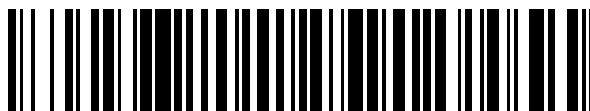


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 211**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2006 E 11185491 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.11.2014 EP 2508621**

54 Título: **Optimización e individualización de la selección y dosificación de medicamentos**

30 Prioridad:

29.11.2005 US 740430 P
16.03.2006 US 783118 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.02.2015

73 Titular/es:

CHILDREN'S HOSPITAL MEDICAL CENTER
(100.0%)
IP and Venture Development, 3333 Burnet
Avenue
Cincinnati OH 45229-3039, US

72 Inventor/es:

GLAUSER, TRACY A.;
WENSTRUP, RICHARD;
VINKS, ALEXANDER A. y
PESTIAN, JOHN

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 529 211 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

Optimización e individualización de la selección y dosificación de medicamentos

5 CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a métodos para la combinación de la información genética de un paciente, de los factores del hospedador no heredables de un paciente y de las características del medicamento candidato para optimizar e individualizar la dosis del medicamento y la selección del compuesto.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Uno de los problemas más importantes pero no resuelto en la terapia con fármacos potentes y a menudo tóxicos ha sido la ausencia de nuestra capacidad para describir, comprender y cuantificar las importantes relaciones mecanísticas y la variabilidad entre las dosis de fármacos, sus concentraciones en sangre, las concentraciones de metabolitos en otros compartimentos corporales y los efectos farmacológicos terapéuticos y tóxicos. En su mayor parte, la definición de la acción farmacológica y de la variabilidad interpaciente se ha limitado a descripciones simplistas poco informativas de los requisitos de dosis máxima y mínima promedio, que no permiten una verdadera individualización de la terapia para cada paciente.

15

20

Se ha demostrado que para algunos fármacos, más del 90 % de la variación medible en los parámetros farmacocinéticos elegidos es heredable. Tradicionalmente, en un análisis farmacocinético (PK) se mide una serie de concentraciones con el tiempo. Se define un modelo estructural y se ajusta a los datos con objeto de obtener estimaciones de los parámetros deseados, tales como el aclaramiento y el volumen de distribución. El modelo se ajusta a los datos individuales mediante el uso de al menos un algoritmo cuadrado que minimice la diferencia entre las concentraciones observadas y las predichas por el modelo. Por razones de simplicidad se hace la asunción de que las diferencias entre las concentraciones observadas y las predichas están provocadas por un error aleatorio. Con este tipo de análisis tradicional se define un modelo para cada sujeto y después se suman los parámetros individuales para todos los individuos. Sin embargo, la imprecisión en la media de muestra y la desviación típica de la muestra son frecuentemente mayores de lo esperado, mientras que las estimaciones de la variabilidad en estos parámetros no están bien caracterizadas.

25

30

La FDA está reconociendo la importancia de la contribución genética a la variación interindividual en la respuesta a la terapia. Se ha producido un aumento significativo en el número de nuevas aplicaciones farmacológicas enviadas a la FDA que contienen información farmacogenética (Wendy Chou, Ph.D./FDA, 3 de abril de 2003). Dos prospectos reflejan esta tendencia. La tioridazina (Mellaril), que se usa en afecciones neuropsiquiátricas, está contraindicada en pacientes que son metabolizadores lentos CYP2D6; esta advertencia se establece específicamente en dos casos en el prospecto. De forma análoga, en múltiples sitios del prospecto de la Atomoxetina (Strattera, un medicamento usado para el ADHD), se establece la asociación entre polimorfismos genéticos en el metabolismo de fármacos y reacciones farmacológicas adversas.

35

40

En ciertos grupos técnicos, tanto como el 10 % de la población adolescente tiene un haplotipo CYP2D6 que está asociado con un metabolismo lento de muchos medicamentos antidepresivos. Véase Wong y col. (2001) Ann. Acad. Med. Singapur 29: 401 - 406. Una prueba genómica clínica de estos individuos tiene claras implicaciones para su tratamiento y pronóstico. En los casos extremos, los niños que eran metabolizadores lentos y que no habían sido identificados tuvieron unos resultados trágicos. Estos casos clínicos negativos han incluido la notificación de la muerte de un niño de nueve años de edad que no fue reconocido como un metabolizador lento CYP2D6. El tratamiento de este niño con fluoxetina continuó a pesar del desarrollo de múltiples síntomas debido a que estos síntomas no fueron reconocidos como relacionados con sus extremadamente altos niveles séricos de fluoxetina. Sallee y col. (2000) J. ChildAdol. Psychiatry 10 (1): 27 - 34.

45

50

Se produjeron reacciones farmacológicas adversas en el 28 % por ciento de los pacientes hospitalizados y en el 17 % por ciento de los niños hospitalizados. En un informe de Phillips en JAMA, se ubicaban 27 fármacos muy frecuentemente en informes de reacciones farmacológicas adversas. El 59 por ciento (16 / 27) de estos fármacos eran metabolizados por al menos una enzima con un genotipo de metabolizador lento. El 37 por ciento (11 / 27) era metabolizado por la CYP2D6, específicamente los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central. El coste anual de la morbilidad y la mortalidad asociadas con reacciones farmacológicas adversas es de 177.000.000 dólares (dólares del año 2000). Claramente la toxicidad farmacológica es una preocupación sanitaria importante, con 100.000 muertes al año y 2.000.000 personas padeciendo una incapacidad permanente u hospitalizaciones prolongadas como resultado directo de reacciones adversas a medicamentos.

55

60

El uso de genotipos individuales con respecto a los genes del CYP para proporcionar un tratamiento farmacológico individualizado se ha sugerido en la técnica anterior, por ejemplo, en el documento WO03/008637; Brockmoeller J y col, Pharmacogenomics 1 (2), 1 de mayo de 2000, páginas 125 - 151; y en Ingelman-Sundberg M y col, Trends in Pharmacological Sciences, 20 (8), 1 de agosto de 1999, páginas 342 - 349.

65

Aunque existe una significativa variabilidad interindividual en la respuesta a la mayoría de los medicamentos, la selección y el ajuste posológico de la medicación son habitualmente empíricos en lugar de individualizados. La principal razón por la que los médicos no incorporan factores genéticos del hospedador y no heredables responsables de esta variabilidad interindividual en los planes de tratamiento es la ausencia de algoritmos aplicables de fácil uso que traduzcan las características del paciente en recomendaciones clínicas. Por lo tanto hay una necesidad en la técnica de una técnica farmacocinética de individualización de la dosis que sea informativa, barata y eficaz.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención concierne de forma general al campo de la identificación de los medicamentos y los regímenes de tratamiento apropiados para una enfermedad basada en el genotipo de los mamíferos, particularmente de seres humanos. Adicionalmente concierne a la base genética de la variación interpaciente en la respuesta a la terapia, incluyendo la terapia farmacológica. Específicamente, la invención describe el uso de variaciones en la secuencia génica para optimizar la eficacia y la seguridad de la terapia farmacológica. La invención se refiere a métodos informatizados y/o a métodos asistidos por ordenador para identificar los subconjuntos de una población de pacientes que responden de forma similar a la terapia farmacológica.

La invención proporciona métodos informatizados y/o métodos asistidos por ordenador para dirigir una terapia farmacológica, particularmente los regímenes de dosificación y la selección de un compuesto, hacia un sujeto o paciente individual. Los métodos incorporan factores genéticos y no heredables en la selección y el ajuste posológico de un fármaco. La invención proporciona algoritmos informatizados para recomendar un régimen de dosificación para un paciente en particular mediante la utilización de modelos poblacionales, información del genotipo e información clínica. Los métodos de la invención permiten la integración iterativa de la información y los datos clínicos del paciente. Los métodos de la invención proporcionan recomendaciones oportunas, fáciles de entender y fáciles de implementar. Adicionalmente la invención proporciona la identificación proactiva de pacientes que potencialmente requieren una evaluación más profunda por parte de un especialista en farmacología clínica. La presente invención está definida por las reivindicaciones.

Es por lo tanto un primer objeto de la presente divulgación proporcionar un método informatizado y/o un método asistido por ordenador para la selección de un régimen de dosificación para un paciente, método que incluye las etapas de: (a) integrar los datos del paciente con la información del genotipo asociado del paciente; (b) generar un perfil de concentración de fármaco para el paciente; (c) integrar el perfil de concentración de fármaco y el perfil de concentración de fármaco objetivo; y (d) proporcionar un régimen de dosificación para un primer compuesto que dé como resultado probable el perfil de concentración de fármaco objetivo en el sujeto. En una forma de realización más detallada, el método adicionalmente incluye las etapas de (x) proporcionar una muestra biológica; (y) monitorizar un biomarcador en la muestra biológica; y (z) integrar el valor del biomarcador con la información del perfil de concentración del fármaco. Alternativamente o además, los datos del paciente pueden comprender datos demográficos y datos clínicos del paciente. Alternativamente o además, los datos clínicos pueden incluir información relativa a un segundo compuesto, en el que el segundo compuesto puede modular el metabolismo del primer compuesto. Alternativamente o además, el primer compuesto puede ser un medicamento neuropsiquiátrico. Alternativamente o además, el método puede comprender adicionalmente la etapa de determinar el genotipo de un paciente en uno o más *loci* de interés.

Es un segundo objeto de la presente divulgación proporcionar un método informatizado y/o un método asistido por ordenador para la selección de un régimen de dosificación para un paciente, en el que el método incluye las etapas de: (a) obtener los datos del paciente; (b) obtener la información del genotipo asociado del paciente; (c) integrar los datos del paciente con la información del genotipo asociado del paciente; (d) generar un perfil de concentración de fármaco para el paciente; (e) integrar el perfil de concentración de fármaco y un perfil de concentración de fármaco objetivo; (f) proporcionar un régimen de dosificación para el compuesto que dé como resultado probable el perfil de concentración de fármaco objetivo en el sujeto; (g) proporcionar una muestra biológica del paciente; (h) monitorizar un biomarcador en la muestra biológica; (i) integrar el valor del biomarcador con la información del perfil de concentración del fármaco; (j) generar un segundo perfil de concentración de fármaco para el paciente; (k) suministrar un segundo perfil de concentración de fármaco; (l) proporcionar un segundo régimen de dosificación para el compuesto que dé como resultado probable el segundo perfil de concentración de fármaco objetivo. Además, el método puede incluir adicionalmente la etapa de llevar a cabo los procesos desde (f) hasta (l) al menos una segunda vez. Alternativamente o además, el método puede incluir adicionalmente la etapa de seleccionar un modelo poblacional para el paciente. Alternativamente o además, el método puede incluir adicionalmente la etapa de generar un valor de probabilidad para una respuesta designada por parte del paciente.

Es un tercer objeto de la presente divulgación proporcionar un método informatizado y/o un método asistido por ordenador de selección de un régimen de dosificación para un paciente, en el que el método incluye las etapas de: (a) generar modelos poblacionales estadísticos de interacciones farmacológicas para una pluralidad de genotipos; (b) obtener la información del genotipo asociado del paciente; y (c) establecer un régimen de dosificación mediante la aplicación de la información del genotipo frente a los modelos poblacionales. Además, la etapa de generar modelos poblacionales puede incluir el uso de algoritmos bayesianos. Alternativamente o además, los modelos

poblacionales de las interacciones farmacológicas pueden estar definidos para una combinación de genotipos e información no genética.

5 Es un cuarto objeto de la presente divulgación proporcionar un método informatizado y/o un método asistido por ordenador para la selección de uno o más fármacos para un paciente que incluye las etapas de: identificar el fenotipo; proporcionar una primera pluralidad de posibles medicamentos basándose en el fenotipo identificado; y calcular una lista clasificada o un índice predictivo de medicamentos a partir de la primera pluralidad de medicamentos basándose, al menos en parte, en factores genéticos específicos del paciente, en factores no heredables del paciente y en factores específicos del fármaco. Además, la etapa de cálculo puede considerar adicionalmente una o más variables de toxicidad preclínica, una o más variables farmacocinéticas, una o más variables de eficacia clínica, una o más variables de toxicidad clínica, uno o más aspectos de seguridad clínica y/o una o más variables de facilidad de uso / cumplimiento. Además, en la etapa del cálculo, una o más de las siguientes variables podrían contribuir linealmente: TI (índice terapéutico - la proporción entre (la dosis letal al 50 % / la dosis terapéutica al 50 %) = medida de la toxicidad inherente del fármaco); F (biodisponibilidad = fracción de la dosis que alcanzó la circulación sistémica como fármaco intacto); fu (el grado con el que un fármaco está unido en el plasma o en la sangre se denomina la fracción no unida = [concentración de fármaco no unido / [concentración de fármaco total]); f-BIND-T (fracción del fármaco que es el sustrato de un transportador de eflujo específico del fármaco "T"); MET-L (fármaco con un metabolismo lineal); f-MET-E (fracción del fármaco que es metabolizada por la enzima metabolizadora del fármaco "E"); PEX (porcentaje de la enzima metabolizadora del fármaco "E" con un polimorfismo funcional "X"); CLcr (aclaramiento de creatinina = el volumen de sangre aclarada de creatinina por unidad de tiempo = (litros/hora)); IDR (índice de reacciones idiosincráticas); FORM (formulación); FREQ (frecuencia de administración diaria del fármaco); MAT ED (nivel de educación maternal); SES (clase socioeconómica); y TRANS (método de transporte a / desde la clínica). Alternativamente o además, en la etapa de cálculo, una o más de las siguientes variables podrían contribuir exponencialmente: ATA (número de polimorfismos del transportador no natural funcional para el paciente específico); MET - NonL (fármaco con un metabolismo no lineal); AEA (número de polimorfismos de la enzima metabolizadora del fármaco no natural funcional para el paciente específico); MED-IND (uso concomitante de medicamentos que inducen las enzimas metabolizadoras); MED-INH (uso concomitante de medicamentos que inhiben las enzimas metabolizadoras); DIET-IND (uso concomitante de complementos dietéticos que inducen las enzimas metabolizadoras); DIET-INH (uso concomitante de complementos dietéticos que inhiben las enzimas metabolizadoras); NNT-EFF (número que se necesitan tratar = número de pacientes que necesitan ser tratados para alcanzar 1 resultado deseado); META-EEF (resultados procedentes de un metaanálisis de eficacia de los ensayos clínicos que implican los medicamentos usados para tratar un trastorno neuropsiquiátrico); NNT-TOX (número que se necesitan tratar = número de pacientes que necesitan ser tratados para obtener 1 resultado de toxicidad); y META-TOX (resultados procedentes de un metaanálisis de toxicidad de los ensayos clínicos que implican los medicamentos usados para tratar un trastorno neuropsiquiátrico).

En otra forma de realización detallada alternativa del cuarto objeto de la presente divulgación, la etapa de cálculo puede implicar la ciencia informatizada de álgebra lineal para integrar datos específicos de la enfermedad de la medicina basada en la evidencia, características farmacológicas básicas específicas del fármaco, principios farmacológicos avanzados específicos del paciente y/o factores medioambientales y genéticos específicos del paciente, para producir una clasificación de medicamentos potenciales. Además, o como alternativa, la etapa de cálculo puede asignar, para cada medicamento potencial, unos valores informatizados correspondientes a una favorabilidad de la utilización del medicamento potencial para una correspondiente pluralidad de factores. Además, la pluralidad de factores puede incluir factores de una pluralidad de las siguientes categorías: datos específicos de la enfermedad de la medicina basada en la evidencia, características farmacológicas básicas específicas del fármaco, principios farmacológicos avanzados específicos del paciente, factores medioambientales y genéticos específicos del paciente. Alternativamente o además, la pluralidad de valores informatizados puede incluir valores positivos para los factores favorables y valores negativos para los factores desfavorables, y la etapa de cálculo implica la adición de los valores informatizados para determinar una puntuación. Alternativamente o además, la pluralidad de valores informatizados puede incluir valores positivos para los factores favorables y valores negativos para los factores desfavorables y las ponderaciones correspondientes a la importancia relativa de dichos factores, y la etapa de cálculo implica la adición de los valores informatizados ponderados para determinar una puntuación.

En otra forma de realización detallada alternativa más de la divulgación, el método informatizado puede comprender adicionalmente una etapa de generar una puntuación de cumplimiento correspondiente a una probabilidad predicha de que el paciente cumpla con una terapia o prescripción programada.

Es un quinto objeto de la presente divulgación que la invención proporciona un método informatizado y/o un método asistido por ordenador para la selección de una dosis de partida de un medicamento para un paciente que incluye las etapas de: para un medicamento dado, determinar si el paciente es un metabolizador rápido del medicamento, un metabolizador intermedio del medicamento o un metabolizador lento del medicamento; calcular la dosis de partida basándose, al menos en parte, en una dosis de fármaco habitual para una población dada (D_{pop}), en la frecuencia de metabolizadores rápidos en la población dada (f_{EM}), en la frecuencia de metabolizadores intermedios en la población dada (f_{IM}) y/o en la frecuencia de metabolizadores lentos en la población general (f_{PM}); y determinar una unidad de ajuste mínimo de la dosis para el medicamento basándose, al menos en parte, en la información genética del paciente. Además, la etapa de determinar si el paciente puede ser un metabolizador rápido del

medicamento, un metabolizador intermedio del medicamento o un metabolizador lento del medicamento se basa, al menos en parte, en la información genética del paciente. Alternativamente o además, (a) el porcentaje de dosis de fármaco habitual D_{pop} para un metabolizador rápido D_{EM} es

$$D_{EM} = 100 / (f_{EM} + f_{IM} \cdot S + f_{PM} \cdot R)$$

5 en la que S es el área bajo la curva de concentración-tiempo para una subpoblación de metabolizador rápido dividido por el área bajo la curva de concentración-tiempo de la subpoblación de metabolizador intermedio, y en la que R es el área bajo la curva de concentración-tiempo para una subpoblación de metabolizador rápido dividido por el área bajo la curva de concentración-tiempo de la subpoblación de metabolizador lento; (b) el porcentaje de dosis de fármaco habitual D_{pop} para un metabolizador lento D_{PM} es

$$D_{PM} = R \cdot D_{EM};$$

y

15 (c) el porcentaje de dosis de fármaco habitual D_{pop} para un metabolizador intermedio D_{IM} es

$$D_{IM} = S \cdot D_{EM}.$$

20 Alternativamente o además, la unidad de ajuste mínimo de la dosis para el medicamento puede basarse, al menos en parte, en varios alelos no funcionales, en el D_{EM} , en el D_{IM} y/o en el D_{PM} .

