



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116115551 A

(43) 申请公布日 2023.05.16

(21) 申请号 202211546550.4

(22) 申请日 2015.01.07

(30) 优先权数据

61/927,465 2014.01.14 US

14/511,669 2014.10.10 US

(62) 分案原申请数据

201580004542.9 2015.01.07

(71) 申请人 万达制药公司

地址 美国华盛顿

(72) 发明人 M·M·德雷斯曼

M·H·波利梅洛伯罗斯

P·巴罗尔迪

(74) 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司

11127

专利代理师 庞东成 褚瑶杨

(51) Int. Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

权利要求书1页 说明书3页 附图1页

(54) 发明名称

他司美琼在禁食条件下的施用

(57) 摘要

本发明涉及他司美琼在禁食条件下的施用。本发明的一个实施方式提供一种对人类患者施用他司美琼的方法,其包括在禁食条件下口服施用有效剂量的他司美琼。禁食条件可以包括在未进食的情况下施用他司美琼、在施用前至少1/2小时未进食、在施用前至少1小时未进食、在施用前至少1又1/2小时未进食、在施用前至少2小时未进食、在施用前至少2又1/2小时未进食或在施用前至少3小时未进食。根据这样的实施方式,他司美琼可以例如以20mg/d的剂量施用。例如,当患者正在治疗昼夜节律紊乱或睡眠紊乱(包括,例如非-24紊乱)时,可以施用他司美琼。

1. 一种包装品,其包括:  
包含多个剂量的他司美琼的容器;和  
包括他司美琼应在禁食条件下施用的说明的印刷的处方信息。
2. 根据权利要求1所述的包装品,其中,禁食条件包括在未进食的情况下施用他司美琼。
3. 根据权利要求1所述的包装品,其中,禁食条件包括:  
在施用前至少1/2小时未进食的情况下施用他司美琼;  
在施用前至少1小时未进食的情况下施用他司美琼;  
在施用前至少1又1/2小时未进食的情况下施用他司美琼;  
在施用前至少2小时未进食的情况下施用他司美琼;  
在施用前至少2又1/2小时未进食的情况下施用他司美琼;或  
在施用前至少3小时未进食的情况下施用他司美琼。
4. 根据权利要求1所述的包装品,其中,所述印刷的处方信息包括施用他司美琼用于治疗昼夜节律紊乱或睡眠紊乱的说明。
5. 根据权利要求1所述的包装品,其中,所述印刷的处方信息包括施用他司美琼用于治疗非-24小时睡眠-觉醒紊乱的说明。
6. 根据权利要求1所述的包装品,其中,所述多个剂量的他司美琼的每个剂量是配制用于口服施用的胶囊的形式。
7. 根据权利要求1所述的包装品,其中,所述多个剂量的他司美琼的每个剂量是20mg。

## 他司美琼在禁食条件下的施用

[0001] 本申请是分案申请,其原申请的国际申请号是PCT/US2015/010410,国际申请日是2015年01月07日,中国国家申请号为201580004542.9,进入中国的日期为2016年07月13日,发明名称为“他司美琼在禁食条件下的施用”。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2014年1月14日提交的共同未决的美国临时申请系列号61/927,465和2014年10月10日提交的美国实用申请系列号14/511,669的权益,将两篇都并入本文中,正如在此对其进行完整叙述一样。

### 技术领域

[0004] 本发明涉及昼夜节律紊乱治疗领域,具体地涉及他司美琼在禁食条件下的施用。

### 背景技术

[0005] 在包括了美国专利号5856529、美国专利申请公开号20090105333和美国专利申请公开号20130197076等在内的各种参照文献中公开了他司美琼(Tasimelteon)及他司美琼的使用方法和制备方法,将其副本附录于此并且在此如同充分阐述那样并入本文。

### 发明内容

[0006] 本发明的一个实施方式提供了一种对人类患者施用他司美琼的方法,其包括在禁食条件下口服施用有效剂量的他司美琼。禁食条件可以包括在未进食的情况下施用他司美琼、在施用前至少1/2小时未进食、在施用前至少1小时未进食、在施用前至少1又1/2小时未进食、在施用前至少2小时未进食、在施用前至少2又1/2小时未进食或在施用前至少3小时未进食。根据该实施方式,他司美琼可以例如以20mg/d的剂量施用。例如,当患者正在治疗昼夜节律紊乱或睡眠紊乱(包括,例如非-24紊乱(Non-24disorder))时,可以施用他司美琼。

