempos de sueño y de vigilia, a menos que se interrumpen artificialmente, comienzan más tarde cada día. Otros pacientes pueden mostrar cambios menos graves en el período de sueño y un número significativo puede no mostrar cambios en el período de sueño. Dichos pacientes, particularmente aquellos que no muestran un cambio en el período de sueño, pueden diagnosticarse erróneamente como si tuvieran una tau normal si el diagnóstico se basa únicamente en los tiempos de sueño y vigilia. Algunos pacientes que muestran un cambio leve o nulo en el período de sueño pueden tener patrones cíclicos de uno o más de latencia del sueño, duración del sueño nocturno y siestas durante el día. Independientemente del problema del sueño, los pacientes con ritmos circadianos de no 24 horas pueden tener riesgo de otros trastornos relacionados con el circadiano, por ejemplo, trastornos metabólicos.

15 El reordenamiento de pacientes a los que se les ha diagnosticado que padecen un ritmo circadiano de no 24 horas, incluyendo el no 24, puede realizarse iniciando la administración interna de un agonista de melatonina como el tasimelteón o un metabolito activo de tasimelteón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en cualquier momento o el tratamiento puede iniciarse en o alrededor de un día en el que se predice que se producirá la acrofase de melatonina del paciente (en base, por ejemplo, a la acrofase de aMT6s en orina) aproximadamente de 3 a 4 horas, o aproximadamente 3,5 horas, por ejemplo, de 3,25 horas a 3,75 horas, antes de un tiempo de vigilia objetivo seleccionado para o por un paciente dado. El día "ideal" para el inicio del tratamiento puede definirse más explícitamente como el día en que la acrofase prevista del sujeto es tanto 1) más cercana a 3,5 horas antes del tiempo de vigilia objetivo como 2) anterior a ese momento. El último calificador hace más probable que no tenga lugar el inicio del tratamiento en una parte de avance de fase de la curva de respuesta a la fase.

20 Por ejemplo, el tratamiento de un paciente que tiene una hora objetivo de acostarse a las 10:00 p.m. y una hora objetivo a la hora de despertarse a las 7:00 a.m., el inicio del tratamiento puede ser en un día en que se predice que la acrofase urinaria de aMT6s se produce a las 3:30 a.m. Sin embargo, el tratamiento con tasimelteón puede iniciarse convenientemente en un día en el que se predice que la acrofase de melatonina, por ejemplo, usando la acrofase urinaria calculada de aMT6s, se encuentra entre aproximadamente 5,5 horas antes del tiempo de activación objetivo y 2,5 horas después del tiempo de activación objetivo. Sin pretender estar limitados a una teoría en particular, esta flexibilidad aparentemente se debe a los efectos inusualmente marcados de dicho ingrediente activo sobre el ritmo circadiano al inicio del tratamiento (por ejemplo, avance de fase de hasta 5 horas aproximadamente en el tratamiento inicial).

25 Si se emplea un marcador para los niveles circulantes de melatonina que no sean aMT6s urinario, por ejemplo, aMT6s en plasma, entonces los tiempos anteriores se ajustarán en consecuencia, pero sin embargo serán indirectamente indicativos de los niveles de aMT6s urinario.

30 En pacientes que padecen no 24, un día de calendario puede no estar asociado con una acrofase. Por ejemplo, si la tau de un sujeto es de 24,5 horas y la acrofase tiene lugar a las 23:45 (11:45 pm) el 28 de agosto, se pronostica que la próxima acrofase tendrá lugar a las 00:15 (12:15 am) el 30 de agosto.

35 Además de reordenar una tau de un paciente de no 24 a 24 horas, por ejemplo, <24,1 horas, un agonista de melatonina, en particular el tasimelteón, también puede aumentar el tiempo total de sueño por día y reducir el tiempo total de siesta por día.

40 El reordenamiento de un paciente puede determinarse mediante varios métodos, incluyendo mediante la determinación de la tau del paciente mediante las metodologías descritas anteriormente o unas diferentes. Además, o alternativamente, la percepción de un paciente o un trabajador de la salud de la mejora puede evaluarse como mediante el uso de un cuestionario. Dicha percepción podría utilizar, por ejemplo, la Impresión clínica global de cambio (CGI-C),

45 La CGI-C es una evaluación clasificada por trabajadores de la salud del cambio en el estado clínico global, definida como una sensación de bienestar y capacidad para funcionar en las actividades diarias. Ver, por ejemplo, Lehmann E., Pharmacopsychiatry 1984,17:71-75. Es una escala de calificación de 7 puntos por la cual los practicantes clínicos, los médicos u otros trabajadores de la salud califican la mejora de los síntomas de un paciente

con respecto al inicio del estudio. Está clasificado como: 1, muchísima mejora; 2, mucha mejora; 3, mínimamente mejor; 4, sin cambios; 5, mínimamente peor; 6, mucho peor; o 7, muchísimo peor.

5 El cuestionario puede administrarse antes o 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 puede volverse a administrar más tarde después del inicio del tratamiento, por ejemplo, Día 112 y/o Día 183.

10 Debido a la ciclicidad de no 24, la mejoría general de un paciente no debe evaluarse en un punto temporal/visita. En consecuencia, la puntuación media de CGI-C en las últimas dos evaluaciones programadas (por ejemplo, Día 112 y Día 183) puede usarse para evaluar la mejoría general del paciente.

15 Además de o como una alternativa a la medición de la tau de un paciente después de un período de tratamiento y/o utilizar la evaluación del paciente o del profesional de la salud, como el uso del CGI-C, también pueden usarse varios parámetros del sueño para evaluar la eficacia del tratamiento, es decir, el reordenamiento.

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

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

25 Los pacientes que padecen de no 24 pueden tener problemas para dormir debido a que su ciclo de sueño no está sincronizado con el reloj de 24 horas. Esto lleva a intervalos de mal sueño seguidos de intervalos de buen sueño. Por lo tanto, la gravedad de los síntomas asociados con no 24 se ilustra mejor cuando se aíslan las peores noches de sueño y los días con la mayor cantidad de siestas. Evaluar el 25% de las peores noches de sueño de un individuo sirve como una buena medida de cómo un individuo padece de esta enfermedad circadiana en relación con el tiempo total de sueño nocturno (nTST).

30 El método para calcular el LQ-nTST se describe a continuación. Para un individuo determinado, todos los valores no faltantes (deben incluir >70% de un ciclo circadiano para tanto los datos de referencia como aleatorios) del tiempo total de sueño nocturno se ordenan de menor a mayor. El primer 25% (valor máximo(número de registros que no faltan)/4) de los registros se marcan como pertenecientes al cuartil inferior del tiempo total de sueño nocturno. Se calcula la media de estos valores y este resultado se denota LQ-nTST.

35 Por ejemplo, suponemos que un sujeto tiene 21 registros de referencia nTST: 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.

40 Estos están ordenados por intervalo y se selecciona el primer 25% de los registros [(21/4) = 6]: 0,833, 1, 1, 1,083, 6,75 y 6,75.

45 Esos valores se promedian para obtener el LQ-nTST del sujeto: $(0,833 + 1 + 1 + 1,083 + 6,75 + 6,75)/6 = 2,91$.

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

50 Los pacientes que padecen de no 24 tienen una propensión a dormir durante el día como resultado de que su ciclo de sueño no está sincronizado con un reloj de 24 horas incluyendo siestas durante el día. Por el contrario, pueden tener muy poca o ninguna siesta cuando sus ritmos circadianos están alineados con el día de 24 horas. Para medir el efecto de este trastorno circadiano dinámico en la siesta diurna, se usará una evaluación sólida para medir lo peor de la siesta diurna, el 25% de los peores días, para este cálculo de manera similar a LQ-nTST.

55 El método para calcular el UQ-dTSD se describe a continuación. Para un individuo determinado, todos los valores no faltantes de la duración total de siestas durante el día se suman para un día determinado y luego estas sumas diarias se ordenan de mayor a menor (Nota: los días para los que un individuo informó que no hay siesta se registran como cero). El primer 25% (valor máximo(número de registros no faltantes)/4) de los registros se marcan como pertenecientes al cuartil superior de la duración total del sueño durante el día (dTSD). Se calcula la media de estos valores y este resultado se denota UQ-dTSD.

60 Por ejemplo, suponemos que un sujeto tiene 26 registros de referencia 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, 0, 1,083, 1,667, 1,083, 1,083, 1,083, 1,083 y 1,083,

65 Estos se ordenan por intervalo (de mayor a menor) y el primer 25% de los registros, es decir, valor máximo $(26/4) = 7$ registros identificados: 1,667, 1,083, 1,083, 1,083, 1,083, 1,083 y 1,083. 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 tiempo de sueño (MoST)

5 Los trastornos del ritmo circadiano, incluyendo no 24, se caracterizan por una desalineación de la cadencia de los ritmos circadianos con el ciclo luz-oscuridad de 24 horas y, por lo tanto, las actividades que realiza un individuo (por ejemplo, intentar dormir por la noche cuando los ritmos circadianos están indicando al cerebro que esté despierto). El punto medio de la cadencia del sueño se deriva de una combinación del sueño informado en los cuestionarios pre y post sueño. Puede calcularse para cada día el punto medio de la cadencia de sueño durante un período de 24 horas (ajustado para ser relativo desde -12 horas antes de acostarse hasta +12 horas después de acostarse). El primer paso para calcular el punto medio es calcular el punto medio y el peso, por ejemplo, la duración, para cada episodio de sueño. El tiempo de sueño de 24 horas total es la suma de todos los episodios de sueño en este período de 24 horas. A cada uno de los episodios de sueño del individuo se le asigna luego un peso relativo a la fracción de 24 horas de sueño que contiene.

15 Un algoritmo MoST útil puede resumirse de la siguiente manera:

1. calcular el punto medio y el peso, es decir, la duración, para cada episodio de sueño en un período de 24 horas;
2. asignar un peso a cada episodio de sueño;
3. determinar la media de los episodios de sueño ponderados; y
4. Corregir la media de los episodios de sueño ponderados para la hora de acostarse objetivo.

Más específicamente, dicho algoritmo útil puede definirse adicionalmente de la siguiente manera: el punto medio para cada episodio de sueño en un período de 24 horas se calcula de la siguiente manera:

$$25 \text{ Hora de inicio del sueño} + [(\text{Hora de finalización del sueño} - \text{Hora de inicio del sueño}) / 2] - 24;$$

el peso de cada episodio de sueño es igual a la duración del sueño (según lo percibido o medido objetivamente); el valor ponderado de cada episodio de sueño se calcula de la siguiente manera:

$$30 \text{ punto medio} * (\text{peso} / \text{TST})$$

donde TST es la suma de todas las duraciones de sueño en el período de 24 horas; la media de los episodios de sueño ponderados es la suma de los valores ponderados de todos los episodios de sueño divididos por el número de episodios de sueño; y la corrección para la hora de acostarse objetivo se calcula de la siguiente manera:

$$40 \text{ } 24 - \text{hora de acostarse objetivo} + \text{media de episodios de sueño ponderados.}$$

Por ejemplo, suponiendo que un individuo con un objetivo de acostarse a las 10:30 p.m. se durmiera a las 10:30 p.m. y se despertara a las 6:30 a.m. (con un tiempo de sueño total auto-informado de 5 horas). Suponiendo, también, que él/ella echó una siesta a las 8:05 PM que duró 2 horas y 5 minutos. El punto medio de la cadencia de sueño (MoST) para ese día sería 1,959559 (con respecto a la hora de acostarse objetivo), calculado de la siguiente manera.

Punto medio del sueño nocturno:

$$50 \begin{aligned} \text{Hora de inicio del sueño} &= \text{Objetivo Hora de acostarse} = \text{BObjetivo} = 10:30 \text{ PM} = 22.5 \\ \text{Hora de finalización del sueño} &= \text{Hora de levantarse} = 6:30 \text{ AM} = 6.5 \\ \text{Hora de finalización del sueño (ajustada para una periodicidad de 24 horas)} &= 24 + 6,5 = 30,5 \\ \text{Punto medio del sueño nocturno} &= [(30,5 - 22,5) / 2] \text{ módulo } 24 = 2,5 \text{ (relativo a la medianoche)} \\ \text{peso} &= n\text{TST} = 5 \text{ horas} = 5,0 \end{aligned}$$

Punto medio de la siesta:

$$55 \begin{aligned} \text{Hora de inicio del sueño} &= \text{Inicio de la Siesta} = 08:05 \text{ PM} = 20.08333 \\ \text{Duración de la Siesta} &= 02\text{h}05\text{m} = 2.083333 \\ \text{Hora de finalización del sueño} &= \text{Final de la Siesta} = \text{Inicio de la Siesta} + \text{Duración de la Siesta} = 20.08333 + 2.083333 = 22.16667 \text{ (10:10 PM)} \end{aligned}$$

$$60 \text{ Punto medio de la Siesta} = \text{Inicio de la Siesta} + (\text{Final de la Siesta} - \text{Inicio de la Siesta}) / 2 = 20.08333 + [(22.16667 - 20.08333) / 2] - 24 = -2.875 \text{ (relativo a la medianoche)}$$

$$65 \text{ peso} = \text{Duración de la Siesta} = 2.083333$$

Ponderación de los episodios de sueño

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

5 Sueño nocturno ponderado = medio* (peso/TST) = 2.5*(5/7.083333) = 1.7647059

Sueño de siesta ponderado = medio*(peso/TST) = -2.875*(2.083333/7.083333) = -0.8455882

Media de episodios de sueño ponderados

10 Media de (1.7647059, -0.8455882) = 0.4595588

Corrección para la hora de acostarse objetivo

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

MoST = 0.4595588 + 1.5 = 1.959559 (en relación con la hora de acostarse objetivo).

20 En circunstancias ideales en las que un individuo duerme a la hora deseada durante 7-8 horas y no echa siestas durante el día, el MoST estará alrededor de 3,5-4,0. En el ejemplo hipotético anterior, este individuo tuvo una siesta al final de la tarde o de la noche, lo que lleva el punto medio por debajo de este intervalo deseado a 1,96. Alternativamente, si un paciente echa más siestas por la mañana, esto podría llevar a un número mayor. Si la ilustración se cambiara de tal manera que el paciente hipotético durmiera de 10:30 p.m. a 6:30 a.m. sin siestas, entonces el MoST del paciente sería 4,0. Este algoritmo tiene en cuenta dinámicamente la información tanto del sueño nocturno como de la siesta diurna. Adicionalmente, como los episodios de sueño ponderados se dividen por el número total de episodios de sueño en el plazo de un período de 24 horas, el punto medio derivado de la cadencia de sueño se empujará a 0 (y lejos del valor óptimo de 3,5-4,0) a medida que el sueño de un individuo se fragmenta. Una mejora en MoST se define como un aumento en la escala MoST.