Es un sexto aspecto de la presente divulgación proporcionar un método informatizado y/o un método asistido por ordenador para la selección de uno o más fármacos para un paciente que incluye las etapas de: identificar al fenotipo; proporcionar una primera pluralidad de posibles medicamentos basándose en el diagnóstico del paciente; y calcular una lista clasificada o un índice predictivo de medicamentos a partir de la primera pluralidad de medicamentos basándose, al menos en parte, el factores genéticos específicos del paciente, en factores no heredables del paciente y en factores específicos del fármaco. Además, la etapa de cálculo puede implicar la ciencia informatizada de álgebra lineal para integrar los datos específicos de la enfermedad de la medicina basada en la evidencia, las características farmacológicas básicas específicas del fármaco, los principios farmacológicos avanzados específicos del paciente y/o factores medioambientales y genéticos específicos del paciente para producir una clasificación de potenciales medicamentos. Alternativamente o además, la etapa de cálculo asigna, para cada medicamento potencial, unos valores informatizados correspondientes a una favorabilidad de utilización del medicamento potencial para una correspondiente pluralidad de factores, en la que la pluralidad de factores puede incluir factores de una pluralidad de las siguientes categorías: datos específicos de la enfermedad de la medicina basada en la evidencia, características farmacológicas básicas específicas del fármaco, principios farmacológicos avanzados específicos del paciente, factores medioambientales y genéticos específicos del paciente. Alternativamente o además, la pluralidad de valores informatizados incluye valores positivos para los factores favorables y valores negativos para los factores desfavorables, y la etapa de cálculo implica la adición de los valores informatizados para determinar una puntuación, en la que la pluralidad de valores informatizados puede incluir valores positivos para los factores favorables y valores negativos para los factores desfavorables y las ponderaciones correspondientes a la importancia relativa de dichos factores, y la etapa de cálculo implica la adición de los valores informatizados ponderados para determinar una puntuación.

45 En otra forma de realización detallada del sexto aspecto de la presente divulgación, el método puede incluir una etapa de generar una puntuación de cumplimiento correspondiente a una probabilidad predicha de que el paciente cumpla con una terapia o prescripción programada.

Es un séptimo aspecto de la presente divulgación proporcionar un ordenador, un sistema informatizado o una herramienta informatizada diseñada y programada para realizar cualquiera de, o todos, los anteriores métodos implementados por ordenador. Además, el ordenador, el sistema informatizado o la herramienta informatizada pueden proporcionar una interfaz de usuario gráfica para proporcionar el conjunto de datos apropiados a los usuarios, tales como cualquiera de los factores analizados anteriormente. Alternativamente, o además, el ordenador, el sistema informatizado o la herramienta informatizada pueden proporcionar una interfaz de usuario gráfica (o cualquier otra salida informatizada, tal como una impresión) para proporcionar el informe, el análisis, la recomendación o cualquier otro resultado procedente de cualquiera de los métodos analizados anteriormente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

60 La Fig. 1 presenta una representación esquemática del proceso implicado en un método de selección de un régimen de dosificación para un paciente individual.

La Fig. 2 presenta los perfiles farmacocinéticos de la risperidona de tres regímenes de dosificación diferentes para un paciente en particular. El Grupo A representa un ejemplo de simulación basado en el modelo farmacocinético del perfil de concentración-tiempo de la risperidona. El Grupo B representa un ejemplo de simulación basado en el modelo farmacocinético del perfil de concentración-tiempo de la risperidona después de alterar el régimen de dosificación. El Grupo C representa un ejemplo de simulación basado en el modelo farmacocinético del perfil de concentración-tiempo de la risperidona con un tercer régimen de dosificación. En cada grupo, una línea continua indica la concentración del compuesto en el paciente predicha mediante los métodos de la invención en cada régimen de dosificación, y la línea discontinua indica el intervalo terapéutico, en este ejemplo, elegido arbitrariamente para que esté entre 3 y 10 ng/ml. El valor observado del biomarcador está indicado con círculos o con triángulos oscuros.

La Fig. 3 es un ejemplo de un segmento (muy pequeño) de una matriz de enfermedad para su uso con un ejemplo de forma de realización de la invención.

La Fig. 4 es una captura de pantalla que ilustra una etapa de un ejemplo de un método implementado por ordenador de la presente invención.

La Fig. 5 es una captura de pantalla que ilustra otra etapa de un ejemplo de un método implementado por ordenador de la presente invención.

La Fig. 6 es una captura de pantalla que ilustra otra etapa de un ejemplo de un método implementado por ordenador de la presente invención.

La Fig. 7 es una captura de pantalla que ilustra otra etapa de un ejemplo de un método implementado por ordenador de la presente invención.

La Fig. 8 es una captura de pantalla que ilustra otra etapa de un ejemplo de un método implementado por ordenador de la presente invención.

La Fig. 9 es una captura de pantalla que ilustra otra etapa de un ejemplo de un método implementado por ordenador de la presente invención.

La Fig. 10 es una captura de pantalla que ilustra otra etapa de un ejemplo de un método implementado por ordenador de la presente invención.

La Fig. 11 es una captura de pantalla que ilustra otra etapa de un ejemplo de un método implementado por ordenador de la presente invención.

La Fig. 12 es una captura de pantalla que ilustra otra etapa de un ejemplo de un método implementado por ordenador de la presente invención.

La Fig. 13 es una captura de pantalla que ilustra otra etapa de un ejemplo de un método implementado por ordenador de la presente invención.

La Fig. 14 es una captura de pantalla que ilustra un informe / análisis de salida generado por un ejemplo de un método implementado por ordenador de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La definición y la descripción de las a menudo complejas relaciones entre la acción farmacológica y la variabilidad interpaciente han sido históricamente muy difíciles. El desarrollo de modelos farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD) de estas variables proporciona un procedimiento para definir y describir las relaciones entre la acción farmacológica y la variabilidad del paciente. Otras acciones adicionales del fármaco o del compuesto (efectos) están directamente relacionadas con la concentración del fármaco en el (los) lugar(es) de acción. Habitualmente existe una mejor relación entre el efecto de un fármaco dado y su concentración en la sangre que entre la dosis del fármaco administrada y el efecto.

La invención proporciona modelos poblacionales para diversos compuestos que incorporan los modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos de acción farmacológica y de variabilidad interpaciente. Adicionalmente la invención proporciona métodos informatizados y/o métodos asistidos por ordenador (incluyendo algoritmos informáticos) que utilizan el uno o más modelos poblacionales de la invención para predecir un régimen de dosificación para un compuesto en particular o para predecir la respuesta de un paciente frente a un compuesto. Los métodos informatizados y/o los métodos asistidos por ordenador (incluyendo algoritmos informáticos) de la invención generan una predicción relativa a la capacidad del sujeto para metabolizar un compuesto de interés. Los métodos informatizados y/o los métodos asistidos por ordenador (incluyendo algoritmos informáticos) de la invención proporcionan una evaluación iterativa de la respuesta de un paciente frente a un régimen de dosificación o a la

incorporación de los datos de un compuesto obtenidos a partir de la monitorización de al menos un biomarcador adecuado. A menudo los sujetos reciben más de un medicamento. Estos medicamentos adicionales pueden afectar a la capacidad del sujeto para metabolizar un compuesto de interés. Por lo tanto, en una forma de realización, los métodos informatizados y/o los métodos asistidos por ordenador (incluyendo algoritmos informáticos) de la invención proporcionan un medio de integración de la información relativa a dicho compuesto o compuestos adicionales y a los efectos de dicho compuesto adicional sobre la capacidad del sujeto para metabolizar un compuesto de interés.

Un "compuesto" comprende, pero no se limita a, un fármaco, un medicamento, un agente, un agente terapéuticamente eficaz, medicamentos neuropsiquiátricos, inhibidores de neurotransmisores, moduladores de receptores de neurotransmisores, proteínas G, inhibidores de receptores de proteínas G, inhibidores de la ACE, moduladores de receptores hormonales, alcoholes, inhibidores de la transcriptasa inversa, moléculas de ácidos nucleicos, antagonistas de la aldosterona, polipéptidos, péptidos, peptidomiméticos, glucoproteínas, factores de transcripción, moléculas pequeñas, receptores de quimiocinas, secuencias de nucleótidos antisentido, ligandos de receptores de quimiocinas, lípidos, anticuerpos, inhibidores de receptores, ligandos, esteroides, esteroides, hormonas, agonistas de receptores de quimiocinas, antagonistas de receptores de quimiocinas, agonistas, antagonistas, moduladores de canales iónicos, diuréticos, enzimas, inhibidores enzimáticos, carbohidratos, desaminasas, inhibidores de desaminasas, hormonas, fosfatasa, lactonas y vasodilatadores. Un compuesto puede comprender adicionalmente un portador farmacéuticamente aceptable.

Algunos medicamentos neuropsiquiátricos incluyen, pero no se limitan a, antidepresivos, agentes mejoradores del estado de ánimo, inhibidores de la recaptación de noradrenalina, aminas terciarias tricíclicas, amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, aminas secundarias tricíclicas, amoxapina, desipramina, maprotilina, protriptilina, nortriptilina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, venlafaxina, antidepresivos atípicos, bupropión, nefazodona, trazodona; antidepresivos noradrenérgicos y específicos serotoninérgicos, mirtazapina, inhibidores de la oxidasa de monoamina, fenolzina, tranilcipromina, selegilina; agentes antipsicóticos, fenotiazinas tricíclicas, clorpromacina, triflupromacina, tioridacina, mesoridacina, flufenacina, trifluoperacina, tioxantenos, clorprotixeno, clopexitol, flupentixol, piflutixol, tiotixeno, dibencepinas, loxapina, clozapina, clotiapina, metiapina, zotapina, fluperlapina, olanzapina, butirofenonas, haloperidol, difenoilbutilpiperidinas, fluspirileno, penfluridol, pimozida, decanoato de haloperidol, indolonas, neurolépticos, agentes ansiolíticos / sedantes, benzodiacepinas, clordiazepóxido, diacepam, oxacepam, clorazepato, loracepam, pracepam, alprazolam y halacepam; agentes estabilizadores del estado de ánimo, sales de litio, ácido valproico; agentes para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, dextroanfetamina, metilfenidato, pemolina y atomoxetina; anticonvulsivantes, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, felbamato, gabapentina, tiagabina, lamotrigina, topiramato, zonisamida, oxcarbazepina, levetiracetam, pregabalina, etotoína y peganona; medicamentos para los dolores de cabeza, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico / acetometafenol / cafeína, diclofenaco, ketoprofeno, ketorolaco, flurbiprofeno, meclofenamato, naproxeno, tartrato de ergotamina, dihidroergotamina, ergotamina, acetometafenol / mucato de isometepteno / dicloralfenazona, succinato de sumatriptán, zolmitriptán, rizatriptán, clorhidrato de naratriptán, almotriptán, frovatriptán, eletriptán, diclofenaco, fenoprofeno, flurbiprofeno, kepaprofeno, naproxeno de sodio, amitriptilina, desipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, venlafaxina, trazodona, bupropión, atonolol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol, diltiazem, nicardipino, nifedipino, nimodipino, verapamilo, divalproex de sodio, gabapentina, ácido valproico y topiramato; y medicamentos para la demencia, tacrina, donapezilo, galantamina, galantamina, rivastigmina y memantina.

Por "fármaco" se entiende una entidad química, un producto biológico o una combinación de entidades químicas o de productos biológicos administrados a una persona para tratar, prevenir o controlar una enfermedad o una afección. El término "fármaco" puede incluir, sin limitación, agentes que están aprobados para su venta como productos farmacéuticos por las agencias sanitarias gubernamentales, tales como la Food and Drug Administration de EE.UU., la European Medicines Evaluation Agency, agentes que no requieren su aprobación por parte de una agencia sanitaria gubernamental, aditivos o suplementos alimenticios incluyendo los agentes comúnmente caracterizados como vitaminas, productos naturales, y mezclas de entidades químicas completa o incompletamente caracterizadas que incluyen agentes naturales o productos naturales purificados o parcialmente purificados. Se entiende que los métodos de la invención son adecuados para su uso con cualquiera de los fármacos o compuestos del Physicians Desk Reference de 2005, Thomson Healthcare 59ª ed., incorporado al presente documento como referencia en su totalidad.

Los métodos informatizados y/o los métodos asistidos por ordenador (incluyendo algoritmos informáticos) de la invención utilizan la información del genotipo asociado del sujeto o paciente. El término "genotipo" se refiere a los alelos presentes en el ADN genómico de un sujeto paciente, en el que un alelo puede definirse como el (los) nucleótido(s) presente(s) en una secuencia de ácidos nucleicos en particular en un(os) sitio(s) en particular. A menudo, un genotipo es el (los) nucleótido(s) presente(s) en un único sitio polimorfo conocido por ser variable entre la población humana. Por "información del genotipo" se entiende la información que pertenece a las variaciones o alteraciones en la estructura genética de un gen o *locus* de interés. La información del genotipo puede indicar la presencia o la ausencia de un alelo predeterminado. Un "*loci* de interés" puede ser un gen, un alelo o un polimorfismo de interés. Los genes o los *loci* de interés incluyen genes que codifican para a) enzimas metabolizadoras de un medicamento específico, a) transportadores específicos de un medicamento, c) receptores

5 específicos de un medicamento, d) enzimas, transportadores o receptores que afectan a otros fármacos que interactúan con el medicamento en cuestión o e) funciones corporales que afectan a las actividades del medicamento en cuestión. En una forma de realización de la invención, algunos *loci* de interés incluyen, pero no se limitan a, cinco genes del citocromo P450, el gen transportador de la serotonina, el gen transportador de la dopamina y los genes receptores de la dopamina. Los cinco genes del citocromo P450 pueden codificar para la CYP2D6, para la CYP1A2, para la CYP2C19, para la CYP2C9 y para la CYP2E1. Algunos alelos de particular interés incluyen, pero no se limitan a, el alelo CYP1A2*1A o el 1A2*3, el alelo CYP2C19*1A, el 2C19*1B o el 2C19*2A y el alelo CYP2D6*1A, el 2D6*2, el 2D6*2N, el 2D6*3, el 2D6*4, el 2D6*5, el 2D6*6, el 2D6*7, el 2D6*8, el 2D6*10, el 2D6*12 o el 2D6*17. Los genes de los receptores de la serotonina codifican para los receptores de la serotonina 1A, 1B, 1D, 2A o 2C y los genes de los receptores de la dopamina codifican para los receptores de la dopamina D1, D2, D3, D4, D5 y D6. El gen transportador de la serotonina también es una parte importante del genotipo. Algunos genes, alelos, polimorfismos y *loci* adicionales de interés se presentan en Tablas 1 y 2.

Tabla 1 Genes del citocromo P450

Gen del citocromo P450	Alelo	Polimorfismo
1A1	* 1A	Ninguno
	* 2	A2455G
	* 3	T3205C
	* 4	C2453A
1A2	* 1A	Ninguno
	* 1F	-164C > A
	* 3	G1042A
1B1	* 1	Ninguno
	* 2	R48G
	* 3	L432V
	* 4	N453S
	* 11	V57C
	* 14	E281X
	* 18	G365W
	* 19	P379L
	* 20	E387K
	* 25	R469W
2A6	* 1A	Ninguno
	* 1B	CYP2A 7 translocado al extremo 3'
	* 2	T479A
	* 5	* 1B + G6440T
2B6	* 1	
	* 1'2	R22C
	* 1'3	S259C
	* 4	K262R
	* 5	R487C
	* 6	Q172H; K262R
	* 7	Q172H; I < 262R; R487C
2C8	* 1A	Ninguno
	* 1B	-271C > A
	* 1C	-370T > G
	* 2	I269F
	* 3	R139K; K399R
	* 4	I264M

ES 2 529 211 T3

Gen del citocromo P450	Alelo	Polimorfismo
2C9	* 1	Ninguno
	* 2	R144C
	* 3	I359L
	* 5	D360E
2C18	rot	T204A
	m2	A460T
2C19 *5(A,B)	* 1A	Ninguno
	* 1B	I331V
	* 2A	Defecto de ajuste
	* 2B	Defecto de ajuste; E92D
	* 3	Nuevo codón de detención 636G > A
	* 4	Codón de inicio GTG, 1A > G
	* 5 (A, B)	1297C > T, cambio de aminoácido (R433W)
	* 6 * 7	395G > A, cambio de aminoácido (R132Q) IVS5+2T > A, defecto de ajuste
* 8	358T > C, cambio de aminoácido (W120R)	
2D6	* 1A	Ninguno
	* 2	G1661C, C2850T
	* 2N	Duplicación del gen
	* 3	Delección A2549
	* 4	G1846A
	* 5	Delección del gen
	* 6	Delección T1707
	* 7	A2935C
	* 8	G1758T
	* 10	C100T
	* 12	G124A
	* 17	C1023T, C2850T
	* 35	G31A
2E1	* 1A	Ninguno
	* 1C, * 1D	(repeticiones de 6 o e 8 pb)
	* 2	G1132A
	* 4	G476A
	* 5	G(-1293)C
	* 5	C(-1053)T
	* 7	T(-333)A
	* 7	G(-71)T
	* 7	A(-353)G

ES 2 529 211 T3

del citocromo P450	Alelo	Polimorfismo
34A	* 1A	Ninguno
	* 1B	A(-392)G
	* 2	Cambio de aminoácido (S222P)
	* 5	Cambio de aminoácido (P218R)
	* 6	Cambio del marco de lectura, 831 ins A
	* 12	Cambio de aminoácido (L373F)
	* 13	Cambio de aminoácido (P416L)
	* 15A	Cambio de aminoácido (R162Q)
	* 17	Cambio de aminoácido (F189S, disminuido)
* 18A	Cambio de aminoácido (L293P, aumentado)	
35A	* 1A	Ninguno
	* 3	A6986G
	* 5	T12952C
	* 6	G14960A

Tabla 2: Genes que no son del citocromo P450

Gen	Símbolo	Polimorfismo
Transportador de dopamina	DAT1, SLC6A3	VNTR de 40 pb 10 repeticiones del alelo G710A, Q237R C124T, L42F
Receptor de dopamina D1	DRD1	DRD 1 B2 T244G C179T G127A T11G C81T T5950, S199A G150T, R50S C1100, T37R A109C, T37P
Receptor de dopamina D2	DRD2	TaqI A A1051G, T35A C932G, S311 C C928, P31 OS G460A, V1541
Receptor de dopamina D3	DRD3	Ball en el exón I MspI DRD31 Gly/Ser (alelo 2) A250, S9G
Receptor de dopamina D4	DRD4	48 repeticiones en exón 3 7 repeticiones del alelo Inserción / deleción de 12/13 pb T581G, V194G C841G, P281A
Receptor de dopamina D5	DRD5	T978C L88F A889C, T297P G1252A, V4181 G181A, V61M G185C, C62S T2630, R88L G1354A, W455