[0007] 本发明的另一个实施方式提供了一种对人类患者施用他司美琼的方法,其包括指导患者应当在未进食的情况下服用他司美琼。

[0008] 本发明的又另一个实施方式提供了一种缩短用他司美琼进行治疗的人类患者中 $T_{max}$ 的方法,所述方法包括在禁食条件下口服施用有效剂量的他司美琼。

[0009] 在又另一个实施方式中,本发明提供一种销售或出售他司美琼的方法,其包括告知开处方者、患者和/或保险人他司美琼应当在禁食条件下服用,例如通过在印刷的处方信息(其用包含他司美琼胶囊的容器封装)中包含这种说明。

### 附图说明

[0010] 图1显示了研究食物对于施用他司美琼的影响的研究设计。

## 具体实施方式

[0011] 本发明涉及在禁食条件(即,未进食)下施用他司美琼。

[0012] 进行临床研究以研究食物对于施用他司美琼的影响。特别地,该研究的主要目的是研究在健康受试者中,食物(高卡路里/高脂肪)对100mg他司美琼的药代动力学的影响。这是持续多达5周的单中心、开放标签的交叉设计。26名健康的男性和女性受试者(年龄18岁~50岁)参与该研究。存在2个周期的随机2序列交叉设计,其中每名受试者在进食或未进食的情况下分别接受100mg他司美琼。受试者随机分配为在禁食条件下接受100mg他司美琼胶囊或在进食条件(即,在开始摄取高脂肪膳食之后30分钟)下接受100mg他司美琼胶囊。在治疗组之间存在7天的清除。图1描绘了整个研究设计的实例。在图1中,他司美琼被称为VEC-162。

[0013] 对于该研究来说,在禁食条件下施用是在至少10小时禁食之后,在约6:00AM时施用240mL的水。受试者在给药后至少4小时内不允许食用任何食物。除了在施用药物之前1小时和之后2小时,受试者允许随意饮水。

[0014] 在进食条件下施用是在高脂肪/高卡路里早餐(其包括一杯牛奶)之后,在约6:00AM时施用240mL的水。在施用药物之前30分钟,受试者开始推荐的膳食。受试者在30分钟以内结束食用膳食,并且在开始膳食之后约30分钟施用药物。受试者在给药后至少4小时内不允许食用任何食物。除了在施用药物之前1小时和之后2小时,受试者允许随意饮水。

[0015] 25名受试者完成两个研究周期。在高脂肪/高卡路里膳食下,施用他司美琼导致 $C_{\max}$ 降低且 $T_{\max}$ 更长。在禁食条件下786+/-432ng/mL的平均 $C_{\max}$ 降低为445+/-255ng/mL的平均 $C_{\max}$ ,几何平均数之比为55.82%,相关的90%置信区间为49.72%~62.67%。在进食和禁食条件下,通过 $AUC_{(0-t)}$ 和 $AUC_{(inf)}$ 测量的吸收程度相当,几何平均数之比分别为108.57%和106.54%,90%置信区间包含在80%~125%的等效窗之内。与 $C_{\max}$ 降低且AUC无变化一致,即吸收速度降低但吸收程度没变化,中值 $T_{\max}$ 从禁食条件下的0.75小时增加至进食条件下的2.5小时。

[0016] 根据该研究,得出结论,在高脂肪/高卡路里膳食下施用他司美琼导致吸收速度显著降低,但是吸收程度没有显著变化。

[0017] 因此,在示例性实施方式中,本发明包括:

[0018] 一种对人类患者施用他司美琼的方法,其包括在禁食条件下口服施用有效剂量的他司美琼;

[0019] 一种对人类患者施用他司美琼的方法,其包括指导患者应当在未进食的情况下服用他司美琼;

[0020] 一种缩短用他司美琼进行治疗的人类患者中 $T_{\max}$ 的方法,所述方法包括在禁食条件下口服施用有效剂量的他司美琼;