30 Puede formarse 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 realización ilustrativa, cada evaluación en la escala se puntúa como 1 o 0, dependiendo de si se alcanza o no el umbral especificado previamente, como se define en la tabla siguiente. La puntuación de cada evaluación se suma con un intervalo de 0-4. Las personas con una puntuación de N24CRS de >3 se clasifican como que respondieron al tratamiento.

Escala de respuesta clínica de no 24

Evaluación	Umbral de respuesta
LQ-nTST	aumento de >30, >40 o >45 minutos en duración de sueño nocturno medio
UQ-dTSD	disminución de >30, >40 o >45 minutos en duración de sueño diurno medio
MoST	aumento de >20, >25 o >30 minutos
CGI-C	<1 o <2 desde el valor de referencia

50 o cualquier combinación o permutación de los mismos. Los aumentos y disminuciones en la duración, y otras puntuaciones en el N24CRS, pueden determinarse comparando el valor de referencia, que puede ser una media de dos o más evaluaciones, con el postratamiento, que puede ser una media de dos o más evaluaciones postratamiento. Por ejemplo, la puntuación CGI-C de <=1 (o <=2) puede ser una comparación de la puntuación de referencia, que puede ser un único punto de datos o una media de dos (o más) puntuaciones de evaluaciones tomadas antes o brevemente después del inicio del tratamiento, a un único punto de datos o a una media de dos (o más) puntuaciones de las evaluaciones posteriores al tratamiento.

55 En una realización ilustrativa, la mejora, 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.

60 En dicha realización, la tau puede medirse usando cualquier metodología incluyendo a aMT6 en orina, cortisol, melatonina en sangre o saliva, etc., sustancialmente como se ha descrito anteriormente.

65 Una puntuación de >= 2 también puede indicar una mejora, es decir, la respuesta del paciente al

tratamiento.

Los datos requeridos para calcular parámetros como LQ-nTST, UQ-dTSD y MoST, pueden cuantificarse objetivamente en estudios del sueño o, más prácticamente, pueden recopilarse mediante cuestionarios de pacientes que solicitan a los pacientes que se autoevalúen, por ejemplo, durmió el paciente, a qué hora se fue a la cama, cuánto tiempo tardó en conciliar el sueño. En ciertos estudios clínicos, se requerirá a los sujetos que llamen a un Sistema de respuesta de voz interactiva (IVRS) dos veces al día comenzando el día después de que se hayan completado todas las evaluaciones de detección y continuar a través de 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 por la mañana no más tarde de 1 hora después del despertar programado para informar de los parámetros de sueño durante la noche (PSQ) y de nuevo a la tarde no más tarde de 15 minutos después de la hora de dosificación diaria del sujeto para informar de la extensión y la duración de cualquier episodio de sueño durante el día (PreSQ). El IVRS devolverá automáticamente la llamada a cualquier sujeto que no pueda realizar las llamadas requeridas dentro del plazo asignado. Un experto en la técnica puede transferir fácilmente estas metodologías al entorno del tratamiento.

Se apreciará, por supuesto, que pueden usarse otras metodologías para determinar la mejora después del inicio del tratamiento o que pueden emplearse variaciones en las metodologías descritas anteriormente, por ejemplo, utilizando otros métodos de determinación de tau y/o midiendo diferentes o adicionales parámetros de sueño

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

1. Respuesta combinada de sueño/vigilia (\geq aumento de 90 minutos en LQ-nTST más una disminución de 90 minutos en UQ-dTSD);
2. Reordenamiento de la secreción de cortisol;
3. Reordenamiento + aumento de 45 minutos en LQ-nTST;
4. Reordenamiento + disminución de 45 minutos en UQ-dTSD;
5. Reordenamiento + \geq 30 minutos de aumento en MoST;
6. Reordenamiento + una puntuación de mucho mejor o mejor en la escala CGI-C;
7. Aumento de LQ-nTST;
8. Disminución de UQ-dTSD;
9. Mejora en MoST;
10. Mejora en CGI-C;
11. N24CRS = 4;
12. Respuesta combinada de sueño/vigilia (\geq aumento de 45 minutos en LQ-nTST más una disminución de 45 minutos en UQ-dTSD).

Al llevar a cabo estos métodos de la divulgación, puede usarse la media de múltiples evaluaciones previas y posteriores al tratamiento para suavizar la variabilidad de prueba a prueba y/o día a día. Por ejemplo, un MoST de referencia puede compararse con la media de dos MoST de inicio después del tratamiento; en este caso, preferiblemente, la diferencia entre los dos MoST posteriores al tratamiento es inferior a 2 horas. Si la diferencia es mayor de aproximadamente 2 horas, se pueden llevar a cabo una o más evaluaciones MoST adicionales.

Si se muestra eficacia, es decir, si se determina que un paciente ha logrado o se está moviendo en la dirección de un ritmo circadiano normal (es decir, 24 horas o hasta 24,1 horas), entonces el tratamiento puede continuar. Si no se demuestra la eficacia, entonces un médico u otro profesional de la salud puede desear suspender el tratamiento o cambiar la dosis del agonista de melatonina, o alterar de otro modo el método de tratamiento.

Las metodologías de evaluación de la respuesta descritas anteriormente también pueden utilizarse con propósitos de diagnóstico. Entonces, por ejemplo, un MoST de menos de aproximadamente 3,5, o menos de aproximadamente 3,0, o menos de aproximadamente 2,5 puede ser una indicación de que el paciente padece de un ritmo circadiano de funcionamiento libre. Dicho diagnóstico puede emplear uno o más de los parámetros descritos anteriormente opcionalmente con otros marcadores de diagnóstico que también se están evaluando. Por ejemplo, la puntuación de MoST del paciente en combinación con una determinación de tau también podría ser o ser parte de un diagnóstico útil para el ritmo circadiano de funcionamiento libre.

Por tanto, en un método de tratamiento que comprende un aspecto de esta divulgación, un paciente que se presenta a un médico u otro profesional de la salud con síntomas de un trastorno del sueño, por ejemplo, dificultad para dormir por la noche, siestas frecuentes durante el día, se diagnostica por primera vez mediante la evaluación del MoST del paciente, con o sin otras evaluaciones de diagnóstico. Dicho paciente que tiene un nivel bajo, por ejemplo menos de 3.5 MoST, se trata con un agonista de melatonina, por ejemplo, tasimelteón.

En los ensayos clínicos de fase III, es decir, los estudios de seguridad y eficacia en humanos, (estudio SET), se demostró que el tasimelteón es útil para reordenar a pacientes con no 24 a un ritmo circadiano de 24 horas. Específicamente, a los pacientes se les administraron 20 mg de tasimelteón por día durante por lo menos 12 semanas antes de volver a estimar la tau. Los pacientes fueron seleccionados para aleatorización o etiqueta abierta

en base a estimaciones de tau de referencia. El fármaco se administró aproximadamente 1 hora antes del tiempo de sueño objetivo, según lo determinado por los pacientes en base a un período de sueño nocturno de 9 horas.

El estudio SET fue un estudio aleatorizado, doble enmascarado, controlado con placebo de 84 pacientes en pacientes con no 24. Los criterios de valoración primarios para este estudio fueron el reordenamiento del ritmo de melatonina (aMT6s) al reloj de 24 horas y la respuesta clínica medida por el reordenamiento más una puntuación mayor o igual a 3 en el N24CRS siguiente:

Escala de respuesta clínica de no 24:

Evaluación	Umbral de respuesta
LQ-nTST	aumento de ≥ 45 minutos en duración de sueño nocturno medio
UQ-dTSD	disminución de ≥ 45 minutos en duración de sueño diurno medio
MoST	aumento de >20 , >25 o >30 minutos y una desviación estándar de ≤ 2 horas durante fase de doble enmascaramiento
GCI-C	≤ 2.0 desde la media del Día 112 y el Día 183 en comparación con el valor de referencia

Un segundo estudio (Estudio RESET) fue un estudio de retirada aleatorizado de 20 pacientes diseñado para demostrar el efecto de mantenimiento de 20 mg/día de tasimelteón en el tratamiento de personas ciegas con no 24. Los pacientes fueron tratados con tasimelteón durante por lo menos doce semanas durante una fase de preinclusión abierta durante el estudio SET. Los pacientes que respondieron al tratamiento con tasimelteón durante la fase preinclusión fueron luego aleatorizados para recibir placebo o tasimelteón (20 mg/día) durante 2 meses.

Los resultados relacionados con el objetivo primario del estudio SET se resumen en la Tabla 1A.

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

	Tasimelteón(%)	Placebo(%)	valor de p
Reordenamiento (MT6s)	20.0	2.6	0.0171
Respuesta Clínica (Reordenamiento ¹ +N24CRS ≥ 3)	23.7	0.0	0.0028
Respuesta Clínica a (Reordenamiento 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 reordenamiento de la parte aleatorizada del estudio SET y/o la parte de detección del estudio RESET 2) Análisis de sensibilidad			

El estudio SET también evaluó una serie de criterios de valoración secundarios, incluyendo el reordenamiento del ritmo de cortisol y una amplia gama de parámetros clínicos de sueño y vigilia. Estos parámetros incluyeron la mejora en el sueño nocturno total en el 25% peor de las noches (LQ-nTST), la disminución de la duración total del sueño durante el día en el 25% peor de los días (UQ-dTSD) y el punto medio del tiempo de sueño (MoST) que se deriva de una combinación del sueño informado tanto durante la noche como durante el día. CGI-C es una escala de calificación de siete puntos de funcionamiento global con puntuaciones más bajas que indican mejoras más grandes.

Tabla 1B. Estudio SET-Resultados de criterios de valoración secundarios

	Tasimelteón	Placebo	valor de p
Reordenamiento (cortisol)%	17.5	2.6	0.0313
N24CRS (minutos medios de LS)	1.77	0.67	0.0004
CGI-C ¹ (minutos medios de LS)	2.6	3.4	0.0093
LQ-nTST y UQ-dTSD \geq 90min ² (%)	23.8	4.5	0.0767
LQ-nTST y UQ-dTSD \geq 45min ³ (%)	31.6	8.8	0.0177
LQ-nTST (minutos medios de LS)	57.0	16.8	0.0055
UQ-dTSD ¹ (minutos medios de LS)	-46.2	-18.0	0.0050
MoST (minutos medios de LS)	34.8	14.4	0.0123
NOTAS 1) Para CGI-C y UQ-dTSD, los números más pequeños indican una mejora. 2) Para este criterio de valoración, solo se incluyeron los sujetos con problemas significativos de sueño y siesta al inicio del estudio. 3) Análisis de sensibilidad			

El porcentaje de pacientes reordenados fue mayor entre los pacientes con fármacos durante dos ciclos circadianos completos. También fue mayor entre los pacientes que no tomaron un betabloqueante y menor entre los pacientes con tau muy larga, por ejemplo, tau \geq 24,7. Entre los pacientes con fármacos durante por lo menos dos ciclos circadianos, no con betabloqueantes, y tau $<$ 24,7 horas, el porcentaje de pacientes reordenados fue de aproximadamente el 85%.

Los resultados del estudio SET representan los datos iniciales del programa de desarrollo de fase III para no 24 del tasimelteón III y demuestran los múltiples beneficios de esta novedosa terapia en el tratamiento de pacientes que padecen este raro trastorno del ritmo circadiano. En el estudio SET, se demostró que el tasimelteón es seguro y bien tolerado.

El criterio de valoración primario del estudio RESET fue el mantenimiento del efecto medido por el reordenamiento del ritmo de melatonina (aMT6s). Los resultados relacionados con el criterio de valoración primario del estudio RESET se resumen en la Tabla 2A.

Tabla 2A. Estudio RESET - Resultados del criterio de valoración primario:

	Tasimelteón	Placebo	valor de p
Mantenimiento de reordenamiento (aMT6s)%	90.0	20.0	0.0026

El estudio RESET también evaluó varios criterios de valoración secundarios, incluyendo el mantenimiento del reordenamiento del ritmo de cortisol y una gama de parámetros de sueño y vigilia que incluyen LQ-nTST (sueño nocturno total en el 25% peor de las noches), UQ-dTSD (duración total del sueño durante el día en el 25% peor de los días) y MoST (punto medio del tiempo de sueño del sueño nocturno y diurno). Los resultados relacionados con 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:

	Tasimelteón	Placebo	Diferencia	valor de p
Mantenimiento de reordenamiento (cortisol)%	80.0	20.0	60.0	0.0118
LQ-nTST (minutos medios de LS) ¹	-6.6	-73.8	67.2	0.0233
UQ-dTSD (minutos medios de LS) ²	-9.6	49.8	-59.4	0.0266
MoST (minutos medios de LS) ¹	19.8	-16.2	36.0	0.0108
NOTAS 1) Mayor número indica mejora 2) Número menor indica mejora				

Desde la fase de preinclusión del estudio, la tasa de reordenamiento entre los pacientes tratados con tasimelteón varió del 50% al 85% en base a las características individuales del paciente. En un análisis de tiempo

hasta la recaída (disminución de 45 minutos del sueño nocturno medio semanal), los pacientes tratados con placebo recayeron en números más altos y en un momento anterior que los pacientes tratados con tasimelteón (P = 0,0907).

5 El estudio RESET demuestra la eficacia del tratamiento crónico con tasimelteón en no 24 y respalda aún más los resultados del estudio SET, que estableció la capacidad del tasimelteón para reordenar el reloj corporal maestro y mejorar significativamente los síntomas clínicos de no 24.

10 Para el mantenimiento de un ritmo circadiano reordenado, es decir, un tratamiento crónico, los regímenes de tratamiento descritos en la presente pueden continuarse diariamente indefinidamente. Así, por ejemplo, tasimelteón puede administrarse por vía oral, por ejemplo, a una dosis de 20 mg/día, por ejemplo, de aproximadamente 1/2 a aproximadamente 1 hora antes de acostarse.