ES 2 529 211 T3

Gen	Símbolo	Polimorfismo
Hidroxilasa de triptófano	TPH	A218C A779C G-5806T
Gen	Símbolo	Polimorfismo
		A-6526G (CT) _m (CAMCT) _p alelo 194 en la UTR en 3', distante 5657 pb del exón 11
Transportador de serotonina	5-HTTR	Repetición del promotor (inserción de 44 pb (L)/delección(S) (L = forma larga; S = forma ShOli) Exón 2 variable Repetición A1815C G603C G167C
Receptor de serotonina 1A	HTR1A	RsaI G815A, G272D G656T, R219L C548T, P551 I A82G, 128V G64A, G22S C47T, P16L
Receptor de serotonina 1B	HTR1B	G861C
	T371G, T655C, F219L	G861C, V287V T371G, F124C T655C, F219L A1 099G, I367V G1120A, E374K
Receptor de serotonina 1D	HTR1D	G506T C173T C794T, S265L
Receptor de serotonina 2A	HTR2A T102C T516C	C74A T102C T516C C1340T C1354T
Receptor de serotonina 2C	HTR2C	G796C C10G, L4V G68C, C23S
Catecol-o-metiltransferasa	COMT	G158A (también conocido como Val/Met) G214T A72S G101C C34S G473A

En una forma de realización de la invención, se utilizan los métodos informatizados y/o los métodos asistidos por ordenador (incluyendo algoritmos informáticos) para seleccionar un régimen de dosificación para un paciente en necesidad de un medicamento neuropsiquiátrico. Un gen importante en el grupo neuropsiquiátrico es CYP2D6. Los sustratos de la CYP2D6 normalmente son bases débiles con el sitio de unión catiónico localizado lejos del átomo de carbono que se va a oxidar. En particular, algunos sustratos de la CYP2D6 incluyen amitriptilina, nortriptilina, haloperidol y desipramina. Algunos individuos tienen alteradas las secuencias génicas de la CYP2D6 lo que da como resultado la síntesis de enzimas desprovistas de actividad catalítica, o de enzimas con una actividad catalítica disminuida. Estos individuos metabolizan lentamente los SSRIs y los antidepresivos tricíclicos (TCAs). También se ha observado la duplicación / multiplicación del gen funcional CYP2D6 y da como resultado un metabolismo ultrarrápido de los SSRIs y de otros fármacos. Los individuos que no tienen polimorfismos, deleciones o duplicaciones inactivadoras tienen el fenotipo de un metabolizador farmacológico rápido y se denominan CYP2D6*1. Los alelos CYP2D6*3 y *4 suponen prácticamente el 70 % de todas las deficiencias que dan como resultado un fenotipo metabolizador lento. El polimorfismo responsable de CYP2D6*3 (2549A > del) produce un cambio en marco en el ARNm. Un polimorfismo implicado con el alelo CYP2D6*4 (1846G > A) desestabiliza el ajuste del ARNm. Estos cambios producen formas truncadas de la CYP2D6 desprovistas de actividad catalítica. Otros metabolizadores

5 lentos son CYP2D6*5, *10 y *17. El CYP2D6*5 es debido a una completa delección del gen. Los polimorfismos en CYP2D6* 10 y *17 producen sustituciones de aminoácidos en la enzima CYP2D6, que tiene una actividad enzimática disminuida. Todos estos polimorfismos son rasgos autosómicos codominantes. Sólo los individuos que son homocigóticos o que son heterocigóticos compuestos para estos polimorfismos son metabolizadores lentos. Los individuos que son heterocigóticos, con un gen normal y un gen polimorfo, tendrán un metabolismo intermedio entre metabolizadores rápidos (normales) y metabolizadores lentos. Los individuos que sean heterocigóticos para los alelos de duplicación / multiplicación son metabolizadores ultrarrápidos.

10 El CYP 1A2 metaboliza muchas anilinas aromáticas y heterocíclicas, incluyendo clozapina e imipranilina. El alelo CYP1A2 *1F puede dar como resultado un producto con una mayor inducibilidad o una actividad aumentada. (Véase Sachse y col. (1999) Br. J. Clin. Pharmacol. 47: 445 - 449). El CYP2C19 también metaboliza muchos sustratos, incluyendo imipramina, citalopram y diazepam. Los alelos CYP2C19 *2A, *2B, *3, *4, *5A, *5B, *6, *7 y *8 codifican para productos con poca o ninguna actividad. Véase Theanu y col. (1999) J. Pharmacol. Exp. Ther. 290: 635 - 640.

15 El CYP1A1 puede estar asociado con reacciones tóxicas o alérgicas mediante la generación extrahepática de metabolitos reactivos. El CYP3A4 metaboliza diversos sustratos, incluyendo alprazolam. El CYP1B1 puede estar asociado con reacciones tóxicas o alérgicas mediante la generación extrahepática de metabolitos reactivos y también metaboliza hormonas esteroideas (por ejemplo, 17-estradiol). Algunos sustratos de CYP2A6 y de CYP2B6 incluyen ácido valproico y bupropión, respectivamente. Algunos sustratos de CYP2C9 incluyen Tylenol y antabús (disulfuram). Algunos sustratos de CYP2E1 incluyen fenitoína y carbamazepina. Las disminuciones en la actividad de una o más enzimas del citocromo P450 pueden impactar en una o más de las otras enzimas del citocromo P450.

20 Los métodos de determinación de la información del genotipo son conocidos en la técnica. En la práctica de la invención puede emplearse la información del genotipo obtenida mediante cualquier método de determinación del genotipo conocido en la técnica. En los métodos de la invención puede usarse cualquier medio de determinación del genotipo conocido en la técnica.

25 Generalmente se usa ADN genómico en la determinación del genotipo, aunque se ha usado el análisis del ARNm en algunos casos como método de cribado. Pueden usarse métodos rutinarios disponibles comercialmente para extraer el ADN genómico a partir de una muestra de sangre o de tejido, tales como el kit QIAamp® Tissue (Qiagen, Chatsworth, CA), el Wizard® Genomic DNA purification kit (Promega) y el A.S.A.P.™ Genomic DNA isolation kit (Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN).

30 Normalmente, antes de determinar el genotipo se realiza una amplificación enzimática del segmento de ADN que contiene los *loci* de interés. Un tipo habitual de amplificación enzimática es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Algunos métodos conocidos de PCR incluyen, pero no se limitan a, métodos que usan cebadores apareados, cebadores anidados, cebadores específicos individuales, cebadores degenerados, cebadores específicos génicos, cebadores específicos vectoriales, cebadores parcialmente desapareados, y similares. Algunos métodos conocidos de PCR incluyen, pero no se limitan a, métodos que usan polimerasas de ADN procedentes de extremófilos, polimerasas de ADN modificadas y una PCR de largo alcance. Se reconoce que en los métodos de la invención es preferible el uso de unas condiciones de reacción de la PCR de alta fidelidad. Véase también Innis y col., eds. (1990) PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications (Academic Press, Nueva York); Innis y Gelfand, eds. (1995) PCR Strategies (Academic Press, Nueva York); Innis y Gelfand, eds. (1999) PCR Methods Manual (Academic Press, Nueva York); y PCR Primer: A Laboratory Manual, Ed. por Dieffenbach, C. y Dveksler, G., Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1995. Los métodos de amplificación mediante PCR de largo alcance incluyen métodos tales como los descritos en TaKaRa LA PCR guide, Takara Shuzo Co., Ltd.

35 Cuando se usa ARN como fuente de moldes, puede usarse una transcriptasa inversa para sintetizar las hebras de ADN complementario (ADNc). También puede usarse una reacción en cadena de la ligasa, una amplificación por desplazamiento de hebra, una replicación de secuencia autosostenida o una amplificación basada en secuencias de ácidos nucleicos, para obtener los ácidos nucleicos aislados. Véase, por ejemplo, Lewis (1992) Genetic Engineering News 12 (9): 1; Guatelli y col. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 87: 1874 - 1878; y Weiss (1991) Science 254: 1292-1293.

40 Algunos métodos de determinación del genotipo incluyen, pero no se limitan a, secuenciación directa de nucleótidos, secuenciación con cebador coloreado, hibridación específica de alelos, digeridos de restricción de alelos específicos, reacciones de escisión de emparejamiento incorrectos, MS-PCR, PCR específica de alelos y kits disponibles comercialmente tales como aquellos para la detección de las variantes del citocromo P450 (los kits TAG-IT™ están disponibles en Tm Biosciences Corporation (Toronto, Ontario). Véase Stoneking y col., 1991, Am. J. Hum. Genet. 48: 370 - 382; Prince y col., 2001, Genome Res. 11 (1): 152 - 162; y Myakishev y col., 2001, Genome 11 (1): 163 - 169.

45 Algunos métodos adicionales de determinación del genotipo incluyen, pero no se limitan a, métodos que implican poner en contacto una secuencia de un ácido nucleico correspondiente a uno de los *loci* de interés o un producto de dicho *locus* con una sonda. La sonda es capaz de distinguir una forma particular del gen o del producto del gen, o la presencia de una variación o variaciones en particular, por ejemplo, mediante una unión o una hibridación

diferencial. Por lo tanto, algunos ejemplos de sondas incluyen sondas de hibridación de ácidos nucleicos, sondas peptídicas de ácidos nucleicos, sondas que contienen nucleótidos que también contienen al menos un análogo de nucleótido, y anticuerpos, tales como anticuerpos monoclonales, y otras sondas. Los expertos en la técnica están familiarizados con la preparación de sondas con unas especificidades en particular. El experto en la técnica reconocerá que pueden ajustarse diversas variables para optimizar la discriminación entre las formas variantes de un gen, incluyendo cambios en la concentración salina, en el pH, en la temperatura, y la adición de diversos agentes que afectan a la afinidad diferencial del apareamiento de bases (véase Ausubel y col., eds. (1995) *Current Protocols in Molecular Biology*, (Greene Publishing and Wiley-Interscience, Nueva York).

Los ejemplos de los métodos informatizados y/o de los métodos asistidos por ordenador (incluyendo algoritmos informáticos) de la invención pueden emplear el siguiente fundamento. Las características farmacocinéticas de un compuesto, particularmente de un fármaco neuropsiquiátrico, afectan a la dosis inicial de un compuesto más que las propiedades farmacodinámicas del compuesto. El perfil farmacocinético de un compuesto es una suma dinámica de su absorción, distribución, metabolismo y excreción. Las diferencias genéticas en las enzimas metabolizadoras de fármacos (DME) que afectan a la actividad enzimática y por lo tanto al metabolismo del fármaco constituyen un componente importante de la mayoría de la variabilidad farmacocinética de los compuestos. Algunas DMEs incluyen, pero no se limitan a, a) enzimas metabolizadoras específicas del medicamento, a) transportadores específicos del medicamento, c) receptores específicos del medicamento, d) enzimas, transportadores o receptores que afectan a otros fármacos que interactúan con el medicamento en cuestión, o e) funciones corporales que afectan a las actividades del medicamento en cuestión. La mayoría de las características de absorción, distribución y excreción de los compuestos son independientes de la variabilidad genética en la actividad DME. Algunos polimorfismos específicos de DME afectan al metabolismo de la mayoría de los compuestos de una forma reproducible, predecible, uniforme. Normalmente un polimorfismo detectable en una DME específica no tendrá ningún efecto o reducirá la actividad de la enzima. Por lo tanto, el sujeto podrá tener:

1. dos alelos funcionales (un metabolizador natural, normal o rápido);
2. un alelo funcional (un metabolizador intermedio); o
3. ningún alelo funcional (un metabolizador lento).

Adicionalmente, para ciertos genes tales como el CYP2D6, puede haber presentes múltiples copias del gen. En dichos casos, la presencia de más de dos alelos funcionales para un gen en particular se correlaciona con un estado de metabolizador ultrarrápido.

Frecuentemente, más de una DME trabajando conjuntamente en serie o en paralelo metabolizan un compuesto en particular. El efecto de la variabilidad genética para cada DME puede ser determinado independientemente y en combinación. La invención proporciona métodos de combinación o de integración del efecto de la variabilidad genética para cada DME o DMEs que funcionan secuencialmente o simultáneamente. Los métodos de la invención utilizan un modelado y un análisis farmacocinético de la población bayesiana para integrar y predecir los efectos de múltiples DMEs sobre el metabolismo de un compuesto en particular.

También, el uso concomitante de más de un compuesto puede afectar a la actividad de una DME de un sujeto. De nuevo, el efecto de la variabilidad genética para cada DME puede ser determinado independientemente para cada compuesto. Los métodos informatizados y/o los métodos asistidos por ordenador (incluyendo algoritmos informáticos) de la invención utilizan un modelado y un análisis farmacocinético de la población bayesiana para integrar y predecir los efectos de múltiples compuestos sobre una o más DMEs. Los métodos de la invención permiten la integración de la información sobre la variabilidad genética de una o más DMEs y de uno o más compuestos para generar un valor del área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC). El valor del AUC refleja la cantidad de un compuesto en particular accesible a un paciente, y es la variable clínicamente importante.

El valor del AUC está determinado por la dosis de fármaco y por la farmacocinética específica del paciente. Antes de esta invención, la práctica médica utilizaba una metodología de "uno sirve para todos" que mantenía la dosis de fármaco constante. En la metodología de "uno sirve para todos", la variabilidad en la farmacocinética entre los pacientes da lugar a una variabilidad en el AUC que da como resultado una variabilidad clínica interpaciente, tal como efectos secundarios o niveles variables de eficacia. Por lo tanto, los métodos de la invención proporcionan un medio para seleccionar regímenes de dosificación de un compuesto que proporciona a los pacientes unos valores similares del AUC. Los métodos de la invención integran el número de variaciones genéticas que se van a incluir, la frecuencia de población para cada variación genética y los datos del AUC para cada variación genética. Los métodos de la invención transforman una población heterogénea en múltiples subpoblaciones homogéneas. Dichas subpoblaciones homogéneas, los regímenes de dosificación adecuados y los compuestos adecuados pueden ser descritos en un perfil de población de la invención.

Por "régimen de dosificación" se entiende una combinación de factores que incluye "el nivel de la dosis" y "la frecuencia de administración". Un régimen de dosificación optimizado proporciona un equilibrio terapéuticamente razonable entre la eficacia farmacológica y los efectos perjudiciales. Una "frecuencia de administración" se refiere a la frecuencia en un periodo de tiempo especificado con la que se administra el tratamiento, por ejemplo, una vez, dos veces, o tres veces al día, cada dos días, cada dos semanas, etc. Para un compuesto o compuestos de interés,

se elige una frecuencia de administración que consiga un nivel sérico promedio o de pico farmacológicamente eficaz sin unos excesivos efectos perjudiciales. Por lo tanto, es deseable mantener el nivel sérico del fármaco en una ventana terapéutica de concentraciones durante un elevado porcentaje del tiempo.

- 5 El ejemplo de programa informático de la invención emplea métodos bayesianos. Los métodos bayesianos permiten menos mediciones farmacológicas para la estimulación de los parámetros PK individuales, tamaños de muestra (por ejemplo, una muestra) y muestras aleatorias. Los datos de monitorización del fármaco terapéutico, cuando se aplican apropiadamente, también pueden usarse para detectar y cuantificar las interacciones farmacológicas clínicamente relevantes. Estos métodos son más informativos, más baratos y más fiables que los métodos que se basan en informar simplemente de los resultados, como los siguientes, dentro o por encima de un intervalo publicado.

Determinación del índice predictivo denominado "índice de simplicidad"

15 Definiciones:

Se usarán las siguientes abreviaturas y definiciones en la construcción del índice de simplicidad - las variables están agrupadas por temas comunes:

20 *Variables de toxicidad preclínica*

1. TD50 = denominada "dosis terapéutica al 50 %" = la dosis de medicamento que da como resultado que el 50 % de los animales ensayados consigan el resultado terapéutico deseado
 2. DL50 = denominada "dosis letal al 50 %" = la dosis de medicamento que da como resultado la muerte del 50 % de los animales del ensayo
 3. TI = denominado índice terapéutico = la proporción entre DL50 / TD50 = una medida de la toxicidad inherente del fármaco

30 *Variables farmacocinéticas*

4. F = biodisponibilidad = fracción de la dosis que alcanzó la circulación sistémica como fármaco intacto
 5. fu = el grado con el que un fármaco está unido en plasma o la sangre se denomina fracción no unida = [concentración de fármaco no unido] / [concentración de fármaco total]
 6. f-BIND-T = fracción del fármaco que es el sustrato de un transportador de eflujo específico para el fármaco "T"
 7. PTX = porcentaje de transportador "T" con un polimorfismo funcional "X"
 8. ATA = número de polimorfismos del transportador no natural funcional para el paciente específico
 9. MET - NonL = fármaco con un metabolismo no lineal
 10. MET - L = fármaco con un metabolismo lineal
 11. f-MET-E = fracción del fármaco que es metabolizada por la enzima metabolizadora del fármaco "E"
 12. PEX= porcentaje de la enzima metabolizadora del fármaco "E" con un polimorfismo funcional "X"
 13. AEA = número de polimorfismos de la enzima metabolizadora del fármaco no natural funcional para el paciente específico
 14. AUC = área bajo la curva de concentración-plasmática tiempo = mg*hora/l
 15. CL = aclaramiento = volumen de sangre aclarada de fármaco por unidad de tiempo = (litros/hora), CL = dosis/AUC
 16. CLcr = aclaramiento de creatinina = volumen de sangre aclarada de creatinina por unidad de tiempo = (litros/hora)
 17. MED-IND = uso concomitante de medicamentos que inducen las enzimas metabolizadoras
 18. MED-INH = uso concomitante de medicamentos que inhiben las enzimas metabolizadoras
 19. DIET-IND = uso concomitante de complementos dietéticos que inducen las enzimas metabolizadoras
 20. DIET-INH = uso concomitante de complementos dietéticos que inhiben las enzimas metabolizadoras

55 *Variables de eficacia clínica*

21. NNT- EFF = número que se necesitan tratar = número de pacientes que necesitan ser tratados para alcanzar 1 resultado deseado
 22. OR = cociente de posibilidades = una medida del grado de asociación; por ejemplo, la posibilidad de alcanzar el resultado deseado entre los casos tratados en comparación con la posibilidad de no alcanzar el resultado deseado entre los controles
 23. META-EFF = resultados procedentes de un metaanálisis de eficacia de los ensayos clínicos que implican los medicamentos usados para tratar un trastorno neuropsiquiátrico

65 *Variables de toxicidad clínica*

24. NNT- TOX = número que se necesitan tratar = número de pacientes que necesitan ser tratados para

obtener 1 resultado de toxicidad

25. OR = cociente de posibilidades = una medida del grado de asociación; por ejemplo, la posibilidad de alcanzar la toxicidad farmacológica entre los casos tratados en comparación con la posibilidad de no alcanzar la toxicidad farmacológica entre los controles

5 26. META-TOX = resultados procedentes de un metaanálisis de toxicidad de los ensayos clínicos que implican los medicamentos usados para tratar un trastorno neuropsiquiátrico

Aspectos de seguridad clínica

10 27. IDR = índice de reacciones idiosincráticas

Variables de facilidad de uso / cumplimiento

- 15 28. FORM = formulación
 29. FREQ = frecuencia de administración diaria del fármaco
 30. MAT ED = nivel de educación maternal
 31. SES = clase socioeconómica
 32. TRANS = método de transporte a / desde la clínica

20 Puede usarse un algoritmo para clasificar los medicamentos más apropiados para un paciente individual. El diseño del algoritmo requiere la identificación inicial del fenotipo, que proporciona una identificación preliminar del universo de posibles medicamentos. En la siguiente etapa del algoritmo pueden introducirse secuencialmente los resultados de los análisis del gen objetivo. El algoritmo que produce el índice predictivo (denominado "índice de simplicidad") combina los factores anteriores mediante el uso de los siguientes principios:

- 25 1. Cada factor contribuye de forma diferente basándose en la ponderación y la graduación de las variables determinadas durante el proceso de validación.
 2. Las siguientes variables contribuyen linealmente a la puntuación de clasificación final: TI, F, fu, f-BIND-T, MET - L, f-MET-E, PEX, CL_{cr} IDR, FORM, FREQ, MAT ED, SES, TRANS
 30 3. Las siguientes variables contribuyen exponencialmente a la puntuación de clasificación final: ATA, MET - NonL, AEA, MED-IND, MED-INH, DIET-IND, DIET-INH, NNT- EFF, META-EEF, NNT- TOX, META-TOX

35 El algoritmo produce una lista clasificada de medicamentos basándose en los anteriores factores genéticos específicos del paciente, en los factores del paciente no heredables y en factores específicos del fármaco. A continuación se describe con detalle un ejemplo de herramienta informática para la determinación de dicho índice predictivo, denominado "índice de simplicidad".