[0021] 一种销售或出售他司美琼的方法,其包括告知开处方者、患者和/或保险人他司美琼应当在禁食条件下服用,例如通过在印刷的处方信息(其用包含他司美琼胶囊的容器封装)中包含这种说明。

[0022] 在特定的示例性实施方式中,禁食条件包括:

[0023] 在未进食的情况下施用他司美琼;

[0024] 所述禁食条件包括在施用前至少1/2小时未进食;

- [0025] 所述禁食条件包括在施用前至少1小时未进食；
- [0026] 所述禁食条件包括在施用前至少1又1/2小时未进食；
- [0027] 所述禁食条件包括在施用前至少2小时未进食；
- [0028] 所述禁食条件包括在施用前至少2又1/2小时未进食；或
- [0029] 所述禁食条件包括在施用前至少3小时未进食；
- [0030] 在其它示例性实施方式中，无论是在进食条件下还是在禁食条件下施用药物， $C_{max}$ 降低而AUC大致相同；
- [0031] 他司美琼的剂量为20mg/d；
- [0032] 患者正在治疗昼夜节律紊乱或睡眠紊乱；和/或
- [0033] 患者正在治疗非-24紊乱。
- [0034] 包含在处方信息(即，“标签”)中的特定示例性措辞可以包括，例如：
- [0035] “在禁食口服施用之后约0.5~3小时出现他司美琼的峰浓度( $T_{max}$ )。当施用高脂肪膳食时，他司美琼的 $C_{max}$ 比在禁食状态下给予时低44%，而中值 $T_{max}$ 延迟约1.75小时。因此，HETLIOZ应当在未进食的情况下服用”。

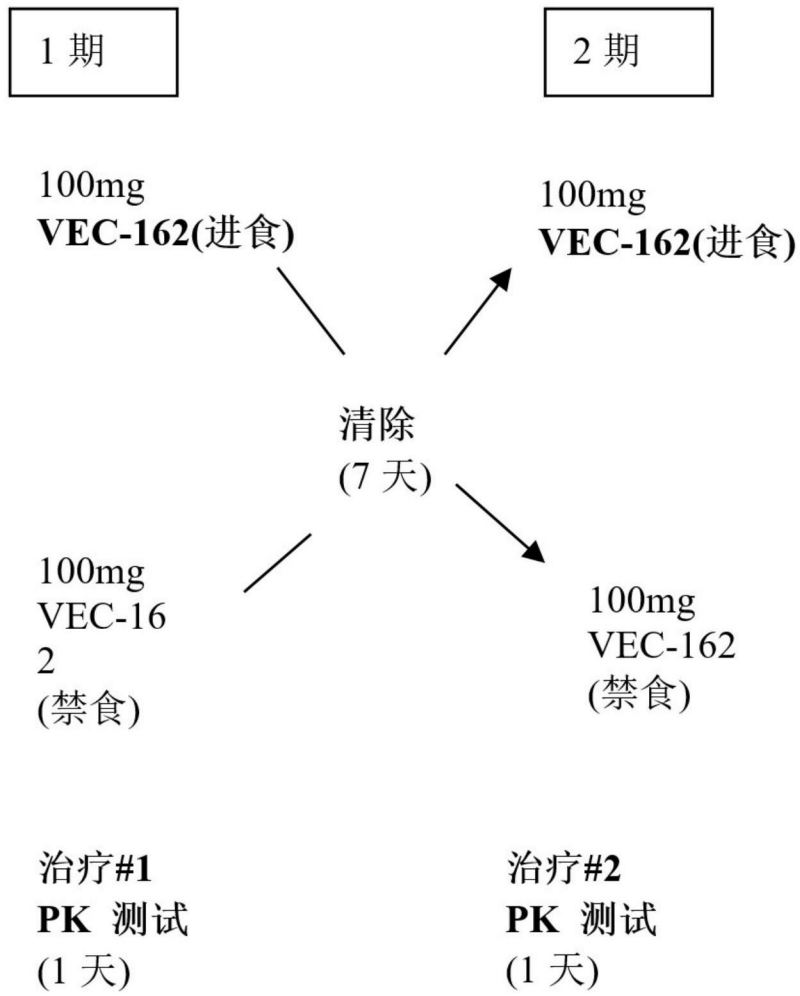


图1