15 Los resultados del estudio clínico también muestran una fuerte correlación entre la melatonina endógena y la eficacia del tasimelteón en pacientes con un ritmo circadiano de 24 horas. La siguiente tabla (Tabla 3A) compara los niveles máximos de aMT6s en los 24 pacientes reordenados y 23 no reordenados.

TABLA 3A

	aMT6s máximo (ng/h) Pacientes reordenados	aMT6s máximo (ng/h) Pacientes no reordenados
20	291.05	261.68
	302.40	334.34
25	350.92	409.12
	362.07	472.99
	510.60	514.14
30	786.85	552.77
	811.80	552.90
	958.89	581.95
35	1102.76	810.43
	1205.45	846.55
	1329.08	862.91
40	1442.48	1155.66
	1502.80	1284.35
	2106.44	1295.37
45	2211.81	1397.71
	2226.06	1444.94
	2287.07	1451.43
50	2566.27	1622.23
	2706.67	1637.45
	2801.31	1719.94
55	2891.17	1749.32
	3391.00	2329.65
	3867.45	2671.17
60	5547.22	

65 La tasa de excreción media de aMT6s en la orina, según se determina usando la metodología descrita anteriormente, fue de 1814,98 ng/h en sujetos que fueron reordenados en respuesta a la terapia con tasimelteón y 1128,65 ng/h en sujetos que no fueron reordenados en respuesta a la terapia con tasimelteón. Once de trece

pacientes con una tasa de excreción basal de aMT6s >2000 ng/h respondieron a la terapia. Ver Tabla 3B.

Tabla 3B

aMT6s máximo (ng/h)	Todos	>1500	≥1500	<2000	≥2000
Total	47	29	18	34	13
Reordenados	24 (51%)	12 (41%)	12 (67%)	13 (38%)	11 (85%)
No reordenados	23 (49%)	17 (59%)	6 (33%)	21 (62%)	2 (15%)

Los datos de estos estudios actualmente disponibles también indican que la terapia con betabloqueantes está indirectamente relacionada con la eficacia de tasimelteón, es decir, los pacientes que reciben terapia con betabloqueantes tenían menos probabilidades de reordenarse que los pacientes que no lo estaban.

TABLA 4

Tomando Betabloqueantes	Estado	
	Reordenado	No reordenado
No	24	19
Sí	0	4

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

TABLA 5

Sitio N°	Sujeto N°	Tau (aMT6s)	CI Bajo	CI Alto	Duración del Ciclo (Días)	Tau (cortisol)	CI Bajo	CI Alto	Duración del Ciclo (Días)	Valor de P
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 estudios clínicos también muestran que los inhibidores de CYP1A2 y el tabaquismo afectan a la exposición del paciente al medicamento.

5 La fluvoxamina es un fuerte inhibidor de CYP1A2. La AUC_{0-inf} para el tasimelteón aumentó aproximadamente 7 veces, y la C_{max} aumentó aproximadamente 2 veces tras la coadministración de fluvoxamina y tasimelteón, en comparación con tasimelteón administrado solo.

10 La Tabla 6 a continuación muestra el efecto de la coadministración de tasimelteón y fluvoxamina sobre la farmacocinética de tasimelteón. Veinticuatro sujetos sanos, hombres o mujeres, entre las edades de 18 y 55 años (inclusive) que no eran fumadores con un índice de masa corporal (IMC) de ≥ 18 y < 35 kg/m² participaron en este estudio de secuencia única abierto realizado en un sitio. El día 1, a los sujetos se les administraron 5,667 mg de tasimelteón. En los días 2-7, a los sujetos se les administraron 50 mg de fluvoxamina. El día 8, a los sujetos se les coadministraron 5,667 mg de tasimelteón y 50 mg de fluvoxamina.

TABLA 6

Analito	Día	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	AUC (inf) (h×ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min)
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
Proporción Geométrica Media (%)*		232.74	N/A	653.36	211.82	15.31
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
Proporción Geométrica Media (%)*		92.74	N/A	274.81	241.02	N/A
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	
Proporción Geométrica Media (%)*		69.31	N/A	125.05	349.81	N/A
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
Proporción Geométrica Media (%)*		64.94	N/A	122.56	328.02	N/A
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
Proporción Geométrica Media (%)*		68.71	N/A	126.03	248.35	N/A
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
Proporción Geométrica Media (%)*		264.58	N/A	944.73	243.34	N/A

La FIG. 5 muestra un diagrama de una ruta metabólica del tasimelteón. CYP1A2 y CYP3A4 son las principales isoenzimas involucradas en el metabolismo del tasimelteón. CYP1A1, CYP2D6, CYP2C19 y CYP2C9 también están implicados en el metabolismo del tasimelteón.

55 Se ha descubierto que los inhibidores de CYP3A4 aumentan la exposición al tasimelteón. Por ejemplo, cuando se administró una dosis individual de 20 mg de tasimelteón al quinto día de la administración de 400 mg de ketoconazol, la exposición al tasimelteón aumentó aproximadamente un 54% en comparación con la administración de tasimelteón solo. Por lo tanto, en los casos en los que a un individuo se le coadministra un inhibidor de CYP3A4, la dosis de tasimelteón administrada puede ser menor que si se administra solo o en ausencia de un inhibidor de CYP3A4.

60 Por el contrario, se ha descubierto que los inductores de CYP3A4 reducen la exposición al tasimelteón. Por ejemplo, cuando se administró una dosis individual de 20 mg de tasimelteón después de 11 días de la administración de 600 mg de rifampin, la exposición media de tasimelteón se redujo en aproximadamente un 89%. Por lo tanto, en

los casos en los que a un individuo se le coadministra un inductor de CYP3A4, la dosis de tasimelteón administrada puede ser mayor que si se administra solo o en ausencia de un inductor de CYP3A4.

Las FIGS. 6-11 muestran gráficas del efecto de la coadministración de tasimelteón y fluvoxamina en la concentración de, respectivamente, tasimelteón, el metabolito M9, el metabolito M11, el metabolito M12, el metabolito M13 y el metabolito M14. Como puede verse en las FIGS. 6-11, el aumento en la concentración atribuible a la coadministración de fluvoxamina fue más pronunciado con respecto al tasimelteón y sus metabolitos primarios (M12, M13, M14) que sus metabolitos secundarios (M9, M11).

La Tabla 7 a continuación muestra el efecto del tabaquismo sobre la concentración de tasimelteón y varios de sus metabolitos. Los fumadores se definieron como aquellos que fuman 10 o más cigarrillos por día. Los no fumadores se definieron como aquellos que no fuman cigarrillos por día.

TABLA 7

Analito	Grupo	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	AUC (inf) (h×ng/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/min)	V _z /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
Proporción Geométrica Media (%)*		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
Proporción Geométrica Media (%)*		115.53	N/A	84.87	73.31	N/A	N/A
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	N/A
Proporción Geométrica Media (%)*		99.49	N/A	97.31	77.51	N/A	N/A
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
Proporción Geométrica Media (%)*		77.18	N/A	74.36	85.40	N/A	N/A
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
Proporción Geométrica Media (%)*		84.50	N/A	81.84	94.13	N/A	N/A
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
Proporción Geométrica Media (%)*		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
Proporción Geométrica Media (%)*		131.27	N/A	129.43	89.16	N/A	N/A

5 Las FIGS. 12-17 muestran gráficas del efecto del tabaquismo sobre la concentración de, respectivamente, tasimelteón, el metabolito M9, el metabolito M11, el metabolito M12, el metabolito M13 y el metabolito M14.

10 Los aspectos relacionados de esta invención incluyen sistemas basados en ordenador que comprenden medios para recibir datos relativos a la información de salud relacionada con el tratamiento, opcionalmente almacenar tal información de manera transitoria o indefinida, y transmitir directa o indirectamente dicha información a dicho profesional de la salud o paciente. Dicha información de la salud puede incluir si un paciente está recibiendo o no, es decir, si está siendo tratado con un inhibidor de CYP1A2, información relacionada con los niveles endógenos de melatonina de un paciente, información relacionada con los niveles endógenos de cortisol de un paciente, información relacionada con la tau de un paciente, información referente a si un paciente está recibiendo o no, es decir, está siendo tratado con un betabloqueante, información referente a si el paciente es fumador o no.

15 Por consiguiente, se proporcionan sistemas y métodos implementados por ordenador que usan los métodos descritos en la presente.

20 Por ejemplo, con esta invención está relacionado un método que comprende examinar muestras de pruebas de pacientes para determinar los niveles de melatonina, recopilar los datos y proporcionar los datos a un paciente, un proveedor de atención médica o un administrador de atención médica para llegar a una conclusión en base a una revisión o análisis de los datos. En una realización, la conclusión se proporciona a un paciente, un proveedor de atención médica o un administrador de atención médica e incluye la transmisión de los datos a través de una red.

25 La información sobre el nivel de melatonina y el ritmo circadiano u otra información específica del paciente, como se menciona anteriormente y se describe en la presente, puede almacenarse en una forma legible por ordenador. Dicha información también puede incluir, por ejemplo, uno o más de si un paciente está siendo tratado con un inhibidor de CYP1A2 o no, información relacionada con los niveles endógenos de melatonina de un paciente, información relacionada con los niveles endógenos de cortisol de un paciente, información relacionada con la tau de un paciente, información referente a si un paciente está recibiendo o no, es decir, si está siendo tratado con un betabloqueante, información referente a si el paciente es o no fumador. Dicho sistema informático comprende típicamente subsistemas importantes como un procesador central, un memoria del sistema (típicamente RAM), un controlador de entrada/salida (I/O), un dispositivo externo, como una pantalla de visualización a través de un adaptador de pantalla, puertos serie, un teclado, una unidad de disco fijo a través de una interfaz de almacenamiento y, opcionalmente, una unidad de disco operativa para recibir un disquete, un CD o DVD, o cualquier otro medio de almacenamiento de datos. Pueden conectarse muchos otros dispositivos, como una interfaz de red abierta o cerrada.

40 El sistema informático puede estar conectado a una red, que comprende una pluralidad de dispositivos informáticos vinculados a través de un enlace de datos, como un cable, línea telefónica, línea RDSI, red inalámbrica, fibra óptica u otro medio de transmisión de señales adecuado, por lo que por lo menos un dispositivo de red (por ejemplo, ordenador, matriz de discos, etc.) comprende un patrón de dominios magnéticos (por ejemplo, disco magnético) y/o dominios de carga (por ejemplo, una matriz de celdas DRAM) que componen un patrón de bits que codifica datos adquiridos de un ensayo de la invención.

50 El sistema informático puede comprender un código para interpretar los resultados de los análisis de tau como se describe en la presente. Por tanto, en una realización ejemplar, la determinación de los niveles máximos de melatonina (o sustitutos) y de los resultados de tau se proporcionan a un ordenador donde un procesador central ejecuta un programa informático para determinar, por ejemplo, el inicio óptimo de los tiempos de tratamiento, la probabilidad de respuesta al tratamiento.

55 También está relacionado con esta invención el uso de un sistema informático, como el descrito anteriormente, que comprende: (1) un ordenador que incluye un procesador informático; (2) un patrón de bits almacenado que codifica los resultados obtenidos por los análisis de melatonina de la invención, que pueden almacenarse en el ordenador; (3) y, opcionalmente, (4) un programa para determinar la probabilidad de una respuesta terapéutica.

60 Un sistema basado en ordenador para su uso en los métodos descritos en la presente generalmente incluye por lo menos un procesador de ordenador (por ejemplo, donde el método se lleva a cabo en su totalidad en un solo sitio) o por lo menos dos procesadores de ordenador en red (por ejemplo, donde los datos se introducen por un usuario (también denominado en la presente "cliente") y transmitirlos a un sitio remoto a un segundo procesador de ordenador para análisis, donde el primer y el segundo procesador de ordenador están conectados por una red, por ejemplo, a través de una intranet o internet). El sistema también puede incluir un componente(s) de usuario para la entrada; y un componente(s) de revisión para la revisión de datos, informes generados e intervención manual. Los

65

componentes adicionales del sistema pueden incluir un componente(s) del servidor; y una base(s) de datos para almacenar datos (por ejemplo, como en una base de datos de elementos de informe, por ejemplo, elementos de informe interpretativos, o una base de datos relacional (RDB) que puede incluir la introducción de datos por parte del usuario y la salida de datos. Los procesadores de ordenador pueden ser procesadores que se encuentran típicamente en ordenadores personales de escritorio (por ejemplo, IBM, Dell, Macintosh), ordenadores portátiles, mainframes, miniordenadores u otros dispositivos informáticos.

Los informes ilustrativos que pueden mostrarse o proyectarse, o imprimirse, se proporcionan en las Figuras 1, 2, 3 y 4.

Puede seleccionarse una arquitectura de cliente/servidor en red como se desee, y puede ser, por ejemplo, un modelo clásico de servidor de cliente de dos o tres niveles. Un sistema de gestión de bases de datos relacionales (RDMS), o como parte de un componente del servidor de aplicaciones o como un componente separado (máquina RDB) proporciona la interfaz a la base de datos. En un ejemplo, la arquitectura se proporciona como una arquitectura cliente/servidor centrada en la base de datos, en la que la aplicación cliente generalmente solicita servicios del servidor de aplicaciones que realiza solicitudes a la base de datos (o al servidor de la base de datos) para llenar el informe con los varios elementos del informe según sea necesario, en particular los elementos del informe interpretativo, especialmente el texto de interpretación y las alertas. Los servidores (por ejemplo, como parte de la máquina del servidor de aplicaciones o una máquina de base de datos relacional/RDB separada) responden a las solicitudes del cliente.

Los componentes del cliente de entrada pueden ser ordenadores personales completos e independientes que ofrecen una gama completa de potencia y características para ejecutar aplicaciones. El componente del cliente habitualmente opera bajo cualquier sistema operativo deseado e incluye un elemento de comunicación (por ejemplo, un módem u otro hardware para conectarse a una red), uno o más dispositivos de entrada (por ejemplo, un teclado, ratón, teclado numérico u otro dispositivo usado para transferir información o comandos), un elemento de almacenamiento (por ejemplo, un disco duro u otro medio de almacenamiento legible por ordenador, grabable por ordenador) y un elemento de pantalla (por ejemplo, un monitor, televisor, LCD, LED u otro dispositivo de pantalla que transmite información al usuario). El usuario introduce comandos de entrada en el procesador del ordenador a través de un dispositivo de entrada. En general, la interfaz de usuario es una interfaz gráfica de usuario (GUI) escrita para aplicaciones de navegador web.