Determinación de la dosis de partida inicial

40 Se usarán las siguientes abreviaturas y definiciones en la determinación de la dosis de partida inicial:

Abreviaturas:

- 45 D_{pop} = la dosis de fármaco habitual percibida por la población general
Metabolizadores rápidos
 EM = metabolizador rápido
 f_{EM} = frecuencia de metabolizadores rápidos en la población general
 D_{EM} = dosis de fármaco para la subpoblación de metabolizadores rápidos
 AUC_{EM} = área bajo la curva de concentración tiempo para la subpoblación de metabolizadores rápidos
 50 *Metabolizadores intermedios*
 IM = metabolizador intermedio
 f_{IM} = frecuencia de metabolizadores intermedios en la población general
 D_{IM} = dosis de fármaco para la subpoblación de metabolizadores intermedios
 AUC_{IM} = área bajo la curva de concentración tiempo para la subpoblación de metabolizadores intermedios
 55 *Metabolizadores lentos*
 PM = metabolizador lento
 f_{PM} = frecuencia de metabolizadores lentos en la población general
 D_{PM} = dosis de fármaco para la subpoblación de metabolizadores lentos
 AUC_{PM} = área bajo la curva de concentración tiempo para la subpoblación de metabolizadores lentos

60 La siguiente sección describe cómo se determina la dosis para los subgrupos más homogéneos; los resultados de dosis están expresados como una fracción de las dosis habituales del médico del grupo completo heterogéneo.

65 Para una cualquiera de las DME polimorfas (asumiendo que todas las demás DME polimorfas pertinentes tienen una actividad normal), la dosis habitual de fármaco observado en una población es la suma ponderada de las dosis de fármaco en cada subpoblación genética diferente expresada en la ecuación 1: (véase Kirchheiner Acta Psychiatr

Scand 2001: 104: 173 - 192, PERO nótese que los autores confundieron la ecuación no numerada entre las Ecuaciones 1 y 2, página 178):

$$D_{pop} = f_{EM} * D_{EM} + f_{IM} * D_{IM} + f_{PM} * D_{PM} \quad \text{(Ecuación 1)}$$

5 Asumiendo que el objetivo es mantener la misma AUC para las tres subpoblaciones de pacientes, se mantienen las siguientes relaciones de dosis entre las subpoblaciones:

$$10 \quad D_{PM} = D_{EM} * (AUC_{EM}/AUC_{PM}) \text{ OR } D_{PM} = D_{EM} * R \text{ if } R = (AUC_{EM}/AUC_{PM}) \quad \text{(Ecuación 2)}$$

$$D_{IM} = D_{EM} * (AUC_{EM}/AUC_{IM}) \text{ OR } D_{IM} = D_{EM} * S \text{ if } S = (AUC_{EM}/AUC_{IM}) \quad \text{(Ecuación 3)}$$

15 Mediante la sustitución de las ecuaciones 2 y 3 en la ecuación 1, y reordenado después la ecuación para resolver el porcentaje de ajuste de la dosis necesario para cada subgrupo con respecto a la dosis de la población:

$$D_{EM} (\%) = 100 / (f_{EM} + f_{IM} * S + f_{PM} * R) \quad \text{(Ecuación 4)}$$

$$D_{PM} (\%) = R * D_{EM} \quad \text{(Ecuación 5)}$$

$$20 \quad D_{IM} (\%) = S * D_{EM} \quad \text{(Ecuación 6)}$$

Las ecuaciones 4, 5 y 6 muestran cómo se determina la dosis para los subgrupos más homogéneos, y cómo se expresan los resultados de la dosis como una fracción de las dosis habituales del médico del grupo completo heterogéneo.

25 Determinación de las "unidades de ajuste de la dosis mínima"

30 El efecto acumulativo de varias alteraciones genéticas o medioambientales en la actividad de la DME dará como resultado una variabilidad interpaciente en los posteriores requisitos de dosificación del fármaco. Si la variabilidad es lo suficientemente grande, entonces la metodología de dosificación de "uno sirve para todos" puede provocar una toxicidad notable en algunos pacientes y la ausencia de eficacia en otros. En esta situación, los médicos alteran su comportamiento de prescripción del fármaco o de dosis de fármaco. Definimos el menor cambio de dosis clínicamente relevante usado por los médicos para compensar esta variabilidad interpaciente como la "unidad de ajuste de dosis mínima" (unidad MDA).

35 La unidad MDA para los fármacos neuropsiquiátricos es del 20 %. Esto significa que un médico alterará su dosis de medicamento neuropsiquiátrico en respuesta a una información específica si el cambio de la dosis es del 20 % o mayor. Las alteraciones que individualmente o combinadas sugieren un cambio < 20 % en la dosis de los medicamentos neuropsiquiátricos habitualmente son ignoradas.

40 Las unidades MDA son aditivas - por lo que un paciente con una unidad MDA de un polimorfismo genético y una unidad MDA de una interacción farmacológica necesita una reducción en la dosis del 40 %.

45 Ejemplo: la metodología de la sección previa da lugar a unas recomendaciones individualizadas de la dosis inicial de fármaco para cada uno de los 3 subgrupos (metabolizador rápido, lento e intermedio). Cada subgrupo representa un número específico de alelos funcionales para la DME específica (los metabolizadores rápidos tienen 2 funcionales, los metabolizadores intermedios tienen 1 funcional y los metabolizadores lentos tienen 0 funcionales). Las recomendaciones de dosis resultantes están expresadas como porcentajes de la dosis de partida inicial del médico. Es posible investigar el efecto de cifras crecientes de alelos no funcionales mediante el uso de estas nuevas recomendaciones de dosis. Por ejemplo, si DR_X % es la recomendación de dosis para el subgrupo X expresada como un porcentaje de la dosis de partida habitual del médico, entonces lo siguiente es cierto:

$$55 \quad \text{Efecto del alelo no funcional de la reivindicación 1} = (DR_{EM}\% - DR_{IM}\%) / DR_{EM}\%$$

$$\text{Efecto del alelo no funcional de la reivindicación 2} = (DR_{EM}\% - DR_{PM}\%) / DR_{EM}\%$$

A continuación hay una hoja de cálculo (Tabla 3) que examina esto para CYP2D6, CYP2C19 y CYP2C9. La siguiente tabla de resumen de muestra que:

60

ES 2 529 211 T3

- a. es apreciable que cada alelo no funcional adicional altera la recomendación de dosis en al menos un 20 %
 b. existe una relación entre "dosis genética" - "reducción de la dosis" que parece ser constante a través de estos 3 genes CYP450. Puede usarse esta metodología para solidificar la importancia de los subsiguientes genes DM y para cuantificar su efecto en unidades MDA.
 5 c. 2D6 y 2C 19 tienen 1 unidad MDA por alelo no funcional
 d. 2C9 tiene 2 unidades MDA por alelo no funcional. Esto implica que el fármaco metabolizado a través de 2C9 tiene una variabilidad muy amplia en los requisitos de dosis. Esto confirma la impresión clínica sobre estos fármacos (warfarina, fenitoína).

10

Tabla 3

2D6		2D6	PM (%)	IM (%)	EM (%)	UM (%)		2 al	1 al	al
Antipsicóticos	A	atomoxetina	20	100	100	100		0,80	0,00	
Psicoestimulantes	B	imipramina	28	79	131	182		0,79	0,40	1,98
Antidepresivos	A	perfenazina	31	80	129	178		0,76	0,38	2,00
Antidepresivos - TCA	B	doxepin	36	82	127	173		0,72	0,35	2,02
Antipsicóticos	B	maprotilina	36	82	127	173		0,72	0,35	2,02
Antipsicóticos	B	trimipramina	37	91	131	178		0,72	0,31	2,35
Antipsicóticos	A	tioridazina	40	85	126	140		0,68	0,33	2,10
Antidepresivos	A	deslpramina	42	83	125	167		0,66	0,34	1,98
Antidepresivos	A	nortriptilina	53	96	119	152		0,55	0,19	2,87
Antidepresivos - TCA	B	clomipramina	60	89	117	146		0,49	0,24	2,04
Antipsicóticos	A	olanzapina	61	105	122	139		0,50	0,14	3,59
Antidepresivos - SSRIs	A	zuclopentixol	63	90	116	142		0,46	0,22	2,04
Antipsicóticos	A	paroxetina	66	90	114	138		0,42	0,21	2,00
Antipsicóticos	A	venlafaxina	68	86	109	130		0,38	0,21	1,78
Antipsicóticos	B	fluvoxamina	69	93	112	131		0,38	0,17	2,26
Antipsicóticos	A	aripiazol	70	92	113	134		0,38	0,19	2,05
Antipsicóticos	B	amitriptilina	73	92	111	130		0,34	0,17	2,00
Antidepresivos	A	flupentixol	74	86	116	146		0,36	0,26	1,40
Antidepresivos	B	mianserina	74	90	114	134		0,35	0,21	1,67
Antipsicóticos	A	haloperidol	76	97	107	126		0,29	0,09	3,10
Antidepresivos - TCA	A	trazadona	76	93	110	127		0,31	0,15	2,00
Antidepresivos - SSRIs	B	fluoxetina	78	94	107	120		0,27	0,12	2,23
Antidepresivos - TCA	A	perazina	86	91	110	117		0,22	0,17	1,26
Antipsicóticos	A	risperidona	87	96	106	116		0,18	0,09	1,90
Antidepresivos - TCA	A	bupropión	90	97	104	111		0,13	0,07	2,00
Antidepresivos - SSRIs	A	nefazodona	90	97	105	113		0,14	0,08	1,88
							Recuento	26	26	25
							Promedio	0,45	0,22	2,10
							Desv. típica	0,20	0,10	0,48
Antidepresivos - SSRIs	A	pimozida	95	99	102	105		0,07	0,03	
Antidepresivos - TCA	B	citalopram	98	100	101	102		0,03	0,01	

ES 2 529 211 T3

Antidepresivos	A	levomepromazina	99	100	100	100		0,01	0,00
Antidepresivos	B	sertralina	100	100	100	100		0,00	0,00
								-	-
Antidepresivos	A	mirtazapina	102	101	99	97		0,03	0,02
								-	-
Antidepresivos - SSRIs	B	clozapina	113	104	94	84		0,20	0,11
								-	-
Antidepresivos - TCA	B	moclobemida	121	107	92	77		0,32	0,16

	2C19	PM (%)	IM (%)	UM (%)				2 al
								/ 1
								al
Antidepresivos - TCA	trimipramina	45	52	111	0,59	0,53	1,12	
Antidepresivos - TCA	doxeoina	48	91	105	0,54	0,13	4,07	
Antidepresivos - TCA	amitriptilina	53	81	109	0,51	0,26	2,00	
Antidepresivos	moclobemida	54	82	110	0,51	0,25	2,00	
Antidepresivos - TCA	Imipramina	58	83	108	0,46	0,23	2,00	
Antidepresivos - SSRIs	citalopram	61	84	108	0,44	0,22	1,96	
Antidepresivos - TCA	clomipramina	62	79	110	0,44	0,28	1,55	
Antidepresivos - SSRIs	fluoxetina	70	86	107	0,35	0,20	1,76	
Antidepresivos - SSRIs	sertralina	75	90	105	0,29	0,14	2,00	
Antipsicóticos	clozapina	78	91	104	0,25	0,13	2,00	
Antipsicóticos	zotepina	82	93	104	0,21	0,11	2,00	
Antidepresivos - SSRIs	fluvoxamina	93	97	101	0,08	0,04	2,00	
	Recuento	12	12	12				
	Promedio	0,39	0,21	2,04				
	Desv. típica	0,16	0,12	0,69				

Antidepresivos	Maprotilina	100	100	100	0,00	0,00
Antidepresivos	mianserina	100	100	100	0,00	0,00

	2C9							2 al
								/ 1
								al
Agente antidiabético, sulfonilurea	Amaryl	20 %	70 %	120 %	0,83	0,42	2,00	
Agente antidiabético, sulfonilurea	Glucotrol, Glizipide	20 %	70 %	120 %	0,83	0,42	2,00	
Agente antidiabético, sulfonilurea	Diabeta, Glucovance	20 %	70 %	120 %	0,83	0,42	2,00	
Antagonista del receptor de la angiotensina II	Cozaar, Hyzaar	20 %	50 %	100 %	0,80	0,50	1,60	
Agente antidiabético, sulfonilurea	Diabinese, Orinase, Tolinase	20 %	50 %	120 %	0,83	0,58	1,43	
Anticoagulante	Coumadin	20 %	50 %	130 %	0,85	0,62	1,38	
Analgésico - AINE	Celebrex	35 %	70 %	100 %	0,65	0,30	2,17	
	Lescol	35 %	80 %	100 %	0,65	0,20	3,25	

Hipolipemiante								
Anticonvulsivante	Dilantin	40 %	70 %	110 %	0,64	0,36	1,75	
					Recuento	9	9	9
					Promedio	0,77	0,42	1,95
					Desv. típ.	0,09	0,13	0,56
		20	50	120		0,83	0,58	1,43
		20	50	100		0,80	0,50	1,60

Tabla 4 Relación entre alelos no funcionales y reducción de la dosis

Gen	Porcentaje de reducción media así el alelo 1 no es funcional	Porcentaje de reducción media así el alelo 2 no es funcional	Efecto sobre el porcentaje de reducción de la dosis de 2 alelos no funcionales en comparación con 1
2D6	22 % ± 10 % (n = 26)	45 % ± 20 % (n = 26)	2,10 ± 0,48 % (n = 25)
2C19	21 % ± 12 % (n = 12)	39 % ± 16 % (n = 12)	2,04 ± 0,69 (n = 12)
2C9	42 % ± 13 % (n = 9)	77 % ± 9 % (n = 9)	1,95 ± 0,56 (n = 9)

5 Determinación de los requisitos finales de la dosis

Para algunos fármacos hay muy poca variabilidad genética farmacocinética, más bien una variabilidad genética farmacodinámica clínicamente relevante muy probablemente en el receptor del fármaco. Para estos medicamentos, el impacto de los ensayos genéticos se reflejará en los requisitos finales de la dosis en lugar de en los requisitos iniciales de la dosis.

Los estudios que demuestran este efecto genético farmacodinámico serán capturados en el programa informático que codifica los cálculos usados para derivar el índice de simplicidad descrito previamente. Esta invención incorporará esta información e informará no sólo del índice de simplicidad clasificado de los potenciales fármacos candidatos, sino también de aquellos candidatos que requerirían unos requisitos de dosis mayores de los esperados para conseguir el efecto deseado.

Modelos poblacionales

El propósito del modelado farmacocinético de la población es describir la distribución estadística de los parámetros farmacocinéticos de la población en estudio e identificar las fuentes potenciales de variabilidad intra e interindividual entre los pacientes. El modelado poblacional es una herramienta potente para estudiar si influyen, y hasta qué punto, los parámetros demográficos (por ejemplo, edad, peso y género), las condiciones fisiopatológicas (por ejemplo, reflejadas por el aclaramiento de creatinina) y la variabilidad farmacogenética, en la relación entre la dosis y la concentración. Un análisis farmacocinético poblacional es robusto, puede manipular datos dispersos (tales como los datos de la monitorización del fármaco terapéutico) y está diseñado para generar una descripción completa del comportamiento PK del fármaco en la población. Un "modelo poblacional" de la invención proporciona una descripción de la distribución estadística de al menos un parámetro farmacocinético en una población dada, e identifica al menos una fuente potencial de variabilidad entre los pacientes con respecto a un compuesto o agente en particular. Un modelo poblacional de la invención puede proporcionar adicionalmente estimaciones medias de parámetros con su dispersión, la variabilidad entre sujetos y la variabilidad residual, la variabilidad intrasujeto, la mala especificación del modelo y el error de medición, para un compuesto en particular.

Una forma de realización de la invención proporciona diversos nuevos modelos poblacionales para la predicción de un perfil de concentración-tiempo para un medicamento y para la selección de un régimen de dosificación basándose en un intervalo objetivo introducido por el usuario (véanse los ejemplos). Los métodos informatizados y/o los métodos asistidos por ordenador (incluyendo algoritmos informáticos) de la invención emplean modelos poblacionales tales como, pero no se limitan a, los nuevos modelos poblacionales de la invención y modelos poblacionales desarrollados externamente. En una forma de realización, dichos modelos poblacionales desarrollados externamente son ajustados o reorganizados de tal forma que puedan ser programados en el programa informático de la invención.

En varias formas de realización, los métodos informatizados y/o los métodos asistidos por ordenador (incluyendo algoritmos informáticos) de la invención comprenden la etapa de monitorizar un biomarcador. Por "biomarcador" se

entiende cualquier molécula o especie presente en un paciente que es indicativa de la concentración o de la actividad específica de un compuesto exógeno en el sujeto. Algunos biomarcadores incluyen, pero no se limitan a, un compuesto, un metabolito del compuesto, un metabolito activo del compuesto, una molécula inducida o alterada por la administración del compuesto de interés, y una molécula que muestra un perfil alterado de concentración en la ubicación citológica, celular o subcelular después de su exposición a un compuesto de interés. Los métodos de monitorización de biomarcadores son conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, la monitorización de fármacos terapéuticos. En la práctica de la invención es útil cualquier método de monitorización de un biomarcador adecuado para el biomarcador conocido en la técnica.

