(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 533 091**

(51) Int. Cl.:

C12Q 1/68 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2010** **E 10719224 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014** **EP 2430183**

(54) Título: **Tratamiento antipsicótico basado en genotipo de SNP de DRD2 o ANKK1**

(30) Prioridad:

15.05.2009 US 178934 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.04.2015

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

LAVEDAN, CHRISTIAN y
VOLPI, SIMONA

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 533 091 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

Tratamiento antipsicótico basado en genotipo de SNP de DRD2 o ANKK1.

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas.

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos en tramitación con la presente Nº 61/178.934, presentada el 15 de mayo de 2.009.

Antecedentes de la invención.

La esquizofrenia afecta a aproximadamente el 1% de la población. Se caracteriza por la presencia de síntomas positivos (pensamientos o percepciones inusuales, incluyendo alucinaciones y delirios), síntomas negativos (aislamiento social, ausencia de placer en la vida diaria) y alteración de las funciones cognitivas (memoria verbal, tratamiento de la información). Dichos síntomas pueden ser indicativos de otros trastornos, tales como, por ejemplo, trastorno bipolar.

Se ha homologado una serie de fármacos antipsicóticos para tratar la esquizofrenia. Sin embargo, la respuesta del paciente al tratamiento sigue siendo muy variable y la tasa de abandono con tratamiento antipsicótico es alta. Ningún agente antipsicótico único ofrece un efecto óptimo para cada paciente con esquizofrenia. Hay pocos datos disponibles para guiar a los médicos y a los pacientes en la selección de la medicación más apropiada y en la mejora de la especificidad del tratamiento para un paciente individual. La farmacogenómica proporciona la oportunidad de descubrir marcadores genéticos predictivos de respuesta. Conocer cómo puede responder un paciente con esquizofrenia a una terapia particular basándose en su constitución genética puede permitir que los médicos seleccionen el fármaco y la dosificación más óptimos con menos ensayo y error.

Lavedan, C., et al. ("Association of the NPAS3 gene and five other loci with response to the antipsychotic iloperidone identified in a whole genome association study." *Molecular psychiatry* 14.8 (2.009): 804-819) describen polimorfismos asociados a la eficacia de la iloperidona.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un método para predecir la eficacia del uso de iloperidona en el tratamiento de al menos un síntoma psicótico en un individuo, comprendiendo el método: determinar el genotipo del individuo en el polimorfismo en un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés) rs1800497 (Taq1A) y en el caso de que el genotipo del individuo en el sitio SNP rs1800497 (Taq1A) no sea A1/A2, predecir que tratar al individuo con iloperidona será eficaz.

La presente invención se refiere además al uso de una dosis eficaz de iloperidona que es menor que 24 mg/día en la fabricación de un medicamento para tratar a un paciente que padece un trastorno psicótico en el que el genotipo del paciente se ha determinado para que no sea A1/A2 en el sitio SNP rs1800497 (Taq1A) y no G/T en cualquiera o ambos de, el sitio rs2283265 (intrón 5) y el sitio rs1076560 (intrón 6).

La presente descripción se refiere al tratamiento de un individuo con un antipsicótico basándose en el genotipo del individuo en uno o más polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) asociados al receptor de dopamina D2 (DRD2) y/o repetición de ankirinas y dominio de cinasa que contiene genes 1 (ANKK1), así como la predicción de la eficacia de tratamiento con un antipsicótico a un individuo con uno o más genotipos SNP asociados a la eficacia de tratamiento antipsicótico relativamente mayor.

Un aspecto de la invención proporciona un método para predecir la eficacia de usar iloperidona en el tratamiento de al menos un síntoma psicótico en un individuo, comprendiendo el método: determinar el genotipo del individuo en el polimorfismo de un solo nucleótido rs1800497 (SNP) y en el caso de que el genotipo del individuo en el sitio SNP rs1800497 esté asociado con eficacia de iloperidona relativamente mayor, prever que el tratamiento del individuo con iloperidona será eficaz.