Los componentes del servidor pueden ser un ordenador personal, un miniordenador o un mainframe y ofrecen administración de datos, intercambio de información entre clientes, administración de red y seguridad. La aplicación y cualquier base de datos usada pueden estar en el mismo servidor o en servidores diferentes.

Se contemplan otras disposiciones informáticas para el cliente y los servidores, incluyendo el procesamiento en una sola máquina, como un mainframe, un grupo de máquinas u otra configuración adecuada. En general, las máquinas cliente y servidor trabajan juntas para lograr el procesamiento de la presente invención.

Cuando se usan, las bases de datos habitualmente están conectadas al componente del servidor de bases de datos y pueden ser cualquier dispositivo que contenga datos. Por ejemplo, la base de datos puede ser cualquier dispositivo de almacenamiento magnético u óptico para un ordenador (por ejemplo, CDROM, disco duro interno, unidad de cinta). La base de datos puede estar localizada remotamente al componente del servidor (con acceso a través de una red, módem) o localmente al componente del servidor.

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

Pueden usarse estaciones de trabajo adicionales equipadas con ordenadores e impresoras en el punto de servicio para introducir datos y, en algunas realizaciones, generar informes apropiados, si se desea. Los ordenadores pueden tener un acceso directo (por ejemplo, en el escritorio) para iniciar la aplicación para facilitar el inicio de la introducción de datos, transmisión, análisis, recepción de informes, como se desee.

La presente divulgación también contempla un medio de almacenamiento legible por ordenador (por ejemplo, CD-ROM, llave de memoria, tarjeta de memoria flash, disquete, etc.) que tiene almacenado en el mismo un programa que, cuando se ejecuta en un entorno informático, proporciona implementación de algoritmos para llevar a cabo todos o una parte de los resultados de una evaluación de probabilidad de respuesta como se describe en la presente. Cuando el medio legible por ordenador contiene un programa completo para llevar a cabo los métodos descritos en la presente, el programa incluye instrucciones del programa para recopilar, analizar y generar resultados, y generalmente incluye dispositivos de código legibles por ordenador para interactuar con un usuario

como se describe en la presente, procesando esos datos junto con información analítica y generando medios impresos o electrónicos únicos para ese usuario.

5 Cuando el medio de almacenamiento proporciona un programa que proporciona la implementación de una parte de los métodos descritos en la presente (por ejemplo, el aspecto del lado del usuario de los métodos (por ejemplo, introducción de datos, capacidades de recepción de informes, etc.)), el programa proporciona la transmisión de introducción de datos por parte del usuario (por ejemplo, a través de Internet, a través de una intranet) a un entorno informático en un sitio remoto. El procesamiento o finalización 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 finalizar cualquier intervención manual necesaria, para proporcionar un informe completo, el informe completo se transmite de vuelta al usuario como un documento electrónico o documento impreso (por ejemplo, un informe de fax o papel enviado). El medio de almacenamiento que contiene un programa de acuerdo con la invención puede empaquetarse con instrucciones (por ejemplo, para la instalación, uso del programa) registradas en un sustrato adecuado o una dirección web donde se pueden obtener dichas instrucciones. El medio de almacenamiento legible por ordenador también puede proporcionarse en combinación con uno o más reactivos para llevar a cabo la evaluación de la probabilidad de respuesta.

20 También están relacionados con esta invención los métodos para generar un informe basado en los análisis de los niveles de melatonina en un paciente que padece de no 24. En general, dicho método puede comprender los pasos de determinar información indicativa de los niveles de melatonina endógena, en una muestra biológica; y crear un informe que resuma dicha información, como informando si un paciente está siendo tratado o no con un inhibidor de CYP1A2, con o sin información adicional. En una realización ilustrativa del método, dicho informe incluye una o más de una indicación de si los niveles de melatonina de un paciente alcanzan o no una concentración umbral, una indicación de los niveles de cortisol del paciente, una indicación de la tau del paciente, una indicación de si el paciente está siendo tratado o no con un inhibidor de CYP1A2, información relacionada con si el paciente es o no fumador, y una indicación de si el paciente está siendo tratado o no con un agente que reduce la melatonina endógena como un betabloqueante.

30 En algunas realizaciones, el informe incluye una concentración umbral y, opcionalmente, la concentración máxima de melatonina en la muestra biológica del paciente. En algunas realizaciones, el informe incluye información relacionada con la coadministración de tasimelteón y un inductor de CYP3A4, como información relacionada con la exposición reducida a tasimelteón que puede producirse, información relacionada con el aumento de la dosis de tasimelteón o la disminución de la dosis del inhibidor de CYP3A4, información relacionada con la monitorización intensificada.

35 Dicho informe puede incluir además uno o más de: 1) información referente a la instalación de la prueba; 2) información del proveedor de servicios; 3) datos del paciente; 4) datos de muestras; 5) un informe interpretativo, que puede incluir varia información incluyendo: a) indicación; b) datos de prueba, y 6) otras características.

40 En algunas realizaciones, el informe incluye además una recomendación para una modalidad de tratamiento para dicho paciente. En dicho aspecto, el informe puede incluir información para respaldar una recomendación de tratamiento para dicho paciente, por ejemplo, una recomendación para no recibir tratamiento con un agonista de melatonina o para un control intensificado. En todos los aspectos, el informe puede incluir una clasificación de un sujeto en un grupo, por ejemplo, posibles no respondedores o posibles respondedores.

45 En algunas realizaciones, el informe está en forma electrónica, por ejemplo, presentado en una pantalla electrónica (por ejemplo, monitor de ordenador).

50 En algunas realizaciones, el informe es un informe visual que comprende:

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

- 55 (i) un gráfico de la tasa de producción de melatonina o sustituto de melatonina frente al tiempo para cada sesión de recogida, el gráfico muestra los puntos de datos y el ciclo circadiano calculado que incluye la acrofase, cada gráfico siendo anotado con la acrofase proyectada y el error estándar,
- 60 (ii) un gráfico de acrofase (hora del día) frente al Día que muestra la acrofase proyectada determinada para cada sesión de recogida y la pendiente determinada mediante análisis de regresión lineal de los tiempos de acrofase proyectados, dicho gráfico estando anotado con la longitud de la tau del paciente, el error estándar y el intervalo de confianza expresados como valor p y como un intervalo de horas, y
- 65 (iii) una tabla de acrofase que muestra el tiempo proyectado de acrofase durante 90 días después del final de la última sesión de recogida, dicha tabla destacando diferencialmente la fecha y hora de la acrofase proyectada más cercana a la acrofase objetivo, el día óptimo para el inicio del tratamiento y una ventana estimada para el inicio del tratamiento.

Dicho informe ilustrativo se proporciona en la Fig. 1 para un sujeto que no padece de no 24 y en la Fig. 2 para un paciente que padece de N24SWD.

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

10 Para mayor claridad, debe tenerse en cuenta que el término "usuario", que se usa indistintamente con "cliente", se refiere a una persona o entidad a la que se transmite un informe, y puede ser la misma persona o entidad que hace uno o más de lo siguiente: a) recoge una muestra; b) procesa una muestra; c) proporciona una muestra o una muestra procesada; y d) genera datos para su uso en la evaluación de probabilidad. En algunos casos, la(s) persona(s) o entidad(es) que proporcionan la recogida de la muestra 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 personas diferentes, pero se hace referencia a ambas como "usuarios" o "clientes" en la presente para evitar confusiones. En ciertas realizaciones, por ejemplo, donde los métodos se ejecutan completamente en un solo ordenador, el usuario o cliente proporciona la entrada de datos y la revisión de la salida de datos. Un "usuario" puede ser un profesional de la salud (por ejemplo, un practicante clínico, un técnico de laboratorio, un médico).

15 En las realizaciones en las que el usuario solo ejecuta una parte del método, el individuo que, después del procesamiento de datos computarizado de acuerdo con los métodos de la invención, revisa la salida de datos (por ejemplo, resultados antes del lanzamiento para proporcionar un informe completo, completo o revisa un informe "incompleto" y proporciona la intervención manual y la finalización de un informe interpretativo) se denomina en la presente como "revisor". El revisor puede estar localizado en una localización remota para el usuario (por ejemplo, en un servicio proporcionado por separado de un centro de atención médica donde puede estar localizado un usuario).

20 Cuando se aplican regulaciones gubernamentales u otras restricciones (por ejemplo, requisitos de seguro de salud, negligencia o responsabilidad civil, o póliza), los resultados, ya sean generados total o parcialmente electrónicamente, están sujetos a una rutina de control de calidad antes de su divulgación al usuario.

25 En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a métodos para preparar un perfil farmacológico personalizado para un paciente a) determinando los niveles de melatonina endógena o sustituto de melatonina del paciente; y (b) creando un informe que resuma los datos y/o compilando dichos datos con otros datos relevantes para comprender las características y condiciones farmacológicas específicas del paciente. La dosificación de tasimelteón a administrar dependerá de varios factores, como las características del sujeto que se está tratando, por ejemplo, la gravedad del trastorno, la capacidad de respuesta a los agonistas de melatonina, la edad, el peso, la salud, los tipos de tratamiento concurrente, si lo hay.

30 Los métodos, sistemas, informes, etc. implementados por ordenador descritos anteriormente, también pueden aplicarse a la determinación de la eficacia del tratamiento, como a las metodologías de determinación de eficacia descritas anteriormente. Por ejemplo, los sistemas basados en ordenador pueden usarse para registrar e informar de información relativa a uno o más de MoST, LQ-nTST, UQ-dTSD y CGI-C y/o a determinaciones de tau elaboradas antes o poco después del inicio de la terapia así como a determinaciones posteriores de tau.

35 A modo de ilustración adicional, los aspectos relacionados de esta invención incluyen sistemas basados en ordenador que comprenden medios para recibir datos relativos a uno o más de MoST, LQ-nTST, UQ-dTSD y CGI-C y/o determinaciones de tau elaboradas antes o poco después del inicio de la terapia, así como determinaciones de tau posteriores;

40 un método que comprende recopilar datos relacionados con uno o más de MoST, LQ-nTST, UQ-dTSD y CGI-C y/o determinaciones de tau elaboradas antes o poco después del inicio de la terapia, así como determinaciones de tau posteriores y proporcionar los datos a un paciente, un proveedor de atención médica o un administrador de atención médica por llegar a una conclusión en base a la revisión o análisis de los datos. En una realización, la conclusión que se proporciona a un paciente, un proveedor de atención médica o un administrador de atención médica incluye la transmisión de los datos a través de una red;

45 información relacionada con uno o más de MoST, LQ-nTST, UQ-dTSD y CGI-C y/o con las determinaciones de tau realizadas antes o poco después del inicio de la terapia, así como las determinaciones de tau posteriores almacenadas en una forma legible por ordenador;

50 un sistema informático como se ha descrito anteriormente para recibir, almacenar y enviar dicha información, opcionalmente conectado a una red y que opcionalmente comprende código para interpretar los resultados de las evaluaciones de eficacia como se describe en la presente;

55

un medio de almacenamiento legible por ordenador (por ejemplo, CD-ROM, llave de memoria, tarjeta de memoria flash, disquete, etc.) en el que se haya almacenado un programa que, cuando se ejecuta en un entorno informático, proporciona la implementación de algoritmos para llevar a cabo todo o un parte del análisis de evaluaciones de eficacia como se describe en la presente;

5 métodos para generar un informe en base a las evaluaciones de eficacia como se describe en la presente, por ejemplo, un informe que incluye una o más de una indicación de si un paciente está respondiendo o no a la terapia.

10 Dicha información, bases de datos, sistemas, métodos, análisis, informes, perfiles, resultados, recomendaciones, pueden incorporarse en medios de almacenamiento, sistemas informáticos y redes, como se describe anteriormente en la presente con respecto a otros parámetros, por ejemplo, niveles de melatonina, ritmos circadianos, niveles de cortisol, tau, cotratamiento con inhibidores de CYP1A2, cotratamiento con un betabloqueante y tabaquismo, con o sin información relacionada con alguno o todos los demás parámetros.

15 Una dosis eficaz es aquella que durante un período de tiempo de tratamiento, que puede ser, por ejemplo, 1 día o varias semanas, da como resultado un reordenamiento del paciente a un ritmo circadiano de 24 horas. Puede considerarse que se han reordenado los pacientes cuya tau se reduce a 24 horas, por ejemplo, <24,1 horas, con un intervalo de confianza del 95% incluyendo 24,0, aunque pueden usarse otros valores para definir un reordenamiento con éxito.

20 La dosis diaria de tasimelteón útil en el reordenamiento de pacientes con no 24 a un ritmo circadiano de 24 horas será, en general, mayor de 20 mg/día, incluyendo, por ejemplo, el intervalo de aproximadamente 40 a aproximadamente 300 mg, por ejemplo, de aproximadamente 50 a aproximadamente 300, por ejemplo, de aproximadamente 150 a aproximadamente 250 o aproximadamente 200, administrados una vez al día.

25 Pueden emplearse dosis similares al reordenar el ritmo circadiano de cortisol de un paciente.

30 Los aspectos de la invención, en la medida que se relacionan con los efectos de un inductor de CYP3A4 sobre la exposición al tasimelteón, incluyen los siguientes:

tratar a un paciente con tasimelteón en donde el paciente también está siendo tratado con un inductor de CYP3A4, dicho método comprendiendo uno o más de los siguientes: aumentar la dosis de tasimelteón, reducir la dosis del inductor de CYP3A4 o monitorizar la concentración en plasma de tasimelteón del paciente;

35 tratar a un paciente que padece un trastorno del ritmo circadiano o del sueño en donde dicho paciente está siendo tratado con un inductor de CYP3A4, el método comprendiendo: administrar internamente tasimelteón al paciente en una cantidad aumentada con respecto a una cantidad que se administraría a un paciente que padece un trastorno ritmo circadiano o trastorno del sueño, pero que no está siendo tratado con un inductor de CYP3A4, por ejemplo, tratar a dicho paciente con más de 20 mg/día, por ejemplo, de 40 a aproximadamente 300 mg/día, por ejemplo, de aproximadamente 50 a aproximadamente 300, por ejemplo, de aproximadamente 150 a aproximadamente 250 o aproximadamente 200 mg/d.