Algunos ejemplos de métodos informatizados y/o de métodos asistidos por ordenador (incluyendo algoritmos informáticos) de la invención usan los datos generados por la monitorización de fármacos terapéuticos (TDM). La TDM es el proceso de medir una o más concentraciones de un fármaco dado o de su(s) metabolito(s) activo(s) en una muestra biológica tal como, pero no se limita a, sangre (o en plasma o en suero) con el fin de optimizar el régimen de dosificación del paciente. La invención engloba cualquier medio para medir una o más concentraciones de un fármaco dado o de su(s) metabolito(s) activo(s) en una muestra biológica conocida en la técnica. Por "muestra biológica" se entiende una muestra recogida a partir de un sujeto que incluye, pero no se limita a, tejidos, células, mucosa, fluidos, raspados, cabello, lisados celulares, sangre, plasma, suero y secreciones. Las muestras biológicas tales como las muestras sanguíneas pueden obtenerse mediante cualquier método conocido por el experto en la técnica.

Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo de ilustración y no de limitación.

PARTE EXPERIMENTAL

Ejemplo 1. Optimización de la dosis de un compuesto en un paciente autista

Se inició el tratamiento de un niño de 11 años con autismo con risperidona (Risperdal®), a 0,5 mg dos veces a día. El habla atropellada del paciente y los cambios de humor no mejoraron con el tiempo. La ausencia de eficacia podía ser debida a una cobertura insuficiente o a una ausencia de cumplimiento terapéutico. El régimen de dosificación del paciente se analizó mediante los métodos de esta invención.

Etapas 1 Análisis de la idoneidad de la dosis

En el programa se introdujeron los datos demográficos del paciente (edad, sexo, peso) y la dosis de risperidona y los tiempos de administración. Se seleccionó un modelo poblacional. El modelo poblacional elegido era un modelo de risperidona basado en los datos de pacientes pediátricos de psiquiatría. Como la risperidona es metabolizada por el CYP2D6, hay 3 modelos: uno para metabolizares rápidos (modelo EM), uno para metabolizares intermedios (modelo IM) y uno para metabolizares lentos (modelo PM).

Se determinó el genotipo del paciente y se encontró que era CYP2D6 *1/*1. Este genotipo se ajusta al de metabolizado rápido (modelo EM). Se analizaron los datos del paciente y el genotipo mediante un algoritmo de la invención y se generó un perfil de concentración de fármaco para el paciente. En la Fig. 2a se muestra un ejemplo de simulación basada en el modelo farmacocinético del perfil de concentración-tiempo de risperidona basado en los datos del paciente. Se predijo que la concentración promedio sería de alrededor de 2 ng/ml. Esta información está integrada con un perfil de concentración de fármaco o de valor terapéutico objetivo. El valor terapéutico para la risperidona varía entre 3 y 10 ng/ml. La comparación entre el perfil de concentración de fármaco del paciente y el perfil de concentración de fármaco objetivo indicó que si el paciente cumplía el tratamiento, la dosis podía ser demasiado baja. El algoritmo generó dos recomendaciones: podía aumentarse la dosis y debería monitorizarse un biomarcador.

Etapas 2. Integración de la evaluación de un biomarcador en el régimen de dosificación recomendado

Se aumentó la dosis de risperidona a 1 mg administrada dos veces al día (por la mañana y por la noche). Además, se llevó a cabo la evaluación del biomarcador. Se solicitaron los niveles de fármaco y se llevó a cabo la monitorización del fármaco terapéutico. Se midió el nivel previo a la dosis y dos niveles posteriores a la dosis (1 h después de la dosis) y (4 h después de la dosis). Estos datos se introdujeron en el programa informático. El programa informático realizó un recálculo bayesiano basándose en la información previa del modelo junto con la nueva información específica del paciente (es decir, los niveles de fármaco). Los ejemplos de resultados de esta actualización bayesiana se muestran en la Fig. 2b. Las concentraciones no estaban en el intervalo objetivo para la mayor parte del intervalo de dosificación.

Dependiendo de la respuesta del paciente, esto permitiría un aumento adicional de la dosis. La simulación farmacocinética también indicó que este paciente tiene una eliminación del cuerpo bastante rápida del fármaco. El programa informático generó varias recomendaciones. Con objeto de mantener la concentración objetivo tenía que considerarse una dosificación más frecuente. Basándose en las estimaciones farmacocinéticas de Bayes para este paciente, y dado el intervalo objetivo elegido, el régimen de dosificación que mejor cumple los criterios sería de 1,5 mg administrados cada 8 horas. En la Fig. 2c se muestra un perfil basado en el ejemplo de modelo y el subsiguiente

proceso bayesiano de individualización.

Los métodos descritos anteriormente de acuerdo con la presente invención pueden ser implementados en un sistema informático tal como un ordenador personal, un sistema de cliente / servidor, una red de área local, o similares. El sistema informático puede ser portátil, incluyendo, pero no se limita a, un ordenador portátil o un ordenador de bolsillo. Adicionalmente el ordenador puede ser un sistema genérico capaz de ejecutar varios de los productos informáticos disponibles comercialmente, o puede estar diseñado específicamente para ejecutar únicamente los algoritmos de identificación y selección del fármaco que son el sujeto de esta invención. El sistema informático puede incluir una unidad de pantalla, una unidad procesadora principal y uno o más dispositivos de entrada / salida. El uno o más dispositivos de entrada / salida pueden incluir una pantalla táctil, un teclado, un ratón y una impresora. El dispositivo puede incluir varias interfaces de comunicación externa tales como un USB, inalámbrica, incluyendo, pero no se limita a, protocolos de infrarrojos y RF, puertos de serie y puertos de paralelo. La unidad de pantalla puede ser cualquier dispositivo de pantalla típico, tal como un tubo de rayos catódicos, una pantalla de cristal líquido, o similares.

La unidad de procesamiento principal puede incluir adicionalmente una unidad de procesamiento esencial (CPU) en memoria, y un dispositivo de almacenamiento permanente que están interconectados. La CPU puede controlar la operación del ordenador y puede ejecutar una o más aplicaciones informáticas que implementen las etapas de una forma de realización de la presente invención. Las aplicaciones informáticas pueden estar almacenadas de forma permanente en el dispositivo de almacenamiento permanente que almacena las aplicaciones informáticas incluso cuando está apagado, y después las carga en la memoria cuando la CPU está preparada para ejecutar la aplicación informática en particular. El dispositivo de almacenamiento permanente puede ser una unidad de disco duro, una unidad óptica, una unidad de cinta o similares. La memoria puede incluir una memoria de acceso aleatorio (RAM), una memoria de sólo lectura (ROM), o similares.

Ejemplo de herramienta informática del índice de simplicidad

Como se ha introducido anteriormente, un algoritmo usado para construir el índice predictivo del fármaco ("índice de simplicidad") utiliza una identificación inicial del fenotipo de la enfermedad (por ejemplo, epilepsia, depresión, etc.), que proporciona una identificación preliminar del universo de posibles medicamentos para esa afección. Un ejemplo de herramienta informática para la producción del índice de simplicidad usa la ciencia informática de álgebra lineal para integrar los datos de la medicina basada en la evidencia específicos de la enfermedad, las características farmacológicas básicas específicas del fármaco, los principios farmacológicos avanzados específicos del paciente y los factores medioambientales y genéticos específicos del paciente, para producir una clasificación de potenciales medicamentos para un paciente individual basándose en estos factores. Existen algoritmos individuales para cada fenotipo de enfermedad, pero los algoritmos pueden ejecutarse simultáneamente. Además, en el ejemplo de forma de realización, hay tres componentes que se usan para producir la puntuación de clasificación final: una matriz de enfermedad, un vector del paciente y un vector de ponderación. Cada uno de los cinco factores y los tres componentes se definirá a continuación, seguidos de un ejemplo con un resultado de muestra. El resultado contiene tanto el índice predictivo del fármaco como la puntuación de cumplimiento.

Definiciones:

Datos de la medicina basada en la evidencia específicos de la enfermedad

Los datos de la medicina basada en la evidencia específicos de la enfermedad consisten en los datos de eficacia y estabilidad específicos de la enfermedad para medicamentos potencialmente eficaces. Estos datos de eficacia y tolerabilidad específicos de la enfermedad pueden existir para subgrupos de edades o enfermedades; cada subgrupo de edades o enfermedades está considerado por separado. Por ejemplo, en la epilepsia existen datos basados en la evidencia para cinco grupos de edad (neonatos, bebés, niños, adultos y ancianos) junto con cuatro subgrupos de enfermedad (convulsiones de inicio parcial, convulsiones tónico-clónicas generalizadas, crisis de ausencia y convulsiones mioclónicas). En este ejemplo, habría un máximo de 20 conjuntos individuales de datos basados en la evidencia que cubrirían todas las combinaciones de tipo edad-convulsiones.

La primera etapa en la metodología basada en la evidencia es la identificación de toda la información científica relevante sobre la eficacia y la tolerabilidad de cualquier modalidad terapéutica potencial (médica, quirúrgica o dietética). Los artículos son identificados a través de múltiples métodos que incluyen, pero no se limitan a, búsquedas bibliográficas electrónicas de la bibliografía médica, búsquedas manuales de las principales publicaciones médicas, la biblioteca Cochrane de ensayos controlados aleatorizados, y las listas de referencia de todos los estudios identificadas a partir de búsquedas de bibliografía electrónica. Estos artículos pueden incluir, pero no se limitan a, ensayos de control aleatorizados, ensayos controlados no aleatorizados, series de casos, informes de casos y opiniones expertas. Se encuentran datos complementarios en los prospectos de los fármacos individuales.

Los datos de cada artículo son evaluados para analizar los datos de eficacia y tolerabilidad específicos del fármaco. El análisis se realiza mediante el uso del sistema de clasificación usado por la organización científica nacional

asociada a esa especialidad. Si no hay ninguna organización científica nacional asociada con la especialidad, entonces el sistema de clasificación por defecto es el sistema de evaluación de la American Academy of Neurology. Después de completar el análisis basado en la evidencia, los datos de eficacia y tolerabilidad para cada fármaco potencial (estratificados por subgrupo de edad y de enfermedad) se resumen de acuerdo con la siguiente Tabla 5 mediante el uso de una escala desde 1+ hasta -1.

5

Tabla 5: sistema de puntuación farmacológica para los datos de eficacia y tolerabilidad

Puntuación de eficacia o de tolerabilidad	Tipo de dato (mostrados sólo para la eficacia)
1,0	Indicación de la FDA para la afección
0,9	Recomendación de nivel A de las Directrices Basadas en la Evidencia
0,9	Evidencias del metaanálisis de eficacia
0,7	Recomendación de nivel B de las Directrices Basadas en la Evidencia
0,7	Evidencias de un RCT de una mejor eficacia que otro fármaco o que placebo
0,3	Recomendación de nivel C de las Directrices Basadas en la Evidencia
0,3	Evidencias de un ensayo clínico no RCT de eficacia
0,3	Opinión experta - el fármaco es eficaz
0,0	Sin datos
-0,3	Opinión experta - evidencias de empeoramiento
-0,3	Evidencias de un ensayo clínico no RCT de empeoramiento
-0,7	Evidencias de un RCT de una eficacia peor que otro fármaco o que placebo
-0,9	Evidencias del metaanálisis de ausencia de eficacia o de empeoramiento
-0,9	Evidencia de las Directrices Basadas en la Evidencia de ausencia de eficacia o de empeoramiento
-1,0	Contraindicación de la FDA para la afección

Características farmacológicas básicas específicas del fármaco

10

Las características farmacológicas básicas específicas de fármacos son evaluadas en tres categorías: toxicidad preclínica, variables farmacocinéticas clínicas fundamentales y seguridad del fármaco. Un ejemplo de la categoría de toxicidad preclínica es el índice terapéutico del fármaco. Este se define como la proporción entre DL50 / TD50, en la que la TD50 es la dosis de medicamento que da como resultado que el 50 % de los animales del ensayo consigan el resultado terapéutico deseado, mientras que la DL50 es la dosis de medicamento que da como resultado la muerte del 50 % de los animales del ensayo. Las variables farmacocinéticas clínicas fundamentales incluyen, pero no se limitan a,

15

- i) la biodisponibilidad de un fármaco (fracción de la dosis que alcanza la circulación sistémica como fármaco intacto),
- ii) la fracción del fármaco circulante no unido (definida por el grado con el que un fármaco se une en plasma el plasma o en la sangre = [concentración de fármaco no unido] / [concentración de fármaco total]),
- iii) el tipo de metabolismo que experimenta el fármaco (si es lineal o no lineal),
- iv) el tipo de eliminación que experimenta el fármaco (por ejemplo, el porcentaje de fármaco excretado por vía renal o metabolizado por vía hepática) y
- v) la semivida del fármaco.

20

25

La seguridad del fármaco incluye, pero no se limita a, el riesgo de efectos secundarios potencialmente mortales (reacciones idiosincráticas) y el riesgo de teratogenicidad. Para cada fármaco en consideración, cada variable de las tres categorías se clasifica en una escala desde +1 (más favorable) hasta -1 (más desfavorable).

30

Factores farmacológicos avanzados específicos del paciente

Los factores farmacológicos avanzados específicos del paciente incluyen i) interacciones bidireccionales farmacocinéticas o farmacodinámicas entre fármacos, y ii) interacciones bidireccionales farmacodinámicas entre el fármaco y la enfermedad. Una interacción farmacocinética entre fármacos se considera potencialmente clínicamente significativa si existe una interacción documentada que demuestre que un fármaco induce o inhibe la actividad de una enzima específica asociada con el metabolismo del otro fármaco en > 20 %. Solo se consideran en el análisis los medicamentos que realmente se están tomando simultáneamente en el momento del análisis. Para las interacciones entre el fármaco y la enfermedad, la palabra "enfermedades" se refiere a todas las formas de alteraciones en la salud que varían desde una única disfunción orgánica (por ejemplo, insuficiencia renal) hasta una enfermedad de todo el cuerpo (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico). Las potenciales interacciones entre

35

40

fármacos o entre fármaco y enfermedad se evalúan en una escala desde +1 (más favorable) hasta -1 (más desfavorable).

5 Para clarificar mediante el uso de un ejemplo: en un paciente específico se asume que el fármaco A está siendo evaluado para su uso en la enfermedad D. El paciente está tomando actualmente anticonceptivos orales, una estatina para la hipercolesterolemia y tiene sobrepeso. Para evaluar actual los "factores farmacológicos avanzados específicos del paciente" para el fármaco A para este paciente existen 8 potenciales interacciones entre fármacos y 4 potenciales interacciones entre fármaco y enfermedad para evaluar: i) efecto farmacocinético del fármaco A sobre los anticonceptivos orales, ii) efecto farmacocinético de los anticonceptivos orales sobre el fármaco A, iii) efecto farmacocinético del fármaco A sobre el medicamento de estatina, iv) efecto farmacocinético del medicamento de estatina sobre el fármaco A, v) - viii) las mismas cuatro combinaciones mencionadas previamente pero examinando las interacciones farmacodinámicas entre los fármacos, ix) efecto farmacodinámico del fármaco A sobre la hipercolesterolemia, x) efecto farmacodinámico de la hipercolesterolemia sobre el fármaco A, xi) efecto farmacodinámico del fármaco A sobre el peso, xii) efecto farmacodinámico del peso sobre el fármaco A. Si el fármaco A tiene i) un efecto negativo clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la estatina, y ii) provoca un aumento de peso, entonces el fármaco A recibiría una puntuación de -1 para estas dos valoraciones, y una puntuación de 0 para el resto de las 10 evaluaciones. Esta metodología se repite para cada uno de los fármacos en consideración (por ejemplo, los fármacos B, C, ...etc.).

20 *Factores medioambientales específicos del paciente*

Los factores medioambientales específicos del paciente implican interacciones unidireccionales, farmacocinéticas o farmacodinámicas, entre el fármaco y el entorno. Unidireccional se refiere al efecto del agente medioambiental sobre el fármaco. Una interacción farmacocinética entre el fármaco y el entorno se considera potencialmente clínicamente significativa si hay una interacción documentada que demuestre que el agente medioambiental induce o inhibe la actividad de una enzima específica asociada con el metabolismo del fármaco en > 20 %. Una interacción farmacodinámica entre el fármaco y el entorno se considera potencialmente clínicamente significativa si existe una interacción documentada que demuestra que el factor medioambiental altera (tanto positiva como negativamente) la acción del fármaco en > 20 %. En el análisis solo se consideran los factores medioambientales que aparecen en el momento del análisis. Para las interacciones entre el fármaco y el entorno, la palabra "entorno" se refiere a todas las formas de exposición que varían desde los alimentos (zumo de pomelo) hasta suplementos herbarios / vitamínicos (por ejemplo, hierba de San Juan) hasta exposiciones tóxicas voluntarias (por ejemplo, tabaquismo o alcohol) hasta exposiciones tóxicas involuntarias (fumador pasivo, pesticidas). Las potenciales interacciones entre el fármaco y el entorno se evalúan en una escala desde +1 (más favorable) hasta -1 (más desfavorable).

35 *Factores genéticos específicos del paciente*

Los factores genéticos específicos del paciente implican interacciones unidireccionales, farmacocinéticas o farmacodinámicas, entre el fármaco y el gen. Unidireccional se refiere al efecto de la variación genética sobre la acción farmacocinética o farmacodinámica del fármaco. Una interacción farmacocinética entre el fármaco y el gen se considera potencialmente clínicamente significativa si hay una interacción documentada que demuestre que el agente medioambiental induce o inhibe la actividad de una enzima específica asociada con el metabolismo del fármaco en > 20 %. Una interacción farmacodinámica entre el fármaco y el gen se considera potencialmente clínicamente significativa si hay una interacción documentada que demuestre que el factor genético altera (tanto positiva como negativamente) la acción del fármaco en > 20 %. Para las interacciones entre el fármaco y el gen, la palabra "gen" se refiere a todas las formas de variabilidad genética, incluyendo la variabilidad en el ADN, la variabilidad en el ARNm, las alteraciones en las proteínas o las alteraciones en los metabolitos. Las potenciales interacciones entre el fármaco y el gen se evalúan en una escala desde +1 (más favorable) hasta -1 (más desfavorable).