40 Se divulga además lo siguiente:

45 un dispositivo informático que tiene un procesador; un dispositivo de almacenamiento que contiene información de que el paciente está siendo tratado con un inductor de CYP3A4; un dispositivo de entrada para introducir a uno o ambos dispositivos informáticos o la información del dispositivo de almacenamiento de que al paciente se le recetará una dosis de tasimelteón; un programa informático operable para recuperar del dispositivo de almacenamiento la información de que el paciente está siendo tratado con un inductor de CYP3A4 tras introducir la información de que al paciente se le recetará la dosis de tasimelteón; y un dispositivo de salida para enviar a un usuario la información de que el paciente está siendo tratado con un inductor de CYP3A4;

50 un método implementado por ordenador para tratar a un paciente que padece un trastorno del ritmo circadiano o del sueño, el método comprendiendo: introducir en una base de datos información de una base de datos electrónica relacionada con el tratamiento de un paciente con tasimelteón; buscar, usando un dispositivo informático, un registro médico del paciente para obtener información relacionada con el tratamiento actual del paciente con un agente distinto del tasimelteón; y determinar, usando el dispositivo informático, si el agente que no es tasimelteón es un inductor de CYP3A4;

55 una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno del ritmo circadiano o del sueño en un individuo que está siendo tratado con un inductor de CYP3A4, la composición comprendiendo: un portador farmacéuticamente aceptable; y una cantidad de tasimelteón correspondiente a una dosis diaria de más de 20 mg/día, por ejemplo, de 40 a aproximadamente 300 mg/día, por ejemplo, de aproximadamente 50 a aproximadamente 300, por ejemplo de aproximadamente 150 a aproximadamente 250 o aproximadamente 200 mg/d; incluyendo, por ejemplo una unidad de dosificación individual que comprende tal cantidad o múltiples unidades de dosificación de tal manera que una pluralidad de unidades de dosificación comprenden colectivamente dicha cantidad.

65

En aspectos relacionados, esta divulgación se refiere a métodos para administrar tasimelteón, o un metabolito activo del mismo, a un paciente que también está siendo tratado con un inhibidor de CYP3A4, por ejemplo, ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A4. La exposición al tasimelteón aumentó en aproximadamente un 54% cuando se administró una dosis individual de 20 mg en el quinto día de administración de 400 mg de ketoconazol por día, en comparación con la administración de tasimelteón solo. Por lo tanto, puede administrarse un ajuste de dosis a la baja de tasimelteón, por ejemplo, en aproximadamente un 50%, a pacientes con terapia con tasimelteón y ketoconazol concurrente. Por ejemplo, una composición farmacéutica que proporciona una dosificación equivalente a una dosificación diaria de entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 15 mg de tasimelteón puede coadministrarse con un inhibidor de CYP3A1.

Como se ha analizado anteriormente, se ha descubierto que la coadministración de tasimelteón con inhibidores de CYP1A2 aumenta inesperadamente la concentración de tasimelteón. Esto es probablemente una consecuencia de la inhibición de la conversión mediada por CYP1A2 de tasimelteón a un metabolito.

Los inhibidores de CYP1A2 incluyen, por ejemplo, antibióticos de fluoroquinolona, como ciprofloxacina, SSRI como fluvoxamina y bloqueadores de los canales de calcio como el verapamilo. Por consiguiente, en el caso de que a un paciente se le administre una dosis de tasimelteón como parte de un intento de reordenar al paciente a un ritmo circadiano de 24 horas y ese paciente también esté siendo tratado con un inhibidor de CYP1A2, puede ser necesario o deseable para reducir la dosis de tasimelteón, la dosis del inhibidor de CYP1A2, o ambos. Alternativamente, o además, puede ser necesario o deseable monitorizar la concentración en plasma del paciente del tasimelteón o monitorizar al paciente para una reacción adversa asociada con el tasimelteón.

Por ejemplo, la dosis de tasimelteón administrada a un paciente que también está siendo tratado con un inhibidor de CYP1A2 puede reducirse a menos de 20 mg por día, por ejemplo, de aproximadamente 15 a aproximadamente 19 mg por día, de aproximadamente 10 a aproximadamente mg por día, o de aproximadamente 5 a 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, la dosis de tasimelteón o la dosis del inhibidor de CYP1A2 puede reducirse a cero. En un aspecto de la divulgación, el tasimelteón no se usa en combinación con fluvoxamina. Otros inhibidores menos potentes de CYP1A2 no se han estudiado adecuadamente. EL tasimelteón debe administrarse con precaución a pacientes que toman inhibidores de CYP1A2 menos fuertes.

Los aspectos de la divulgación, en la medida que se relacionan con los efectos de un inhibidor de CYP1A2 sobre la exposición al tasimelteón, incluyen, entre otros, los siguientes:

- tratar a un paciente con tasimelteón en donde el paciente también está siendo tratado con un inhibidor de CYP1A2, dicho método comprendiendo uno o más de los siguientes: reducir la dosis de tasimelteón, reducir la dosis del inhibidor de CYP1A2, monitorizar la concentración en plasma de tasimelteón del paciente, o monitorizar al paciente por una reacción adversa asociada con el tasimelteón;
- tratar a un paciente con tasimelteón en donde el paciente también está siendo tratado con una sustancia que es un inhibidor conocido de CYP1A2, dicho método comprendiendo monitorizar al paciente en busca de un evento adverso potencial o real asociado con una concentración en plasma aumentada de tasimelteón mientras al paciente se le coadministra tasimelteón y el inhibidor de CYP1A2;
- tratar a un paciente que padece un trastorno del sueño en donde dicho paciente está siendo tratado con un inhibidor de CYP1A2, el método comprendiendo: administrar internamente tasimelteón al paciente en una cantidad reducida con respecto a una cantidad que se administraría a un paciente que padece un trastorno del sueño pero que no está siendo tratado con un inhibidor de CYP1A2;
- un dispositivo informático que tiene un procesador; un dispositivo de almacenamiento que contiene información de que el paciente está siendo tratado con un inhibidor de CYP1A2; un dispositivo de entrada para introducir a uno o ambos dispositivos informáticos o la información del dispositivo de almacenamiento de que al paciente se le recetará una dosis de tasimelteón; un programa informático operable para recuperar del dispositivo de almacenamiento la información de que el paciente está siendo tratado con un inhibidor de CYP1A2 al introducir la información de que al paciente se le recetará la dosis de tasimelteón; y un dispositivo de salida para enviar a un usuario la información de que el paciente está siendo tratado con un inhibidor de CYP1A2;
- un método implementado por ordenador para tratar a un paciente que padece un trastorno del sueño, el método comprendiendo: introducir en una base de datos electrónica información relacionada con el tratamiento de un paciente con tasimelteón; buscar, usando un dispositivo informático, un registro médico del paciente para obtener información relacionada con el tratamiento actual del paciente con un agente distinto de tasimelteón; y determinar, usando el dispositivo informático, si el agente que no es tasimelteón 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 comprendiendo: un portador farmacéuticamente aceptable; y una cantidad de tasimelteón correspondiente a una dosificación diaria de menos de 20 mg.

En otra realización, los pacientes que reciben un inhibidor de CYP1A2, por ejemplo, fluvoxamina, no son tratados con tasimelteón. En una realización relacionada, se instruye a los pacientes para que no reciban, y a los proveedores de atención médica se les instruye para que no receten, tasimelteón si el paciente ya está recibiendo un

inhibidor de CYP1A2, por ejemplo, fluvoxamina.

Por otro lado, se ha descubierto que fumar aumenta la depuración de tasimelteón, reduciendo de este modo la exposición del paciente. Por consiguiente, la administración de tasimelteón o un metabolito de tasimelteón a un individuo que fuma puede, en algunos casos, requerir aumentar la dosis de tasimelteón o metabolito de tasimelteón y/o reducir o eliminar el tabaquismo del individuo.

Por consiguiente, en el caso de que a un paciente se le administre una dosis de tasimelteón como parte de un intento de llevar al paciente a un ritmo circadiano de 24 horas y ese paciente también sea fumador, puede ser necesario o deseable aumentar la dosis de tasimelteón. Alternativamente, o además, puede ser necesario o deseable monitorizar la concentración en plasma de tasimelteón en el paciente.

Por ejemplo, la dosis de tasimelteón administrada a un paciente que también fuma puede aumentarse a más de 20 mg por día, por ejemplo, 25 mg por día, 30 mg por día, 40 mg por día, 50 mg por día o incluso 100 mg por día.

Los aspectos de la divulgación, en la medida que se refieren a los efectos del tabaquismo sobre la exposición al tasimelteón, incluyen, sin limitación, los siguientes:

tratar a un paciente con tasimelteón en donde el paciente es fumador, dicho método comprendiendo uno o más de los siguientes: aumentar una dosis de tasimelteón, monitorizar los niveles de tasimelteón en sangre del paciente e instruir al paciente para que reduzca o deje de fumar;

tratar a un paciente que padece un trastorno del sueño en donde dicho paciente es fumador, el método comprendiendo: administrar internamente tasimelteón al paciente en una cantidad aumentada con respecto a una cantidad que se administraría a un paciente que padece un trastorno del sueño que no es fumador;

un sistema que comprende: por lo menos un dispositivo informático que tiene un procesador; un dispositivo de almacenamiento que contiene información de que el paciente es fumador; un dispositivo de entrada para introducir en uno o ambos dispositivos informáticos o la información del dispositivo de almacenamiento de que al paciente se le recetará una dosis de tasimelteón; un programa informático operable para recuperar del dispositivo de almacenamiento la información de que el paciente es fumador al introducir la información de que al paciente se le recetará la dosis de tasimelteón; y un dispositivo de salida para enviar a un usuario la información de que el paciente es fumador;

un método implementado por ordenador para tratar a un paciente que padece un trastorno del sueño, el método comprendiendo: introducir en una base de datos electrónica información relacionada con el tratamiento de un paciente con tasimelteón; buscar, usando un dispositivo informático, un registro médico del paciente para obtener información referente a si el paciente es fumador; y determinar, usando el dispositivo informático, si el paciente es fumador;

una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno del sueño en un individuo que fuma, la composición comprendiendo: un portador farmacéuticamente aceptable; y una cantidad de tasimelteón correspondiente a una dosificación diaria de más de 20 mg.

En general, el agonista de melatonina (receptores MT1 y MT2), por ejemplo, tasimelteón, se administra en una formulación farmacéutica q.d. antes del inicio del tiempo de sueño deseado. Se ha descubierto que en el tratamiento de no 24, no es necesario administrar el fármaco más de aproximadamente 1 hora antes del inicio de la hora de acostarse objetivo, de tal manera que el fármaco se pueda administrar, por ejemplo, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5 horas antes de dormir. La administración aproximadamente 1 hora antes de la hora de acostarse conveniente y útil. Sin embargo, esta invención también contempla la administración en momentos más tempranos del día, por ejemplo, aproximadamente 2 horas, o aproximadamente 3 horas o incluso aproximadamente 4 horas antes de la hora de acostarse deseada.

La capacidad de administrar tasimelteón tan poco como una hora antes de la hora de acostarse es ventajosa porque permite evitar los efectos soporíferos previos al sueño, porque permite la administración de dosis más altas que podrían tener mayores efectos soporíferos, y porque permite la intervención farmacológica en una fase diferente del ciclo del sueño que si se administrara antes. Sin desear limitarse a ninguna teoría en particular, parece que la capacidad de administrar tasimelteón tan cerca de la hora de acostarse es una función de su t_{max} , que es aproximadamente media hora. La melatonina, por otro lado, que tiene una t_{max} de aproximadamente 2 horas o más, se administra varias horas antes de la hora de acostarse, lo que puede provocar somnolencia prematura; para evitar este efecto soporífero, la melatonina se administra algunas veces a dosis subóptimas.

Por tanto, en un aspecto relacionado, esta divulgación comprende una cantidad eficaz de tasimelteón para su uso en un método para tratar pacientes con no 24, es decir, reordenar a dichos pacientes a un ritmo circadiano de 24 horas mediante administrando internamente una cantidad eficaz de un tasimelteón. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para alterar t_{max} . Así, por ejemplo, el uso de un ingrediente farmacéutico activo como la melatonina que se formula de tal manera que su t_{max} es menos de aproximadamente dos horas, por ejemplo, menos de aproximadamente 1,5 horas, o incluso menos de aproximadamente 1 hora, para tratar no 24 es un

aspecto de esta divulgación.

Las composiciones farmacéuticas a usar comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de tasimelteón o un metabolito activo de tasimelteón, o una sal u otra forma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un solvato) del mismo, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La frase "composición farmacéutica" se refiere a una composición adecuada para la administración en uso médico. Debe apreciarse que las determinaciones de formas de dosificación, cantidades de dosificación y vías de administración apropiadas para un paciente particular están dentro del nivel de habilidad ordinaria en las técnicas farmacéuticas y médicas.

La administración es típicamente oral, pero otras vías de administración son útiles, por ejemplo, parenteral, nasal, bucal, transdérmica, sublingual, intramuscular, intravenosa, rectal, vaginal. Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto se mezcla con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable inerte como (a) rellenos o extensores, como por ejemplo almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, (b) aglutinantes, como por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia, (c) humectantes, como por ejemplo, glicerol, (d) agentes disgregantes, como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos complejos y carbonato de sodio, (e) retardantes de solución, como por ejemplo parafina, (f) aceleradores de la 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, y (i) lubricantes, como por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio o mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes de tamponamiento. Las formas de dosificación sólidas como comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos también pueden prepararse con recubrimientos y capas, como recubrimientos entéricos y otros bien conocidos en la técnica. La forma de dosificación sólida también puede contener agentes opacificantes, y también puede ser de tal composición que liberen el compuesto o compuestos activos en una cierta parte del tracto intestinal de manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse 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. Tales formas de dosificación sólidas pueden contener generalmente del 1% al 95% (p/p) del compuesto activo. En ciertas realizaciones, el compuesto activo varía del 5% al 70% (p/p).

Las composiciones sólidas para administración oral pueden formularse en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg de ingrediente activo. El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad conteniendo una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto profiláctico o terapéutico deseado durante el transcurso de un período de tratamiento, en asociación con el portador farmacéutico requerido. El tasimelteón puede formularse, por ejemplo, en una forma de dosificación unitaria que es una cápsula que tiene 20 mg de activo además de excipientes.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del compuesto o composición, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, como agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, 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 cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán o mezclas de estas sustancias. Además de tales diluyentes inertes, la composición también puede incluir adyuvantes como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromas, y agentes perfumantes.

La presente invención puede llevarse a cabo junto con otros enfoques de tratamiento, por ejemplo, en combinación con un segundo o múltiples otros agentes farmacéuticos activos, incluyendo otros agentes que afectan al insomnio, los patrones de sueño-vigilia, vigilancia, depresión o episodios psicóticos.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** El tasimelteón para su uso en un método para tratar a un paciente con un trastorno del ritmo circadiano en donde el paciente está siendo tratado con un inductor de CYP3A4 dicho método comprendiendo: (A) reducir la dosis del inductor de CYP3A4 y (B) tratar al paciente con tasimelteón.
- 10 **2.** El tasimelteón para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el trastorno del ritmo circadiano es no 24.
- 10 **3.** El tasimelteón para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en donde el método implica administrar internamente al paciente una cantidad eficaz de tasimelteón en donde la cantidad eficaz es de más de 20 mg/d.
- 15 **4.** El tasimelteón para el uso de acuerdo con la reivindicación 2 en donde el paciente es discapacitado en la percepción de luz (LPI).
- 15 **5.** El tasimelteón para el uso de acuerdo con la reivindicación 4 en donde el paciente es totalmente ciego.
- 20 **6.** El tasimelteón para el uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde el método comprende administrar oralmente el tasimelteón una vez al día en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 300 mg.
- 25 **7.** El tasimelteón para el uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la cantidad de tasimelteón administrada es de 150 a aproximadamente 250 mg.
- 25 **8.** El tasimelteón para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el método comprende administrar oralmente el tasimelteón una vez al día en una cantidad de aproximadamente 40 a aproximadamente 300 mg.
- 30 **9.** El tasimelteón para el uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la cantidad de tasimelteón administrada es de aproximadamente 150 a aproximadamente 250 mg.
- 30 **10.** El tasimelteón para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5-7 en donde la cantidad de tasimelteón administrada es 200 mg.
- 35 **11.** El tasimelteón para el uso de acuerdo con la reivindicación 2 en donde el tasimelteón se administra de 0,5 a 1,5 horas antes de la hora de acostarse objetivo.
- 35 **12.** El tasimelteón para el uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el tasimelteón se administra aproximadamente 1 hora antes de la hora de acostarse objetivo.
- 40 **13.** El tasimelteón para el uso de acuerdo con la reivindicación 2 en donde el tratamiento se inicia en un día en el que se ha previsto que la acrofase de AMT6s urinario del paciente esté entre aproximadamente 5,5 horas antes de la hora de levantarse objetivo y aproximadamente 2,5 horas después de la hora de levantarse objetivo.
- 45 **14.** El tasimelteón para el uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el tratamiento se inicia en una día durante el cual se ha previsto que la acrofase de AMT6s urinario del paciente esté entre aproximadamente 3 horas y aproximadamente 4 horas después de la hora de levantarse objetivo.

50

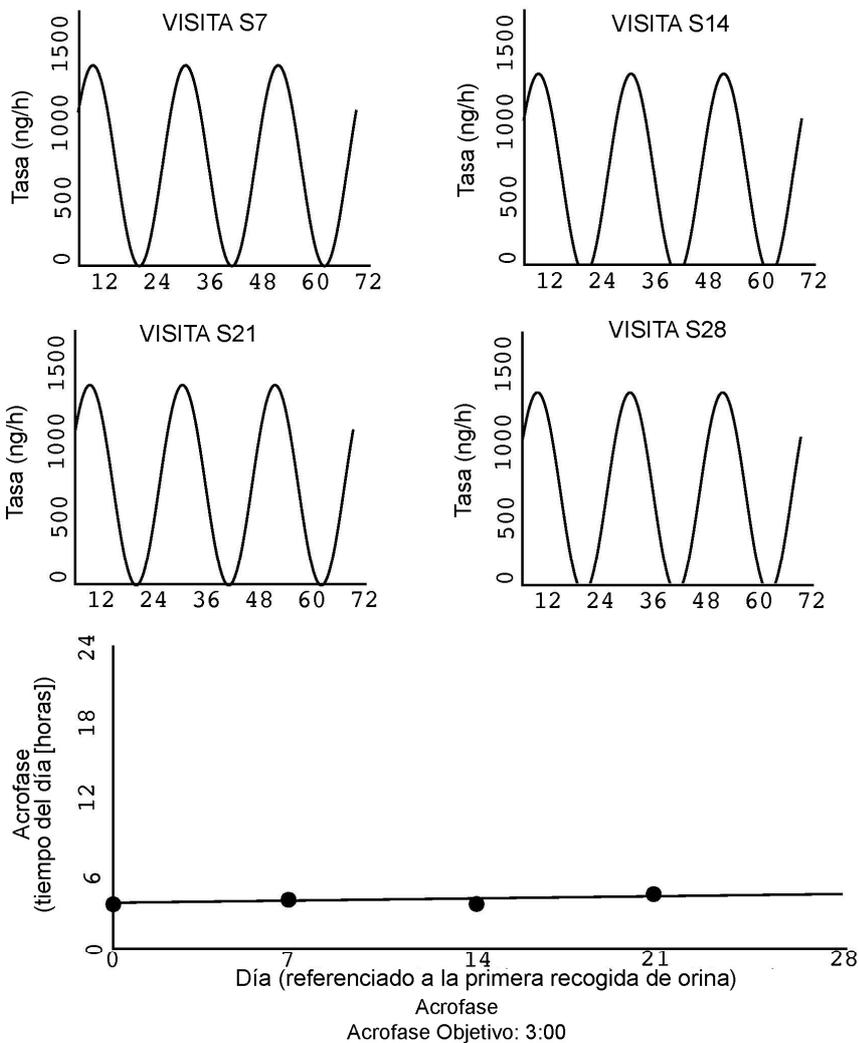
55

60

65

FIG. 1

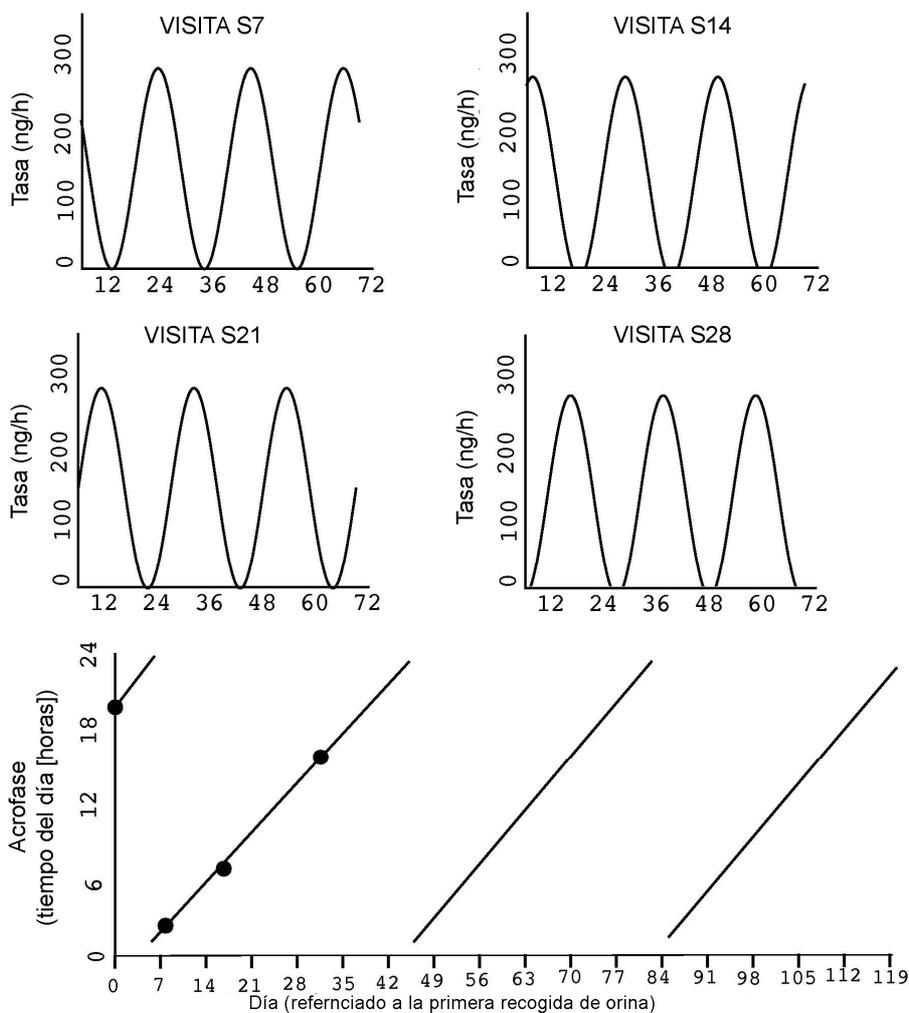
Sujeto: 403-1011
 Hora de acostarse Objetivo: 22:00



Noviembre 27, 2010 03:37	Diciembre 15, 2010 03:31	Enero 02, 2011 03:26	Enero 20, 2011 03:20	Febrero 07, 2011 03:15
Noviembre 28, 2010 03:37	Diciembre 16, 2010 03:31	Enero 03, 2011 03:25	Enero 21, 2011 03:20	Febrero 08, 2011 03:14
Noviembre 29, 2010 03:36	Diciembre 17, 2010 03:31	Enero 04, 2011 03:25	Enero 22, 2011 03:20	Febrero 09, 2011 03:14
Noviembre 30, 2010 03:36	Diciembre 18, 2010 03:30	Enero 05, 2011 03:25	Enero 23, 2011 03:19	Febrero 10, 2011 03:14
Diciembre 01, 2010 03:36	Diciembre 19, 2010 03:30	Enero 06, 2011 03:25	Enero 24, 2011 03:19	Febrero 11, 2011 03:13
Diciembre 02, 2010 03:35	Diciembre 20, 2010 03:30	Enero 07, 2011 03:24	Enero 25, 2011 03:19	Febrero 12, 2011 03:13
Diciembre 03, 2010 03:35	Diciembre 21, 2010 03:29	Enero 08, 2011 03:24	Enero 26, 2011 03:18	Febrero 13, 2011 03:13
Diciembre 04, 2010 03:35	Diciembre 22, 2010 03:29	Enero 09, 2011 03:24	Enero 27, 2011 03:18	Febrero 14, 2011 03:13
Diciembre 05, 2010 03:34	Diciembre 23, 2010 03:29	Enero 10, 2011 03:23	Enero 28, 2011 03:18	Febrero 15, 2011 03:12
Diciembre 06, 2010 03:34	Diciembre 24, 2010 03:29	Enero 11, 2011 03:23	Enero 29, 2011 03:18	Febrero 16, 2011 03:12
Diciembre 07, 2010 03:34	Diciembre 25, 2010 03:28	Enero 12, 2011 03:23	Enero 30, 2011 03:17	Febrero 17, 2011 03:12
Diciembre 08, 2010 03:33	Diciembre 26, 2010 03:28	Enero 13, 2011 03:22	Enero 31, 2011 03:17	Febrero 18, 2011 03:11
Diciembre 09, 2010 03:33	Diciembre 27, 2010 03:28	Enero 14, 2011 03:22	Febrero 01, 2011 03:17	Febrero 19, 2011 03:11
Diciembre 10, 2010 03:33	Diciembre 28, 2010 03:27	Enero 15, 2011 03:22	Febrero 02, 2011 03:16	Febrero 20, 2011 03:11
Diciembre 11, 2010 03:32	Diciembre 29, 2010 03:27	Enero 16, 2011 03:22	Febrero 03, 2011 03:16	Febrero 21, 2011 03:10
Diciembre 12, 2010 03:32	Diciembre 30, 2010 03:27	Enero 17, 2011 03:21	Febrero 04, 2011 03:16	Febrero 22, 2011 03:10
Diciembre 13, 2010 03:32	Diciembre 31, 2010 03:26	Enero 18, 2011 03:21	Febrero 05, 2011 03:15	Febrero 23, 2011 03:10
Diciembre 14, 2010 03:32	Enero 01, 2011 03:26	Enero 19, 2011 03:21	Febrero 06, 2011 03:15	Febrero 24, 2011 03:10

FIG. 2

Sujeto: 411-1001
 Hora de acostarse objetivo: 22:00



Acrofase Objetivo: 3:00

Noviembre 24, 2010 20:52	Diciembre 13, 2010 07:58	Diciembre 31, 10 19:03	January 19, 2011 06:08	Febrero 06, 2011 17:14
Noviembre 25, 2010 21:29	Diciembre 14, 2010 08:35	Enero 01, 2011 19:40	January 20, 2011 06:45	Febrero 07, 2011 17:51
Noviembre 26, 2010 22:06	Diciembre 15, 2010 09:11	Enero 02, 2011 20:17	January 21, 2011 07:22	Febrero 08, 2011 18:28
Noviembre 27, 2010 22:43	Diciembre 16, 2010 09:48	Enero 03, 2011 20:54	January 22, 2011 07:59	Febrero 09, 2011 19:05
Noviembre 28, 2010 23:20	Diciembre 17, 2010 10:25	Enero 04, 2011 21:31	January 23, 2011 08:36	Febrero 10, 2011 19:41
Noviembre 29, 2010 23:57	Diciembre 18, 2010 11:02	Enero 05, 2011 22:08	January 24, 2011 09:13	Febrero 11, 2011 20:18
Diciembre 01, 2010 00:34	Diciembre 19, 2010 11:39	Enero 06, 2011 22:45	January 25, 2011 09:50	Febrero 12, 2011 20:55
<u>Diciembre 02, 2010 01:11</u>	Diciembre 20, 2010 12:16	Enero 07, 2011 23:22	January 26, 2011 10:27	Febrero 13, 2011 21:32
<u>Diciembre 03, 2010 01:48</u>	Diciembre 21, 2010 12:53	Enero 08, 2011 23:59	January 27, 2011 11:04	Febrero 14, 2011 22:09
Diciembre 04, 2010 02:25	Diciembre 22, 2010 13:30	Enero 10, 2011 00:36	January 28, 2011 11:41	Febrero 15, 2011 22:46
<u>Diciembre 05, 2010 03:02</u>	Diciembre 23, 2010 14:07	<u>Enero 11, 2011 01:13</u>	January 29, 2011 12:18	Febrero 16, 2011 23:23
<u>Diciembre 06, 2010 03:39</u>	Diciembre 24, 2010 14:44	<u>Enero 12, 2011 01:50</u>	January 30, 2011 12:55	Febrero 18, 2011 00:00
Diciembre 07, 2010 04:16	Diciembre 25, 2010 15:21	<u>Enero 13, 2011 02:27</u>	January 31, 2011 13:32	Febrero 19, 2011 00:37
Diciembre 08, 2010 04:53	Diciembre 26, 2010 15:58	<u>Enero 14, 2011 03:03</u>	February 01, 2011 14:09	<u>Febrero 20, 2011 01:14</u>
Diciembre 09, 2010 05:30	Diciembre 27, 2010 16:35	<u>Enero 15, 2011 03:40</u>	February 02, 2011 14:46	<u>Febrero 21, 2011 01:51</u>
Diciembre 10, 2010 06:07	Diciembre 28, 2010 17:12	Enero 16, 2011 04:17	February 03, 2011 15:23	<u>Febrero 22, 2011 02:28</u>
Diciembre 11, 2010 06:44	Diciembre 29, 2010 17:49	Enero 17, 2011 04:54	February 04, 2011 16:00	<u>Febrero 23, 2011 03:05</u>
Diciembre 12, 2010 07:21	Diciembre 30, 2010 18:26	Enero 18, 2011 05:31	February 05, 2011 16:37	<u>Febrero 24, 2011 03:42</u>