50 *Matriz de enfermedad*

En la Fig. 3 se proporciona un segmento de ejemplo (muy pequeño) de una matriz de enfermedad. La matriz de enfermedad incluye encabezamientos de columnas para las distintas modalidades de tratamiento (por ejemplo, medicamento, terapia, cirugía, plan dietético, etc.) mientras que las filas son factores distintivos de las cinco categorías enumeradas anteriormente: datos de la medicina basada en la evidencia específicos de la enfermedad, características farmacológicas básicas específicas del fármaco, principios farmacológicos avanzados específicos del paciente, factores medioambientales específicos del paciente y genéticos específicos del paciente. El valor de cada celda de la matriz varía entre +1 (calidad / resultado favorable) hasta -1 (calidad / resultado desfavorable).

60 Haciendo referencia al ejemplo de segmento de matriz de enfermedad de la Fig. 3, la primera columna 10 enumera el factor específico que va a ser evaluado para una lista de tratamientos y/o fármacos específicos; la columna 12 proporciona la categoría del factor específico; y las columnas 14 - 20 proporcionan los valores específicos de la matriz de enfermedad que el factor específico asocia con un fármaco o un tratamiento específico. Por ejemplo, el factor de la Fila 8, "Farmacocinética (metabolismo)," está indicado en la categoría "farmacología básica" y tiene una amplia variación de valores o puntuaciones de la matriz dependiendo del fármaco o del tratamiento propuesto: la

carbamazepina tiene un valor de matriz de -0,5; el fenobarbital tiene un valor de matriz de 1,0; la fenitoína tiene un valor de matriz de -1,0; y el topiramato tiene un valor de matriz de 1,0. Como otro ejemplo, el factor de la Fila 23, "el paciente es un metabolizador lento CYP2C9", está indicado en la categoría "factores genéticos" y también tiene una variación en las puntuaciones de la matriz dependiendo del fármaco o el tratamiento propuesto: la carbamazepina tiene un valor de matriz de -0,3; el fenobarbital tiene un valor de matriz de -1,0; la fenitoína tiene un valor de matriz de -1,0; y el topiramato tiene un valor de matriz de 0,0.

Columna del vector del paciente (matriz)

Se ha construido un vector del paciente para cada paciente individual. En el ejemplo de forma de realización, el vector del paciente es una columna (no mostrada en la Fig. 3) de la matriz de enfermedad. Opcionalmente, el vector del paciente puede ser una matriz de 1 por N, en la que N es el número de factores distintos para ese algoritmo de enfermedad en particular tomado a partir de las cinco categorías enumeradas anteriormente: datos de la medicina basada en la evidencia específicos de la enfermedad, características farmacológicas básicas específicas del fármaco, principios farmacológicos avanzados específicos del paciente, factores medioambientales específicos del paciente y genéticos específicos del paciente. Los elementos del vector del paciente son determinados mediante la respuesta a una serie de preguntas SÍ / NO / DESCONOCIDO para cada una de las variables consideradas. Las preguntas son preguntas de sí / no y la matriz introduce un 0 (para no), un 0,5 (para desconocido) o un 1 (para sí).

Vector de ponderación

Se ha construido un vector de ponderación para cada matriz de enfermedad. En el ejemplo de forma de realización, el vector de ponderación es una columna (no mostrada en la Fig. 3) de la matriz de enfermedad. Opcionalmente, el vector de ponderación es una matriz de 1 por N, en la que N es el número de factores distintos para ese algoritmo de enfermedad en particular tomado a partir de las cinco categorías enumeradas anteriormente: datos de la medicina basada en la evidencia específicos de la enfermedad, características farmacológicas básicas específicas del fármaco, principios farmacológicos avanzados específicos del paciente, factores medioambientales específicos del paciente y genéticos específicos del paciente. Los valores del vector de ponderación son determinados bien por un sistema supervisado (por ejemplo, un sistema experto) o bien por un sistema no supervisado (por ejemplo, una red neural o un sistema de inteligencia artificial). La ponderación es habitualmente diferente para los diferentes factores del algoritmo de enfermedad. Por ejemplo, refiriéndonos de nuevo a la Fig. 3, la Fila 2, "niño con convulsiones parciales al inicio de la terapia" tiene una ponderación de la reivindicación 1000, la Fila 13, "el paciente tiene migrañas / dolores de cabeza" tiene una ponderación de la reivindicación 150, y la Fila 23, "el paciente es un metabolizador lento CYP2C9" tienen una ponderación de 250.

Resultado del algoritmo

El resultado principal del algoritmo es una clasificación de todos los tratamientos potenciales (medicamentos, cirugía o dieta) para esa clasificación de enfermedad específica desde la que más probablemente tenga éxito (mayor puntuación) hasta la que menos probablemente tenga éxito (menor puntuación). Cada puntuación del fármaco es el valor de la columna del producto del vector del paciente, de la ponderación del vector y del fármaco en particular en la matriz de enfermedad. La dosificación del fármaco se determina mediante el algoritmo descrito anteriormente. En el ejemplo de forma de realización, el resultado mostrado incluye los primeros 5 factores que contribuyen, y se incluyen los 3 factores más bajos que restan en la puntuación para la evaluación. Por encima de la clasificación hay una puntuación de cumplimiento que refleja la probabilidad de que el paciente cumpla con el régimen de tratamiento propuesto. La determinación y la interpretación de este número se describen en la sección de Puntuación de cumplimiento.

Puntuación de cumplimiento

La puntuación de cumplimiento se determina de una forma similar a la del índice de simplicidad: la puntuación es el producto de una "matriz de cumplimiento", un vector del paciente y un vector de ponderación. Para cada enfermedad se evalúan los potenciales problemas de cumplimiento mediante el uso de una serie de aproximadamente 10 preguntas de si / no / desconocido. Si todas las preguntas son respondidas con desconocido, entonces la puntuación de cumplimiento será del 50 %, lo que implica una posibilidad del 50 % de que el paciente cumpla con los regímenes de tratamiento. Cuantas más preguntas sean respondidas con un "no", mayor será la puntuación de cumplimiento y mayor la probabilidad de que el paciente cumpla con el régimen de tratamiento prescrito. Cuantas más preguntas sean respondidas con un "sí", menor será la puntuación de cumplimiento y mayor la probabilidad de que el paciente no cumpla con el régimen de tratamiento prescrito.

Ejemplo de paciente:

- **Antecedentes:** el paciente es un varón de 7 años que presenta frecuentes episodios de ausencias que duran 30 - 60 segundos asociados con una falta de respuesta, fasciculaciones faciales y agotamiento extremo a continuación. Desarrolla un sabor curioso en la boca pocos minutos antes de que se produzcan los episodios. Ha tenido aproximadamente 10 de estos en el año pasado, 3 en el último mes. El paciente no tiene depresión,

ADHD ni ansiedad, pero tiene migrañas frecuentes. Actualmente paciente está tomando eritromicina para una infección pero no toma medicación crónica. No hay antecedentes familiares de epilepsia. Al paciente le encanta beber zumo de pomelo. La familia tiene seguro, ningún problema de transporte y ningún factor estresante identificable.

- 5 • **Examen físico:** normal en detalle, excepto porque el paciente tiene un gran sobrepeso
- **Pruebas de laboratorio:** el EEG muestra un fondo normal y descargas focalizadas en el lóbulo temporal. La imagen por RM del cerebro es normal. Los ensayos farmacogenéticos muestran un polimorfismo CYP2C9 que le hace metabolizador lento para los fármacos metabolizados por el CYP2C9.
- 10 • **Diagnóstico:** epilepsia parcial idiopática recién diagnosticada caracterizada por convulsiones de aparición parcial.
- 15 • **Necesidad:** determinar los mejores medicamentos antiepilépticos para ese paciente específico.

Etapa 1: como puede observarse en la Fig. 4, después de acceder al programa de algoritmo - seleccionar enfermedad - aparecerá una pantalla en la que el médico selecciona en el campo 22 que el diagnóstico del paciente es epilepsia, pero en el campo 24 que el diagnóstico del paciente no es depresión.

Etapa 2: como puede observarse en la Fig. 5, una etapa posterior - introducir la edad, el género y el estado de pubertad - aparecerá otra pantalla en la que el médico selecciona en el campo 26 que el paciente tiene entre 2 y 18 años de edad, en el campo 28 que el paciente es un varón, y en el campo 30 que el paciente es prepuberal.

Etapa 3: como puede observarse en la Fig. 6, una etapa posterior - selecciona el tipo de epilepsia y si ha comenzado o no con medicamentos - aparecerá otra pantalla en la que el médico selecciona en el campo 32 que el paciente es un niño con convulsiones parciales y sin tratamiento previo. Los campos 34 - 50 no son seleccionados.

Etapa 4: como puede observarse en la Fig. 7, una etapa posterior - introducir las afecciones comórbidas - aparecerá otra pantalla en la que el médico selecciona en el campo 52 que el paciente tiene sobrepeso, y en el campo 54 que el paciente tiene migrañas o dolores de cabeza. Los campos 56 - 62 no son seleccionados.

Etapa 5: como puede observarse en la Fig. 8, una etapa posterior -- introducir los resultados de la prueba de EEG y de la RMN - aparecerá otra pantalla en la que el médico selecciona en el campo 64 que el EEG del paciente es anormal, con descargas epileptiformes y en el campo 66 que los MRI / CT del paciente muestran una estructura cortical normal.

Etapa 6: como puede observarse en la Fig. 9, una etapa posterior - introducir medicamentos concomitantes - aparecerá otra pantalla en la que el médico selecciona en el campo 68 que el paciente está tomando medicamentos antibióticos, antivíricos, antifúngicos, antiparasitarios o anti-TB. Los campos 70 - 88 no son seleccionados.

Etapa 7: como puede observarse en la Fig. 10, una etapa posterior - se continúa la etapa de introducción de medicamentos concomitantes, y aparecerá otra pantalla para que el médico identifique los medicamentos antibióticos, antivíricos, antifúngicos, antiparasitarios o anti-TB que el paciente está tomando. En este ejemplo, el médico selecciona en el campo 104 que el paciente está tomando eritromicina. Los campos 90 - 102 y 106 - 114 no son seleccionados.

Etapa 8: como puede observarse en la Fig. 11, una etapa posterior - introducir los factores medioambientales - aparecerá otra pantalla en la que el médico selecciona en el campo 118 que el paciente debe zumo de pomelo. Los campos 116 y 120 - 120 no son seleccionados dado que el paciente no fuma ni bebe alcohol ni té verde.

Etapa 9: como puede observarse en la Fig. 12, una etapa posterior - introducir los factores genéticos - aparecerá otra pantalla en la que el médico selecciona en el campo 126 que el paciente es un metabolizador lento CYP2C9. Como apreciarán los habituales de la técnica, dichos datos genéticos también pueden ser introducidos automáticamente con la ayuda del sistema que analiza los datos genéticos del paciente.

Etapa 10: como puede observarse en la Fig. 13, una etapa posterior - introducir las variables de cumplimiento - aparecerá otra pantalla en la que el médico selecciona si las variables enumeradas están presentes o no, o son desconocidas. En este ejemplo todas las variables enumeradas se eligen como no presentes en el campos 132, 136 - 144 y 148 - 150, excepto para los campos 134 y 146, que se seleccionan como desconocido.

Etapa 11: como puede observarse en la Fig. 14, una etapa posterior proporciona el resultado del algoritmo de la matriz de enfermedad al médico basándose en las introducciones previas. Como puede observarse en este ejemplo de resultado, la columna 152 enumera los fármacos recomendados para el tratamiento del paciente, la columna 154 proporciona la puntuación de cada fármaco enumerado, la columna 156 proporciona un campo en el que el médico puede seleccionar la prescripción del fármaco, la columna 158 proporciona la dosis recomendada para el paciente,

la columna 160 proporciona una pantalla con un gráfico de barras para cada fármaco enumerado que proporciona las cinco características más relevantes en la generación de la puntuación (las características se definen / explican en la caja 161 de la derecha), y el campo 162 indica el porcentaje de cumplimiento estimado para el paciente. En este ejemplo, el algoritmo recomienda el topiramato para el paciente, con una puntuación de 2850 y una dosis recomendada de la reivindicación 100 % de las dosis enumeradas. Se calcula que el paciente tiene una probabilidad del 90 % de cumplir el tratamiento farmacológico.

Conclusión

Habiendo descrito la invención con referencia a los ejemplos de formas de realización, debe entenderse que no pretende que ninguna limitación o elemento que describen los ejemplos de las forma de realización establecidas en este documento deban ser incorporados en los significados de las reivindicaciones de patente, salvo que dichas limitaciones o elementos estén explícitamente enumerados en las reivindicaciones. Asimismo, debe entenderse que no es necesario cumplir cualquiera o todas de las ventajas u objetos identificados de la invención desvelados en este documento con objeto de que estén en el ámbito de cualquiera de las reivindicaciones, dado que la invención está definida por las reivindicaciones y pueden existir ventajas inherentes y/o no previstas de la presente invención incluso aunque puedan no haber sido explícitamente analizadas en este documento.

Finalmente, debe entenderse que también está en el ámbito de la invención proporcionar cualquier ordenador, sistema informático y/o herramienta informatizada, como conoce cualquier experto habitual en la técnica, que esté diseñado, programado o de otro modo configurado para llevar a cabo cualquiera de los métodos, algoritmos o procesos analizados anteriormente.

Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente mencionadas en la memoria descriptiva son indicativas del nivel de los expertos en la técnica a la que pertenece esta invención.

Algunos aspectos adicionales se mencionan en los siguientes párrafos clasificados con letras:

A. Un método informatizado y/o un método asistido por ordenador de selección de un régimen de dosificación para un paciente, método que comprende las etapas de:

- a) integrar los datos del paciente con la información del genotipo asociado del paciente;
- b) generar un perfil de concentración de fármaco para el paciente;
- c) integrar el perfil de concentración de fármaco y el perfil de concentración de fármaco objetivo; y
- d) proporcionar un régimen de dosificación para un primer compuesto que dé como resultado probable el perfil de concentración objetivo del fármaco en el sujeto.

B. El método del párrafo A que comprende adicionalmente las etapas de:

- a) proporcionar una muestra biológica;
- b) monitorizar un biomarcador en la muestra biológica; y
- c) integrar el valor del biomarcador con la información del perfil de concentración del fármaco.

C. El método del párrafo A, en el que los datos del paciente comprenden los datos demográficos y los datos clínicos del paciente.

D. El método del párrafo A, en el que los datos clínicos incluyen información relativa a un segundo compuesto.

E. El método del párrafo D, en el que el segundo compuesto modula el metabolismo del primer compuesto.

F. El método del párrafo A, en el que el primer compuesto es un medicamento neuropsiquiátrico.

G. El método del párrafo A, que comprende la etapa de la determinación del genotipo de un paciente en uno o más *loci* de interés.

H. Un método informatizado y/o un método asistido por ordenador para la selección de un régimen de dosificación para un paciente, método que comprende las etapas de:

- a) obtener los datos del paciente;
- b) obtener la información del genotipo asociado del paciente;
- c) integrar los datos del paciente con la información del genotipo asociado del paciente;
- d) generar un perfil de concentración de fármaco para el paciente;
- e) integrar el perfil de concentración de fármaco y un perfil de concentración de fármaco objetivo;
- f) proporcionar un régimen de dosificación para un primer compuesto que dé como resultado probable el perfil de concentración objetivo del fármaco en el sujeto;
- g) proporcionar una muestra biológica del paciente;
- h) monitorizar un biomarcador en la muestra biológica;
- i) integrar el valor del biomarcador con la información del perfil de concentración del fármaco;
- j) generar el perfil de concentración de un segundo fármaco para el paciente;
- k) proporcionar el perfil de concentración de un segundo fármaco objetivo;
- l) proporcionar un segundo régimen de dosificación para el compuesto que dé como resultado probable el perfil de concentración objetivo del segundo fármaco.

I. El método del párrafo H, que comprende adicionalmente la realización de los procesos desde (f) hasta (l) al menos una segunda vez.

J. El método del párrafo H, que comprende la etapa de seleccionar un modelo poblacional para el paciente.

5 K. El método del párrafo H, que comprende la etapa de generar un valor de probabilidad para una respuesta diseñada por el paciente.

L. Un método informatizado y/o un método asistido por ordenador de selección de un régimen de dosificación para un paciente, método que comprende las etapas de:

- 10 a) generar modelos poblacionales estadísticos de interacciones farmacológicas para una pluralidad de genotipos;
 b) obtener la información del genotipo asociado del paciente;
 c) establecer un régimen de dosificación mediante la aplicación de la información del genotipo frente a los modelos poblacionales.

15 M. El método del párrafo L en el que la etapa de generación de los modelos poblacionales incluye el uso de algoritmos bayesianos.

N. El método del párrafo L en el que los modelos poblacionales de interacciones farmacológicas están definidos por una combinación de genotipos e información no genética.

20 O. Un método informatizado y/o un método asistido por ordenador para la selección de uno o más fármacos para un paciente que comprende las etapas de:

- 25 - identificar al fenotipo;
 - proporcionar una primera pluralidad de posibles medicamentos basándose en el fenotipo identificado;
 - calcular una lista clasificada o un índice predictivo de medicamentos a partir de la primera pluralidad de medicamentos basándose, al menos en parte, en los factores genéticos específicos del paciente, en los factores del paciente no heredables y en los factores específicos del fármaco.

30 P. El método informatizado del párrafo O, en el que la etapa de cálculo considera adicionalmente una o más variables de toxicidad preclínica, una o más variables farmacocinéticas, una o más variables de eficacia clínica una o más variables de toxicidad clínica, uno o más aspectos de seguridad clínica y/o una o más variables de facilidad de uso / cumplimiento.

Q. El método informatizado del párrafo P, en el que, en la etapa de cálculo, una o más de las siguientes variables contribuye linealmente:

- 35 TI (índice terapéutico - la proporción entre (la dosis letal al 50 % / la dosis terapéutica al 50 %) = medida de la toxicidad inherente del fármaco);
 F (biodisponibilidad = fracción de la dosis que alcanzó la circulación sistémica como fármaco intacto);
 fu (el grado con el que un fármaco está unido en el plasma o en la sangre se denomina la fracción no unida = [concentración de fármaco no unido] / [concentración de fármaco total]);
 40 f-BIND-T (fracción del fármaco que es el sustrato de un transportador de eflujo específico del fármaco "T");
 MET-L (fármaco con un metabolismo lineal);
 f-MET-E (fracción del fármaco que es metabolizada por la enzima metabolizadora del fármaco "E");
 PEX (porcentaje de la enzima metabolizadora del fármaco "E" con un polimorfismo funcional "X");
 CLcr (aclaramiento de creatinina = el volumen de sangre aclarada de creatinina por unidad de tiempo =
 45 (litros/hora));
 IDR (índice de reacciones idiosincráticas);
 FORM (formulación);
 FREQ (frecuencia de administración diaria del fármaco);
 MAT ED (nivel de educación maternal);
 50 SES (clase socioeconómica); y
 TRANS (método de transporte a / desde la clínica).