FIG. 3

Sujeto: 409-3003
 Hora de acostarse objetivo: 21:00

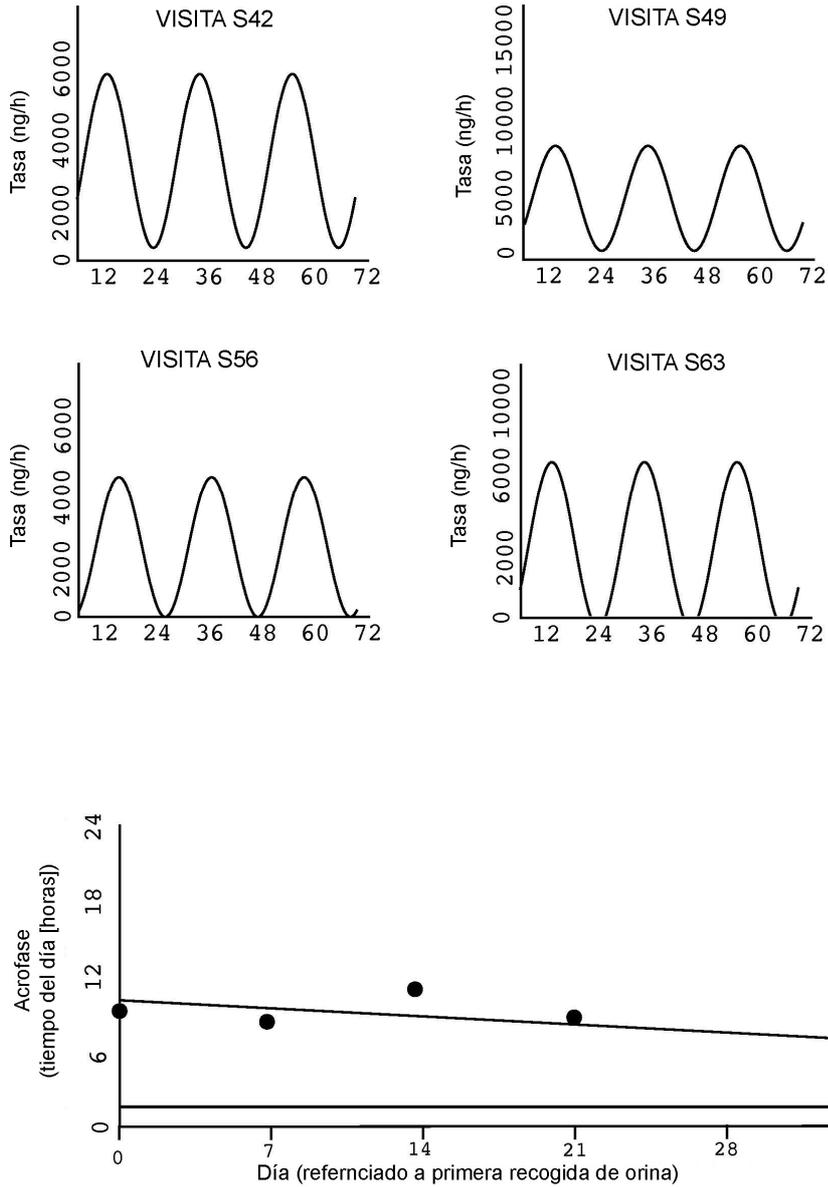


FIG. 4

Sujeto: 410-3004
 Hora de acostarse objetivo: 23:00

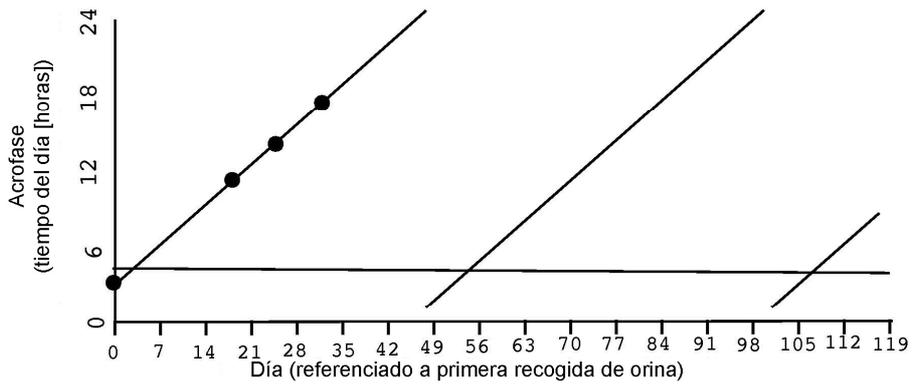
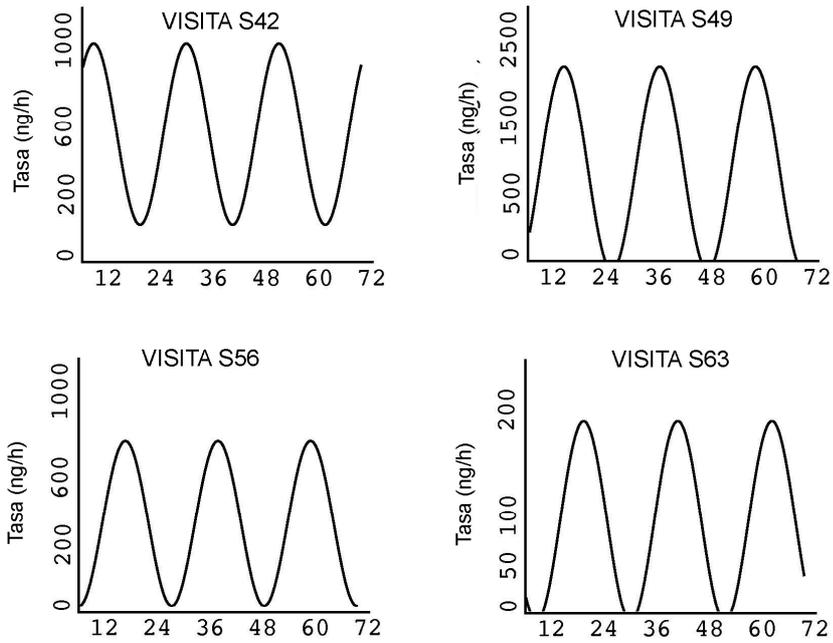


FIG. 5

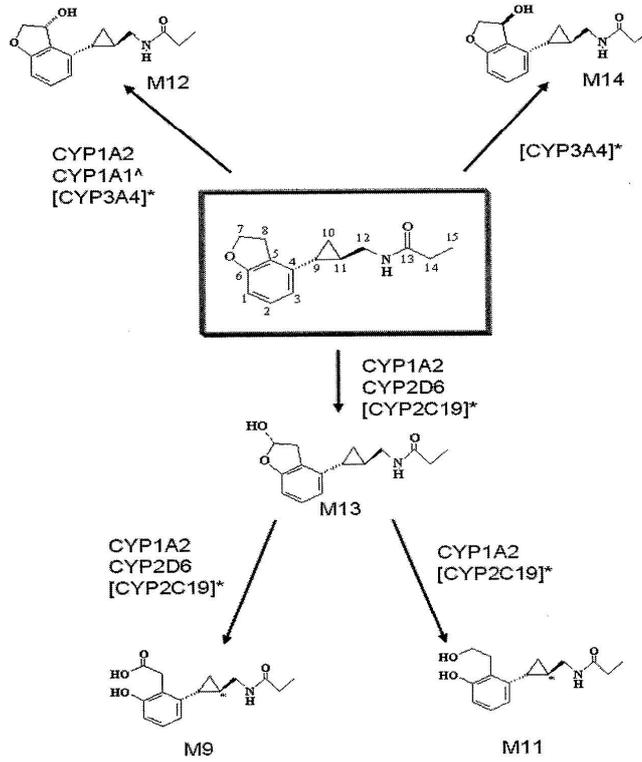


FIG. 6

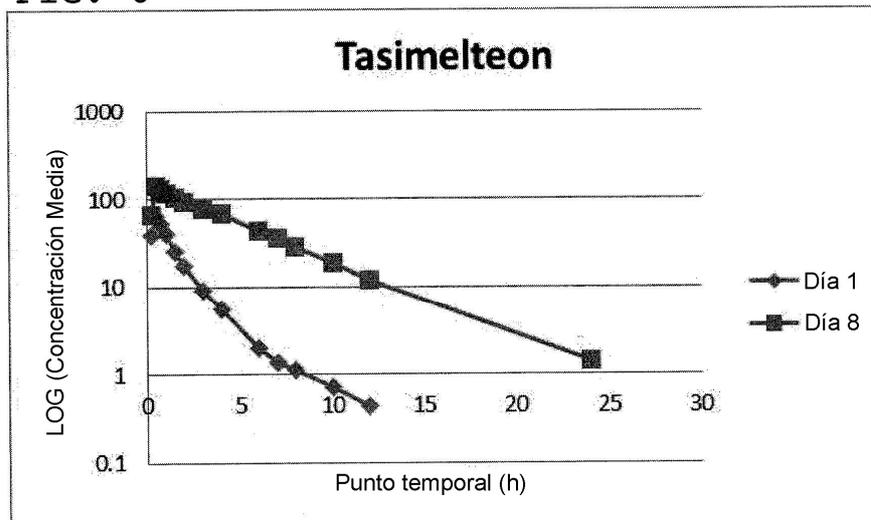


FIG. 7

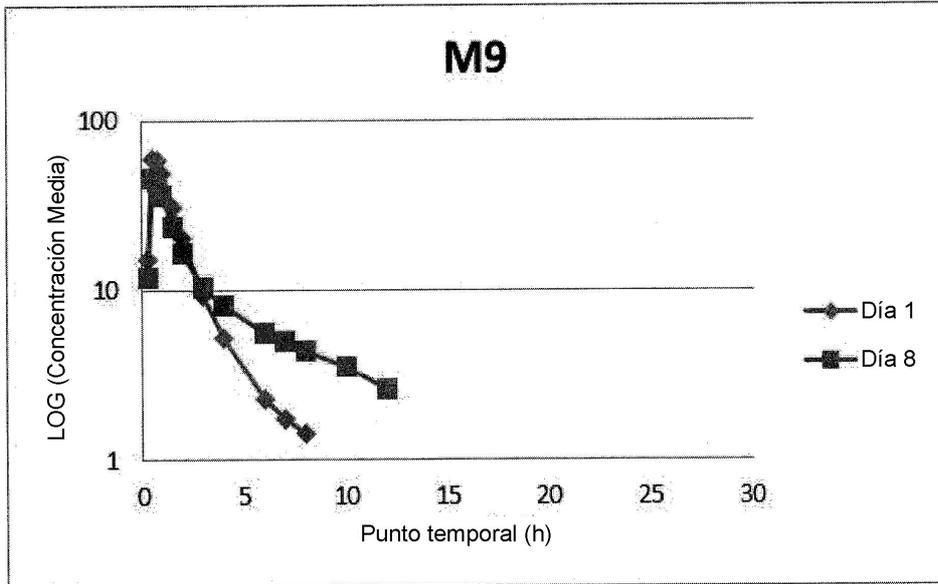


FIG. 8

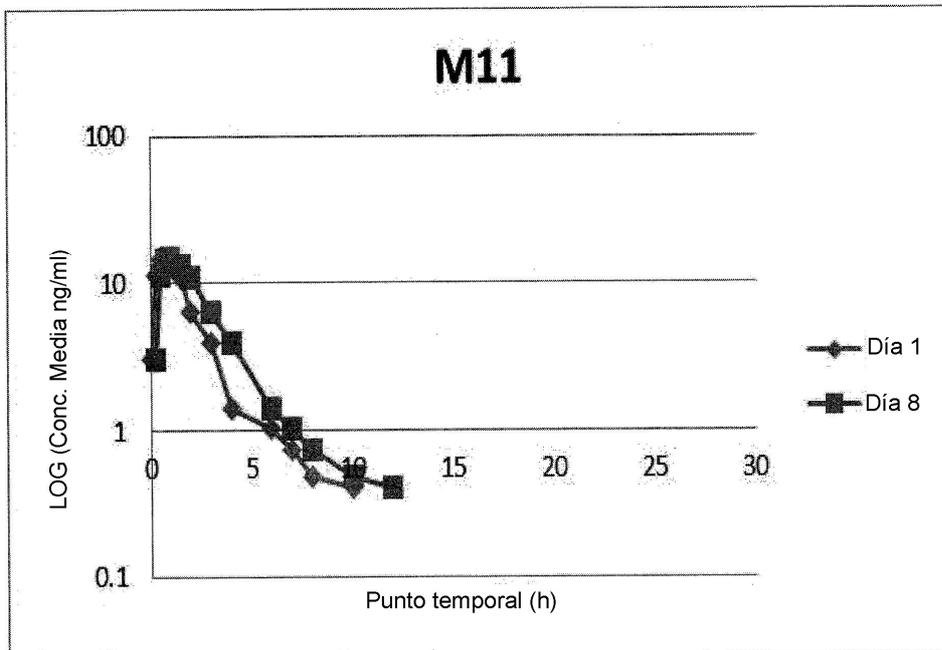


FIG. 9

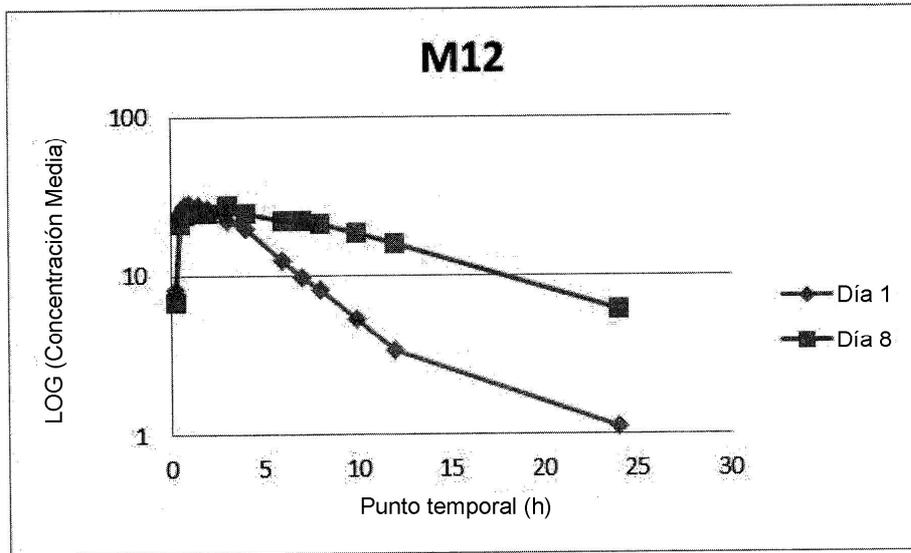


FIG. 10

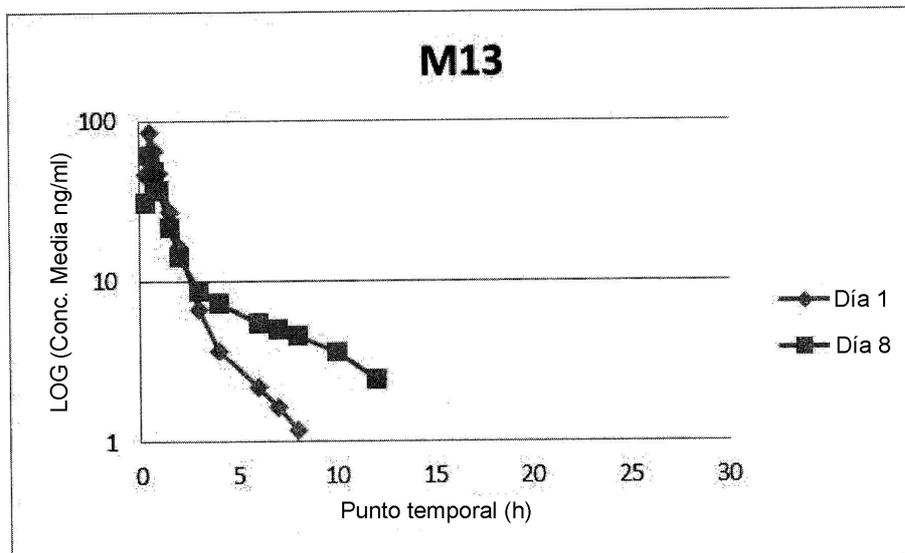


FIG. 11

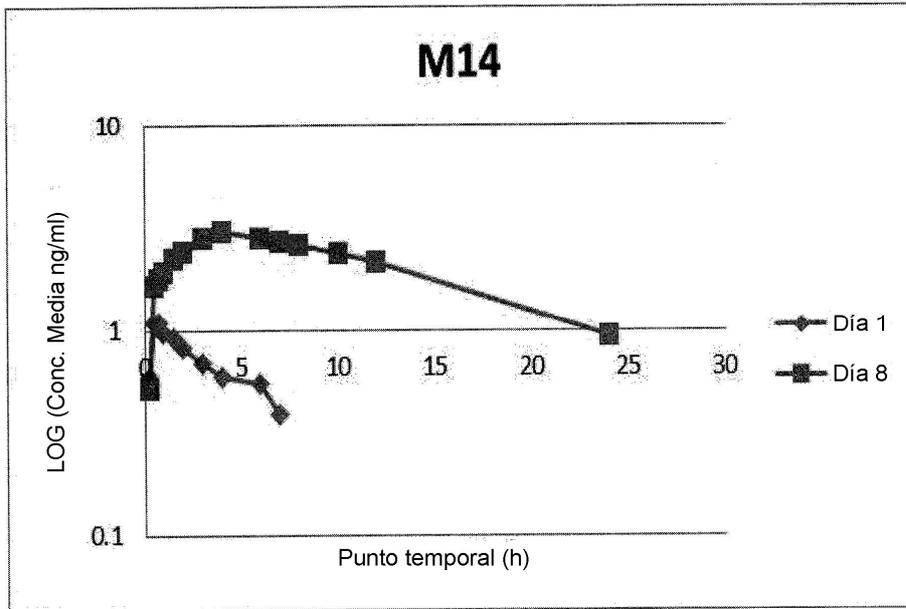


FIG. 12

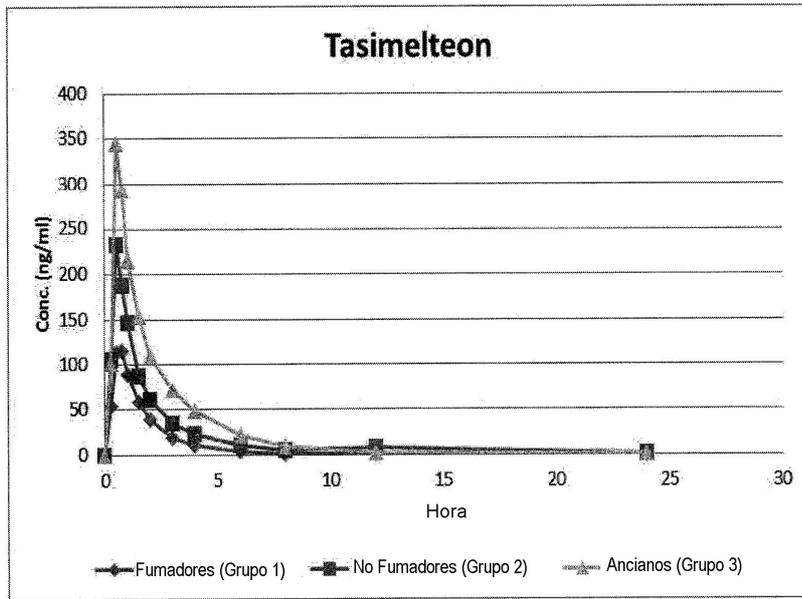


FIG. 13

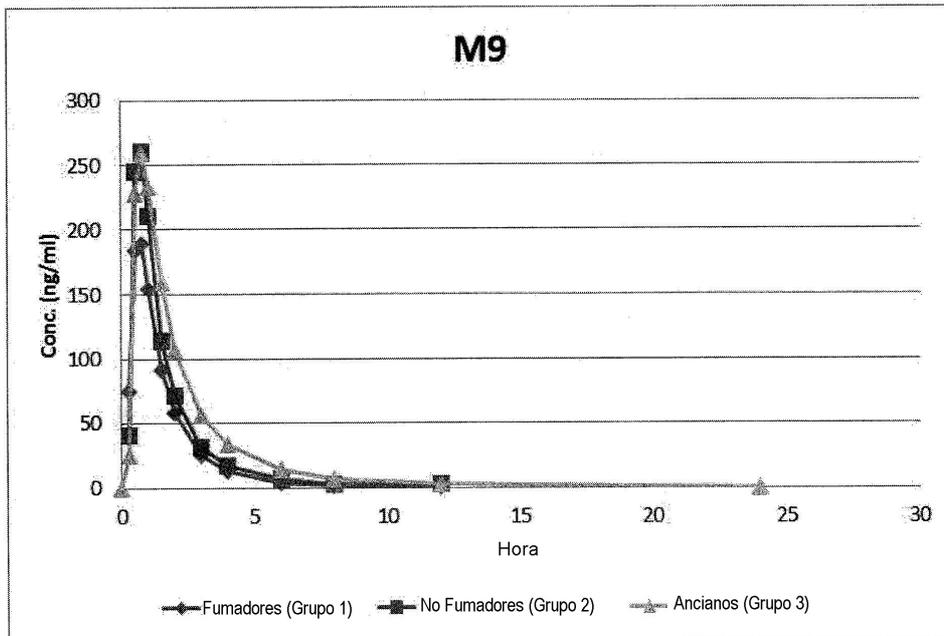


FIG. 14

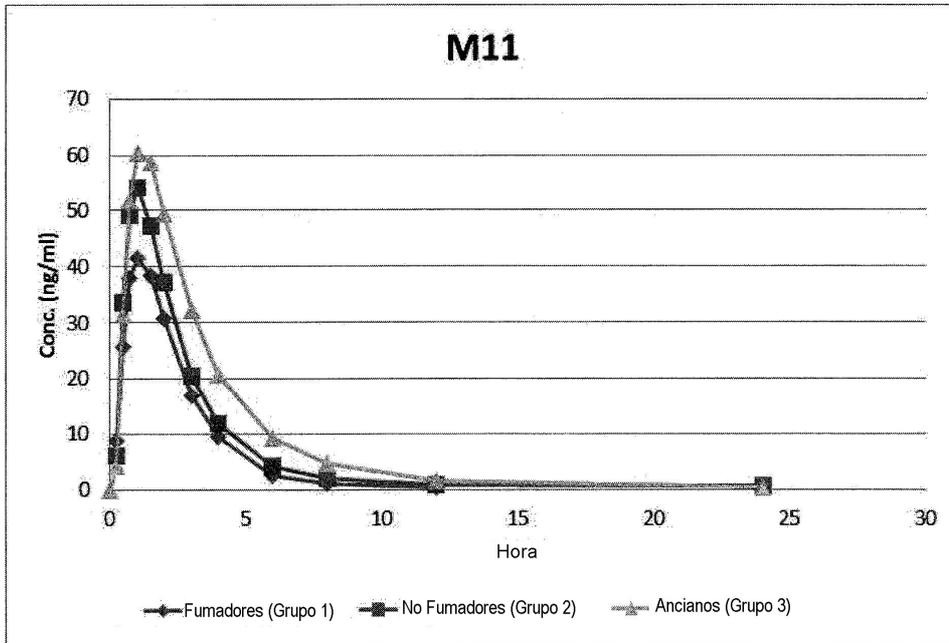


FIG. 15

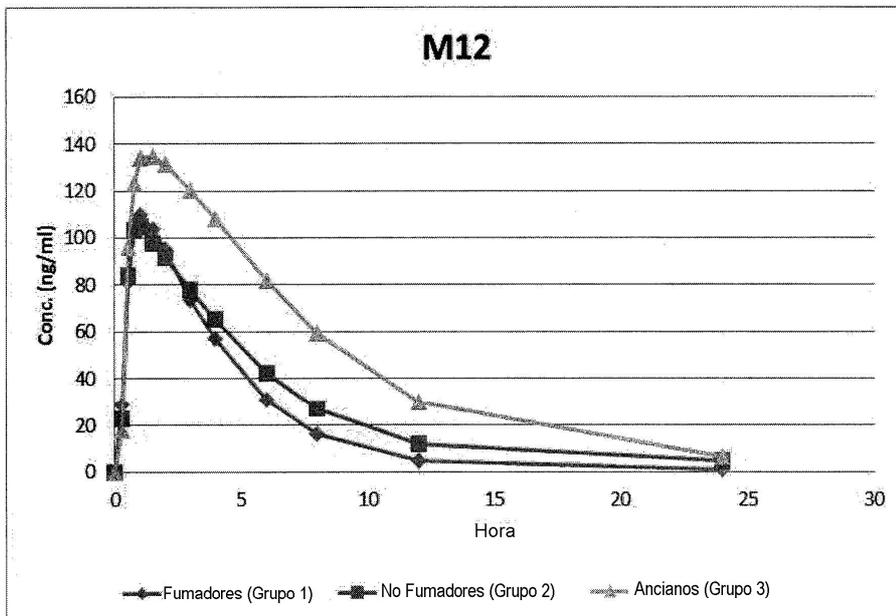


FIG. 16

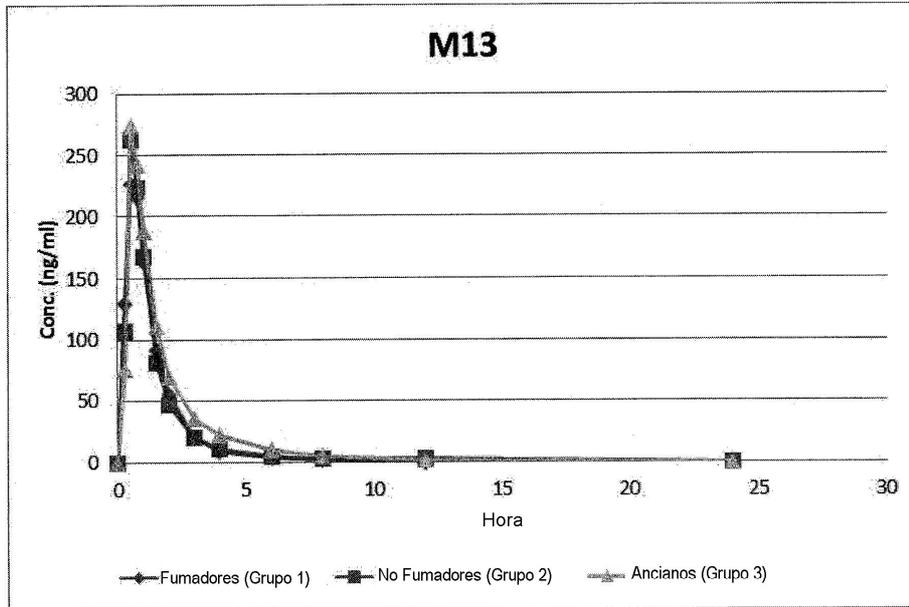


FIG. 17