55 R. El método informatizado de los párrafos P o Q, en el que, en la etapa de cálculo, una o más de las siguientes variables contribuye exponencialmente:

- ATA (número de polimorfismos del transportador no natural funcional para el paciente específico);
 MET - NonL (fármaco con un metabolismo no lineal);
 AEA (número de polimorfismos de la enzima metabolizadora del fármaco no natural funcional para el paciente específico);
 60 MED-IND (uso concomitante de medicamentos que inducen las enzimas metabolizadoras);
 MED-INH (uso concomitante de medicamentos que inhiben las enzimas metabolizadoras);
 DIET-IND (uso concomitante de complementos dietéticos que inducen las enzimas metabolizadoras);
 DIET-INH (uso concomitante de complementos dietéticos que inhiben las enzimas metabolizadoras);
 NNT-EFF (número que se necesitan tratar = número de pacientes que necesitan ser tratados para alcanzar 1
 65 resultado deseado);
 META-EEF (resultados procedentes de un metaanálisis de eficacia de los ensayos clínicos que implican los

medicamentos usados para tratar un trastorno neuropsiquiátrico);
 NNT-TOX (número que se necesitan tratar = número de pacientes que necesitan ser tratados para obtener 1 resultado de toxicidad); y
 META-TOX (resultados procedentes de un metaanálisis de toxicidad de los ensayos clínicos que implican los medicamentos usados para tratar un trastorno neuropsiquiátrico).

S. El método informatizado del párrafo O, en el que la etapa de cálculo implica la ciencia informatizada de álgebra lineal para integrar datos de la medicina basada en la evidencia específicos de la enfermedad, características farmacológicas básicas específicas del fármaco, principios farmacológicos avanzados específicos del paciente y/o factores medioambientales y genéticos específicos del paciente, para producir una clasificación de medicamentos potenciales.

T. El método informatizado del párrafos O ó S, en el que la etapa de cálculo asigna, para cada medicamento potencial, unos valores informatizados correspondientes a una favorabilidad de la utilización del medicamento potencial para una correspondiente pluralidad de factores.

U. El método informatizado del párrafo T en el que la pluralidad de factores incluye factores de una pluralidad de las siguientes categorías: datos de la medicina basada en la evidencia específicos de la enfermedad, características farmacológicas básicas específicas del fármaco, principios farmacológicos avanzados específicos del paciente, factores medioambientales específicos del paciente y factores genéticos específicos del paciente.

V. El método informatizado del párrafos T o U, en el que la pluralidad de valores informatizados incluye valores positivos para los factores favorables y valores negativos para los factores desfavorables, y la etapa de cálculo implica la adición de los valores informatizados para determinar una puntuación.

W. El método informatizado del párrafos T o U, en el que la pluralidad de valores informatizados incluye valores positivos para los factores favorables y valores negativos para los factores desfavorables y las ponderaciones correspondientes a la importancia relativa de dichos factores, y la etapa de cálculo implica la adición de los valores informatizados ponderados para determinar una puntuación.

X. El método informatizado del párrafo O que comprende adicionalmente una etapa de generar una puntuación de cumplimiento correspondiente a una probabilidad predicha de que el paciente cumpla con una terapia o prescripción programada.

Y. El método informatizado uno cualquiera de los párrafos O hasta X en el que los factores se obtienen mediante la utilización de una herramienta informatizada interactiva.

Z. El método informatizado del párrafo Y, en el que la herramienta informatizada interactiva recoge los factores mediante la utilización de una sesión de preguntas y respuestas jerárquicas.

AB. Un método informatizado y/o un método asistido por ordenador para la selección de una dosis de partida de un medicamento para un paciente que comprende las etapas de:

- para un medicamento dado, determinar si el paciente es un metabolizador rápido para el medicamento, un metabolizador intermedio para el medicamento o un metabolizador lento para el medicamento;
- calcular la dosis de partida basándose, al menos en parte, en una dosis de fármaco habitual para una población dada (D_{pop}), en la frecuencia de metabolizadores rápidos en la población dada (f_{EM}), en la frecuencia de metabolizadores intermedios en la población dada (f_{IM}) y/o en la frecuencia de metabolizadores lentos en la población general (f_{PM}); y
- determinar una unidad de ajuste mínimo de la dosis para el medicamento basándose, al menos en parte, en la información genética del paciente.

AC. El método del párrafo AB, en el que la etapa de determinación de si el paciente es un metabolizador rápido para el medicamento, un metabolizador intermedio para el medicamento o un metabolizador lento para el medicamento se basa, al menos en parte, en la información genética del paciente.

AD. El método del párrafo AB o AC, en el que:

- a) el porcentaje de dosis de fármaco habitual D_{pop} para un metabolizador rápido D_{EM} es

$$D_{EM} = 100 / (f_{EM} + f_{IM} \cdot S + f_{PM} \cdot R)$$

en la que S es el área bajo la curva de concentración-tiempo para una subpoblación de metabolizador rápido dividido por el área bajo la curva de concentración-tiempo de la subpoblación de metabolizador intermedio, y en la que R es el área bajo la curva de concentración-tiempo para una subpoblación de metabolizador rápido dividido por el área bajo la curva de concentración-tiempo de la subpoblación de metabolizador lento;

- b) el porcentaje de dosis de fármaco habitual D_{pop} para un metabolizador lento D_{PM} es

$$D_{PM} = R \cdot D_{EM};$$

y

- c) el porcentaje de dosis de fármaco habitual D_{pop} para un metabolizador intermedio D_{IM} es

$$D_{IM} = S \cdot D_{EM}$$

AE. El método de los párrafos AB, AC o AD, en el que la unidad de ajuste mínimo de la dosis para el medicamento se basa, al menos en parte, en varios alelos no funcionales, en el D_{EM} , en el D_{IM} y/o en el D_{PM} .

AF. Un método informatizado y/o un método asistido por ordenador para la selección de uno o más fármacos para un paciente que comprende las etapas de:

- identificar al fenotipo;
- proporcionar una primera pluralidad de posibles medicamentos basándose en el diagnóstico del paciente; y
- calcular una lista clasificada o un índice predictivo de medicamentos a partir de la primera pluralidad de medicamentos basándose, al menos en parte, en los factores genéticos específicos del paciente, en los factores del paciente no heredables y en los factores específicos del fármaco.

AG. El método informatizado del párrafo AF, en el que la etapa de cálculo implica la ciencia informatizada de álgebra lineal para integrar datos de la medicina basada en la evidencia específicos de la enfermedad, características farmacológicas básicas específicas del fármaco, principios farmacológicos avanzados específicos del paciente, y/o factores medioambientales y genéticos específicos del paciente para producir una clasificación de medicamentos potenciales.

AH. El método informatizado de los párrafos AF o AG, en el que la etapa de cálculo asigna, para cada medicamento potencial, unos valores informatizados correspondientes a una favorabilidad de la utilización del medicamento potencial para una correspondiente pluralidad de factores.

AI. El método informatizado del párrafo AH en el que la pluralidad de factores incluye factores de una pluralidad de las siguientes categorías: datos de la medicina basada en la evidencia específicos de la enfermedad, características farmacológicas básicas específicas del fármaco, principios farmacológicos avanzados específicos del paciente, factores medioambientales específicos del paciente y factores genéticos específicos del paciente.

AJ. El método informatizado de los párrafos AH o AI, en el que la pluralidad de valores informatizados incluye valores positivos para los factores favorables y valores negativos para los factores desfavorables, y la etapa de cálculo implica la adición de los valores informatizados para determinar una puntuación.

AK. El método informatizado de los párrafos AH o AI, en el que la pluralidad de valores informatizados incluye valores positivos para los factores favorables y valores negativos para los factores desfavorables y las ponderaciones correspondientes a la importancia relativa de dichos factores, y la etapa de cálculo implica la adición de los valores informatizados ponderados para determinar una puntuación.

AL. El método informatizado del párrafo AF que comprende adicionalmente una etapa de generar una puntuación de cumplimiento correspondiente a una probabilidad predicha de que el paciente cumpla con una terapia o prescripción programada.

AM. El método informatizado de los párrafos AF hasta AL en el que los factores se obtienen mediante la utilización de una herramienta informatizada interactiva.

AN. El método informatizado del párrafo AM, en el que la herramienta informatizada interactiva recoge los factores mediante la utilización de una sesión de preguntas y respuestas jerárquicas.

REIVINDICACIONES

1. Un método para la determinación de una dosis de partida de un fármaco neuropsiquiátrico para su administración a un paciente en necesidad del mismo, método que comprende

- 5 (a) recibir en un procesador la dosis de fármaco habitual para la población que representa al paciente (D_{pop});
 (b) recibir en un procesador el genotipo de un paciente para un conjunto de genes que comprende los siguientes genes del citocromo P450 (CYP): CYP2D6, CYP2C19 y CYP2C9;
 (c) determinar el número de alelos funcionales y no funcionales de cada gen basándose en dicho genotipo;
 10 (d) clasificar el paciente en un subgrupo del fenotipo metabolizador basándose en el número de alelos funcionales de cada uno de los genes del CYP, en el que el subgrupo metabolizador genes se elige de entre uno de los siguientes:

15 metabolizador rápido (EM) = 2 alelos funcionales,
 metabolizador intermedio (IM) = 1 alelo funcional, y
 metabolizador lento (PM) = 0 alelos funcionales;

- (e) recibir en un procesador la frecuencia de los subgrupos de fenotipos metabolizadores en la población; y
 20 (f) determinar, a través de un procesador, la dosis de partida del fármaco expresada como un porcentaje basado en el número de alelos no funcionales como sigue:

Porcentaje de reducción para un alelo no funcional:

$$(DR_{EM}\% - DR_{IM}\%)/ DR_{EM}\%$$

25 Porcentaje de reducción para dos alelos no funcionales:

$$(DR_{EM}\% - DR_{PM}\%)/ DR_{EM}\%$$

30 en la que el $DR_x\%$ es la recomendación de dosis para el subgrupo metabolizador X expresada como un porcentaje de la dosis habitual del fármaco (D_{pop}),
 en la que $D_{pop} = f_{PM}(D_{PM}) + f_{IM}(D_{IM}) + f_{EM}(D_{EM})$, y
 en la que D_{EM} se reduce en un 20 % por cada alelo no funcional CYP2D6 o CYP2C19, y en un 40 % por cada alelo no funcional CYP2C9.

2. El método de la reivindicación 1, en el que la dosis habitual de fármaco (D_{pop}) se reduce en un

- 35 20 % para cada alelo no funcional CYP2D6 detectado en dicho paciente y el fármaco se elige de entre el grupo que consiste en atomoxetina, imipramina, perfenazina, doxepina, maprotilina, trimipramina, tioridazina, desipramina, clomipramina, zuclopentixol, paroxetina, venlafaxina, flupentixol y mianserina;
 40 20 % para cada alelo no funcional CYP2C19 detectado en dicho paciente y el fármaco se elige de entre el grupo que consiste en trimipramina, amitriptilina, moclobemida, imipramina, citalopram, clomipramina y fluoxetina; y
 40 % para cada alelo no funcional CYP2C9 detectado en dicho paciente y el fármaco se elige de entre el grupo que consiste en amaryl, glipizide, diabeta, glucovance, cozaar, hyzaar, diabinase, orinase, tolinase y warfarin.

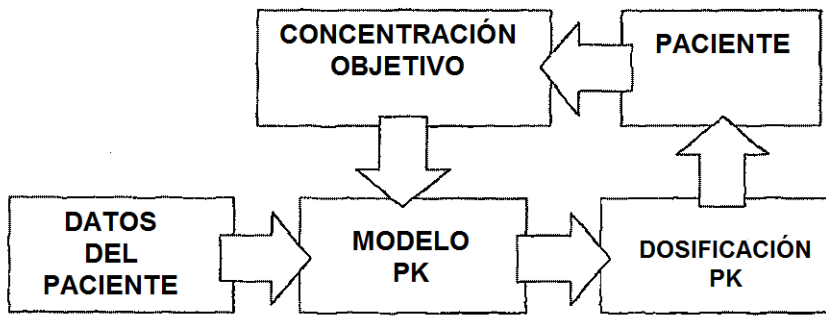


FIG. 1

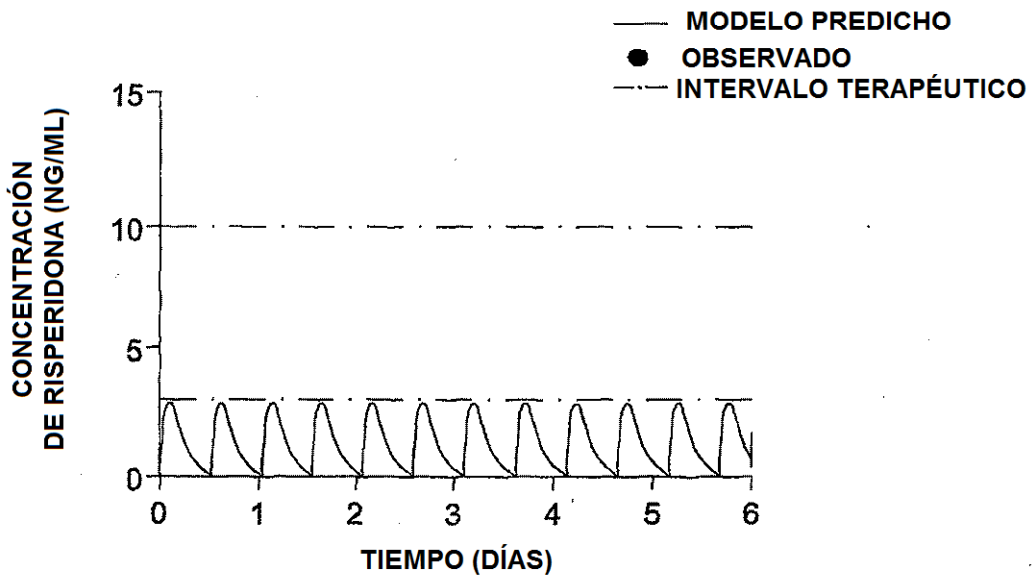


FIG. 2a

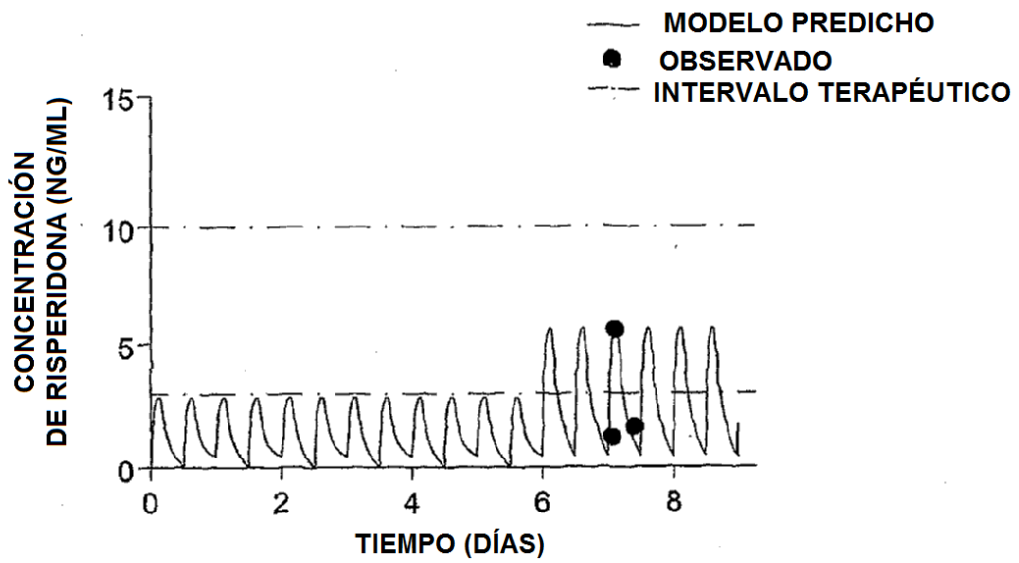


FIG. 2b

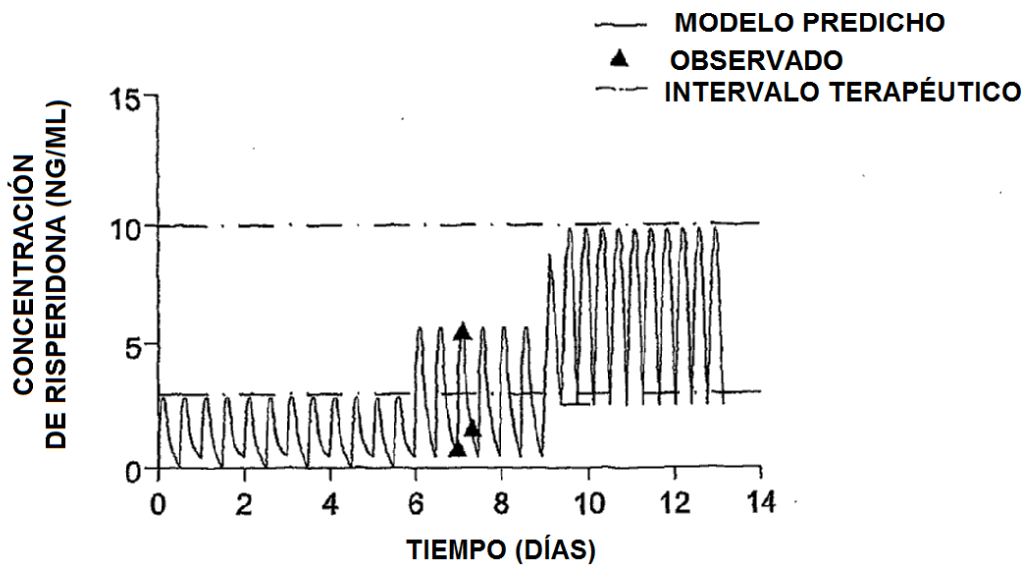


FIG. 2c

	10	12	14	16	18	20
	A	B	C	D	E	F
1	FACTOR	CATEGORÍA				
2	XXX XXXXXX XX X XXXX XX	XXXXXX	XX	XX	XX	XX
3	XXX XXXXXX XX X XXXX XX	XXXXXX	XX	XX	XX	XX
4	XXXX XXX X XX X	XXXXXX	XX	XX	XX	XX
5	XXXXXX XXXX XX	XXXXXX	XX	XX	XX	XX
6	XXXX	XXXXXX	XX	XX	XX	XX
7	XX XX XXX XX	XXXXXX	XX	XX	XX	XX
8	XXX XX	XXXXXX	XX	XX	XX	XX
9	XXXXXXX XXXX XX XX XXX	XXXXXX	XX	XX	XX	XX
10	XXX XXXXXX XX X XXXX XX	XXXXXX	XX	XX	XX	XX
11	XXX XXX X XXXX	XXXXXX	XX	XX	XX	XX
12	XXX XXX	XXXXXX	XX	XX	XX	XX
13	XXX X XXXX XXXX XX	XXXXXX	XX	XX	XX	XX
14	XXX XXXX XX X X XXX	XXXXXX	XX	XX	XX	XX

FIG. 3



SISTEMA DE APOYO SOBRE DECISIÓN DE MEDICAMENTOS PERSONALIZADO, VERSIÓN 0.6

ACCESO	PACIENTE	COMPROBAR EL PACIENTE	CUESTIONARIO	ESTABLECER FÁRMACOS	ESTABLECER RESULTADOS	MENSAJE	SALIR
<p>NOMBRE DEL MÉDICO: <input type="text"/></p> <p>DESTINO DEL INFORME: <input type="text"/></p> <p>NOMBRE DEL PACIENTE: <input type="text"/></p> <p>FECHA DE NACIMIENTO: <input type="text"/></p> <p>¿CUÁL ES EL DIAGNÓSTICO?</p> <p>¿ES EPILEPSIA? <input type="checkbox"/> SÍ <input checked="" type="checkbox"/> NO 22</p> <p>¿ES DEPRESIÓN? <input type="checkbox"/> SÍ <input checked="" type="checkbox"/> NO 24</p>							

FIG. 4



SISTEMA DE APOYO SOBRE DECISIÓN DE MEDICAMENTOS PERSONALIZADO, VERSIÓN 0.6

ACCESO	PACIENTE	COMPROBAR EL PACIENTE	CUESTIONARIO	ESTABLECER FÁRMACOS	ESTABLECER RESULTADOS	MENSAJE	SALIR
NOMBRE DEL MÉDICO:							
¿CUÁL ES LA EDAD, EL GÉNERO Y EL ESTADO DE PUBERTAD DE SU PACIENTE?							
DESTINO DEL INFORME:							
LA EDAD DEL PACIENTE ES <input type="text"/> 26							
EL GÉNERO DEL PACIENTE ES <input type="text"/> 28							
EL PACIENTE ES <input type="text"/> 30							
NOMBRE DEL PACIENTE:							
<input type="text"/>							
FECHA DE NACIMIENTO:							
<input type="text"/>							

FIG. 5

CINCINNATI SISTEMA DE APOYO SOBRE DECISIÓN DE MEDICAMENTOS PERSONALIZADO, VERSIÓN 0.6



ACCESO	PACIENTE	COMPROBAR EL PACIENTE	CUESTIONARIO	ESTABLECER FÁRMACOS	ESTABLECER RESULTADOS	MENSAJE	SALIR																											
<p>NOMBRE DEL MÉDICO:</p> <p>DESTINO</p> <p>DEL INFORME:</p> <p>NOMBRE DEL PACIENTE:</p> <p>FECHA DE NACIMIENTO:</p>																																		
<p>¿CUÁL ES EL TIPO DE CONVULSIONES DE SU PACIENTE?</p> <p>¿ESTÁN EN FASE INICIAL O YA CON TRATAMIENTO?</p>																																		
<p>NIÑO CON CONVULSIONES PARCIALES INICIANDO TRATAMIENTO</p> <p>NIÑO CON CONVULSIONES PARCIALES YA EN TRATAMIENTO</p> <p>NIÑO CON CONVULSIONES TÓNICO-CLÓNICAS INICIANDO</p> <p>NIÑO CON CONVULSIONES TÓNICO-CLÓNICAS YA EN</p> <p>NIÑO CON CRISIS DE AUSENCIA INICIANDO TRATAMIENTO</p> <p>NIÑO CON CRISIS DE AUSENCIA YA EN TRATAMIENTO</p> <p>NIÑO CON CONVULSIONES MIOCLÓNICAS INICIANDO TRATAMIENTO</p> <p>NIÑO CON CONVULSIONES MIOCLÓNICAS YA EN TRATAMIENTO</p> <p>NIÑO CON CRISIS DE AUSENCIA ATÓNICAS / TÓNICAS / ATÍPICAS INICIANDO TRATAMIENTO</p> <p>NIÑO CON CRISIS DE AUSENCIA ATÓNICAS / TÓNICAS / ATÍPICAS YA EN TRATAMIENTO</p>																																		
<table border="1"> <tr> <td>32</td> <td>SI</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td></td> <td>NO</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td></td> <td>NO</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td></td> <td>NO</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td></td> <td>NO</td> <td>42</td> </tr> <tr> <td></td> <td>NO</td> <td>44</td> </tr> <tr> <td></td> <td>NO</td> <td>46</td> </tr> <tr> <td></td> <td>NO</td> <td>48</td> </tr> <tr> <td></td> <td>NO</td> <td>50</td> </tr> </table>								32	SI	34		NO	36		NO	38		NO	40		NO	42		NO	44		NO	46		NO	48		NO	50
32	SI	34																																
	NO	36																																
	NO	38																																
	NO	40																																
	NO	42																																
	NO	44																																
	NO	46																																
	NO	48																																
	NO	50																																

FIG. 6

CINCINNATI SISTEMA DE APOYO SOBRE DECISIÓN DE MEDICAMENTOS PERSONALIZADO, VERSIÓN 0.6



ACCESO	PACIENTE	COMPROBAR EL PACIENTE	CUESTIONARIO	ESTABLECER FARMACOS	ESTABLECER RESULTADOS	MENSAJE	SALIR																								
NOMBRE DEL MÉDICO: <input style="width: 100%;" type="text"/>		DESTINO DEL INFORME: <input style="width: 100%;" type="text"/>		NOMBRE DEL PACIENTE: <input style="width: 100%;" type="text"/>		FECHA DE NACIMIENTO: <input style="width: 100%;" type="text"/>																									
¿QUÉ OTROS PROBLEMAS MÉDICOS TIENE EL PACIENTE?																															
EL PACIENTE ES																															
EL PACIENTE TIENE MIGRAÑAS/DOLORES DE CABEZA																															
EL PACIENTE TIENE ANTECEDENTES DE FRACTURAS / OSTEOPOROSIS																															
EL PACIENTE TIENE ANTECEDENTES DE EXANTEMA MEDICAMENTOSO																															
EL PACIENTE TIENE UNA ENFERMEDAD RENAL CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA																															
EL PACIENTE TIENE UNA ENFERMEDAD HEPÁTICA CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA																															
<table style="margin-left: auto;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td></td> <td>SI</td> <td>NO</td> <td>NO</td> <td>NO</td> <td>NO</td> <td>NO</td> <td>NO</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">54</td> <td style="text-align: center;">56</td> <td style="text-align: center;">58</td> <td style="text-align: center;">50</td> <td style="text-align: center;">62</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>																	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO		54	56	58	50	62		
	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO																								
	54	56	58	50	62																										

FIG. 7

CINCINNATI CHILDREN'S SISTEMA DE APOYO SOBRE DECISIÓN DE MEDICAMENTOS PERSONALIZADO, VERSIÓN 0.6

ACCESO	PACIENTE	COMPROBAR EL PACIENTE	CUESTIONARIO	ESTABLECER FÁRMACOS	ESTABLECER RESULTADOS	MENSAJE	SALIR
<p>NOMBRE DEL MÉDICO: ¿CUÁLES SON LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO DEL PACIENTE?</p> <p>DESTINO DEL INFORME: EL EEG DEL PACIENTE ES</p> <p>NOMBRE DEL PACIENTE: LA RMN O CT DEL PACIENTE MUESTRA</p> <p>FECHA DE NACIMIENTO:</p>							
<p>64</p> <p>66</p>							

FIG. 8

CINCINNATI CHILDREN'S SISTEMA DE APOYO SOBRE DECISIÓN DE MEDICAMENTOS PERSONALIZADO, VERSIÓN 0.6

ACCESO	PACIENTE	COMPROBAR EL PACIENTE	CUESTIONARIO	ESTABLECER FÁRMACOS	ESTABLECER RESULTADOS	MENSAJE	SALIR																																	
NOMBRE DEL MÉDICO:	DESTINO DEL INFORME:	NOMBRE DEL PACIENTE:	<p>¿ESTÁ TOMANDO EL PACIENTE ACTUALMENTE ALGUNO DE LAS SIGUIENTES MEDICACIONES O COMPLEMENTOS HERBALES?</p> <p>MEDICAMENTOS ANTIBIÓTICOS, ANTIVÍRICOS, ANTIFÚNGICOS, ANTIPARASITARIOS O ANTI-TB</p> <p>MEDICAMENTOS ANTIDEPRESIVOS</p> <p>MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS</p> <p>ANALGÉSICOS, ANESTÉSICOS O SEDANTES / HIPNÓTICOS PARA EL CORAZÓN, LA PRESIÓN SANGUÍNEA O ANTICOAGULANTES</p> <p>GASTROINTESTINALES O HIPOCOLESTEROLEMIANTES</p> <p>ANTINEOPLÁSICOS O INMUNOSUPRESORES</p> <p>ANTICONCEPTIVOS ORALES</p> <p>ESTEROIDES U HORMONAS</p> <p>HIERBA DE SAN JUAN</p> <p>MI PACIENTE TOMA MEDICAMENTOS QUE NO SE AJUSTAN A NINGUNA DE LAS CLASES ENUMERADAS ANTERIORMENTE</p>																																					
FECHA DE NACIMIENTO:	<table border="0"> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>SÍ</td> <td>68</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>NO</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>NO</td> <td>72</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>NO</td> <td>74</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>NO</td> <td>76</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>NO</td> <td>78</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>NO</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>NO</td> <td>82</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>NO</td> <td>84</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>NO</td> <td>86</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>NO</td> <td>88</td> </tr> </table>							<input type="checkbox"/>	SÍ	68	<input type="checkbox"/>	NO	70	<input type="checkbox"/>	NO	72	<input type="checkbox"/>	NO	74	<input type="checkbox"/>	NO	76	<input type="checkbox"/>	NO	78	<input type="checkbox"/>	NO	80	<input type="checkbox"/>	NO	82	<input type="checkbox"/>	NO	84	<input type="checkbox"/>	NO	86	<input type="checkbox"/>	NO	88
<input type="checkbox"/>	SÍ	68																																						
<input type="checkbox"/>	NO	70																																						
<input type="checkbox"/>	NO	72																																						
<input type="checkbox"/>	NO	74																																						
<input type="checkbox"/>	NO	76																																						
<input type="checkbox"/>	NO	78																																						
<input type="checkbox"/>	NO	80																																						
<input type="checkbox"/>	NO	82																																						
<input type="checkbox"/>	NO	84																																						
<input type="checkbox"/>	NO	86																																						
<input type="checkbox"/>	NO	88																																						

FIG. 9

SISTEMA DE APOYO SOBRE DECISIÓN DE MEDICAMENTOS PERSONALIZADO



ACCESO	PACIENTE	COMPROBAR EL PACIENTE	CUESTIONARIO	ESTABLECER FARMACOS	ESTABLECER RESULTADOS	MENSAJE	SALIR																										
<p>NOMBRE DEL MÉDICO:</p> <p>¿ESTÁ TOMANDO EL PACIENTE ACTUALMENTE ALGUNO DE LOS SIGUIENTES MEDICAMENTOS ANTIBIÓTICOS, ANTIVÍRICOS, ANTIFÚNGICOS, ANTIPARASITARIOS O ANTI-TB?</p> <p>ALBENDAZOL (ZENTEL)</p> <p>CLORANFENICOL (CHLOROMYCETIN)</p> <p>CIPROFLOXACINO (CIPRO)</p> <p>CLARITROMICINA (BIAXIN EN PREPAC)</p> <p>DELAVIRIDINA (RESCRIPTOR)</p> <p>DOXICICLINA (DORYS, DOXY LEMMON, DOXY-D, VIBRAMYCIN)</p> <p>ENOXACINA (PENETREX)</p> <p>ERITROMICINA (E.E.S., S-MYCIN, ERYTHROCIN)</p> <p>FLUCONAZOL (DIFLUCAN)</p> <p>GATIFLOXACINO (TEQUIN)</p> <p>INDANAVIR (CRIXIVAN)</p> <p>ISONIACIDA (INH, LONIZID, NYDRACID)</p> <p>ITRACONAZOL (SPORANOX)</p>																																	
<p>DESTINO DEL INFORME:</p> <p>NOMBRE DEL PACIENTE:</p> <p>FECHA DE NACIMIENTO:</p>																																	
<table border="1"> <tr> <td>NO</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>NO</td> <td>92</td> </tr> <tr> <td>NO</td> <td>94</td> </tr> <tr> <td>NO</td> <td>96</td> </tr> <tr> <td>NO</td> <td>98</td> </tr> <tr> <td>NO</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>NO</td> <td>102</td> </tr> <tr> <td>SI</td> <td>104</td> </tr> <tr> <td>NO</td> <td>106</td> </tr> <tr> <td>NO</td> <td>108</td> </tr> <tr> <td>NO</td> <td>110</td> </tr> <tr> <td>NO</td> <td>112</td> </tr> <tr> <td>NO</td> <td>114</td> </tr> </table>								NO	90	NO	92	NO	94	NO	96	NO	98	NO	100	NO	102	SI	104	NO	106	NO	108	NO	110	NO	112	NO	114
NO	90																																
NO	92																																
NO	94																																
NO	96																																
NO	98																																
NO	100																																
NO	102																																
SI	104																																
NO	106																																
NO	108																																
NO	110																																
NO	112																																
NO	114																																

FIG. 10

CINCINNATI CHILDREN'S SISTEMA DE APOYO SOBRE DECISIÓN DE MEDICAMENTOS PERSONALIZADO

ACCESO	PACIENTE	COMPROBAR EL PACIENTE	CUESTIONARIO	ESTABLECER FÁRMACOS	ESTABLECER RESULTADOS	MENSAJE	SALIR
<p>NOMBRE DEL MÉDICO:</p> <p>DESTINO DEL INFORME:</p> <p>NOMBRE DEL PACIENTE: <input type="text"/></p> <p>FECHA DE NACIMIENTO: <input type="text"/></p> <p>¿TOMA EL PACIENTE ALGUNO DE LOS SIGUIENTES DE UNA FORMA REGULAR?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ALCOHOL <input type="checkbox"/> ZUMO DE POMELO <input type="checkbox"/> TÉ VERDE <input type="checkbox"/> TABACO (FUMADOR) 							
<p>NO <input type="checkbox"/> 116</p> <p>NO <input type="checkbox"/> 118</p> <p>NO <input type="checkbox"/> 120</p> <p>NO <input type="checkbox"/> 122</p>							

FIG. 11

CINCINNATI CHILDREN'S SISTEMA DE APOYO SOBRE DECISIÓN DE MEDICAMENTOS PERSONALIZADO

ACCESO	PACIENTE	COMPROBAR EL PACIENTE	CUESTIONARIO	ESTABLECER FÁRMACOS	ESTABLECER RESULTADOS	MENSAJE	SALIR
<p>¿TOMA EL PACIENTE ALGUNO DE LOS SIGUIENTES DE UNA FORMA REGULAR?</p> <p>NOMBRE DEL MÉDICO: _____</p> <p>DESTINO DEL INFORME: _____</p> <p>NOMBRE DEL PACIENTE: _____</p> <p>FECHA DE NACIMIENTO: _____</p> <div style="text-align: center;"> <p>↑</p> <p>CYP2C19 EM 124</p> <p>CYP2C9 PM 126</p> <p>CYP2D6 EM 130</p> </div>							

FIG. 12

SISTEMA DE APOYO SOBRE DECISIÓN DE MEDICAMENTOS PERSONALIZADO



ACCESO	PACIENTE	COMPROBAR EL PACIENTE	CUESTIONARIO	ESTABLECER FÁRMACOS	ESTABLECER RESULTADOS	MENSAJE	SALIR
¿CUÁL DE LAS SIGUIENTES SITUACIONES SON APLICABLES AL PACIENTE?							
NOMBRE DEL MÉDICO:							
DESTINO DEL INFORME:							
NOMBRE DEL PACIENTE:							
FECHA DE NACIMIENTO:							
	NO	DESC	NO	NO	NO	NO	NO
EL NIÑO TIENE OTRAS ENFERMEDADES CRÓNICAS DISTINTAS A LA EPILEPSIA	✓	✓	✓	✓	✓	✓	132
EL NIÑO TIENE ANTECEDENTES DEBAJO CUMPLIMIENTO	✓	✓	✓	✓	✓	✓	134
EL NIÑO TIENE PROBLEMAS DE COMPORTAMIENTO	✓	✓	✓	✓	✓	✓	136
EL NIÑO TIENE DIFICULTADES DE APRENDIZAJE O PROBLEMAS ACADÉMICOS	✓	✓	✓	✓	✓	✓	138
EL NIÑO TIENE ANTECEDENTES FAMILIARES DE EPILEPSIA O CONVULSIONES	✓	✓	✓	✓	✓	✓	140
LA FAMILIA DEL NIÑO TIENE DIFICULTADES DE TRANSPORTE	✓	✓	✓	✓	✓	✓	142
LA FAMILIA DEL NIÑO HA EXPERIMENTADO RECIENTEMENTE ESTRESANTES	✓	✓	✓	✓	✓	✓	144
LOS PADRES DEL NIÑO CARECEN DE APOYO SOCIAL	✓	✓	✓	✓	✓	✓	146
EL NIÑO CARECE DE SEGURO MÉDICO	✓	✓	✓	✓	✓	✓	148
EL NIÑO TIENE MEDICAID	✓	✓	✓	✓	✓	✓	150

FIG. 13



SISTEMA DE APOYO SOBRE DECISIÓN DE MEDICAMENTOS PERSONALIZADO

ACCESO	PACIENTE	COMPROBAR EL PACIENTE	CUESTIONARIO	ESTABLECER FÁRMACOS	ESTABLECER RESULTADOS	MENSAJE	SALIR
--------	----------	-----------------------	--------------	---------------------	-----------------------	---------	-------

NOMBRE DEL MEDICO: 152
 DESTINO DEL INFORME: 162
 NOMBRE DEL PACIENTE:
 FECHA DE NACIMIENTO:

FECHA:

CUMPLIMIENTO 90%				
NOMBRE DEL FÁRMACO	PUNTUACIÓN	PRESCRIPCIÓN	DOSIS	CINCO MEJORES
XXXX	XXXX	XXXX	XXXXX	<input type="checkbox"/>
XXXX	XXXX	XXXX	XXXXX	<input type="checkbox"/>
XXXX	XXXX	XXXX	XXXXX	<input type="checkbox"/>
XXXX	XXXX	XXXX	XXXXX	<input type="checkbox"/>
XXXX	XXXX	XXXX	XXXXX	<input type="checkbox"/>

154 156 158 160

XXXXX
XXXXX
XXXXX
XXXXX
XXXXX
XXXXX
XXXXX
XXXXX

161

FIG. 14