Otro aspecto de la descripción proporciona un método para predecir la eficacia de usar iloperidona en el tratamiento de al menos un síntoma psicótico en un individuo, comprendiendo el método: determinar el genotipo del individuo en el polimorfismo de un solo nucleótido rs2283265 (SNP) y en el caso de que el genotipo del individuo en el sitio SNP rs2283265 esté asociado con eficacia de iloperidona relativamente mayor, prever que el tratamiento del individuo con iloperidona será eficaz.

Otro aspecto más de la descripción proporciona un método para predecir la eficacia de usar iloperidona en el tratamiento de al menos un síntoma psicótico en un individuo, comprendido el método: determinar el genotipo del individuo en el polimorfismo de un solo nucleótido rs1076560 (SNP) y en el caso de que el genotipo del individuo en el sitio SNP rs1076560 esté asociado con eficacia de iloperidona relativamente mayor, prever que el tratamiento del individuo con iloperidona será eficaz.

Otro aspecto más de la descripción proporciona un método para administrar una dosis eficaz de iloperidona a un

individuo, comprendido el método: determinar para el individuo una dosis de referencia de iloperidona; determinar el genotipo del individuo en el polimorfismo de un solo nucleótido rs1800497 (SNP) y en el caso de que el genotipo del individuo en el sitio SNP rs1800497 esté asociado con eficacia de iloperidona relativamente mayor, administrar al individuo una dosis eficaz de iloperidona que sea menor que la dosis de referencia de iloperidona.

Otro aspecto de la descripción proporciona un método para tratar a un paciente que padece un trastorno psicótico, comprendiendo el método: determinar el genotipo del paciente en uno o más de los sitios genéticos siguientes: rs1800497, rs1799978, rs1799732, rs2283265, rs1076560 y rs6275 y en el caso de que el genotipo del paciente en dicho uno o más sitios genéticos esté asociado con eficacia de iloperidona relativamente mayor, administrar al individuo una dosis eficaz de iloperidona que sea menor de la que se administraría de otro modo.

Otro aspecto más de la descripción proporciona un método para tratar a un paciente que padece un trastorno psicótico, comprendiendo el método: determinar el genotipo del paciente en uno o más de los siguientes sitios genéticos: rs1800497, rs1799978, rs1799732, rs2283265, rs1076560 y rs6275 y en el caso de que el genotipo del paciente en dicho uno o más sitios genéticos esté asociado con eficacia de iloperidona relativamente menor, administrar al individuo una dosis eficaz de iloperidona que sea mayor que la que se administraría de otro modo o administrar al paciente un fármaco distinto de iloperidona.

Descripción detallada de la invención.

Se describe iloperidona (1-[4-[3-[4-(6-flouro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxifenil]etanona) en la patente de Estados Unidos RE39198. Los metabolitos activos de iloperidona son útiles en la presente invención. Véase, por ejemplo, la patente internacional WO 03020707. Los metabolitos de iloperidona incluyen: 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxi-α-metilbencenometanol, 1-[4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-hidroxifenil]etanona, 1-[4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-metoxifenil]-2-hidroxietanona, 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-3-hidroxi-α-metilbencenometanol, 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxil-2-hidroxi-5-metoxi-α-metilbencenometanol, 1-[4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-2-hidroxi-5-metoxifenil]etanona y 1-[4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]propoxi]-2,5-dihidroxifenil]etanona. Véase, la patente de Estados Unidos RE39198, la patente internacional WO 93/09276 y la patente internacional WO 95/11680.

Una cantidad eficaz de iloperidona o un metabolito activo de la misma se puede administrar a un sujeto animal (típicamente un ser humano pero también se pueden tratar otros animales, por ejemplo, animales de granja, animales domésticos y animales de carreras) por una serie de rutas. Una cantidad eficaz es una cantidad que durante el transcurso de la terapia tendrá un efecto preventivo o de mejora sobre un trastorno psicótico, tal como esquizofrenia, o un síntoma del mismo, o de trastorno bipolar. Una cantidad eficaz, cuantitativamente, puede variar, dependiendo de, por ejemplo, el paciente, la importancia del trastorno o el síntoma que se esté tratando y la vía de administración.

Se entenderá que el protocolo de dosificación que incluye la cantidad de iloperidona o un metabolito activo de la misma administrada en realidad será determinada por un médico a la luz de las circunstancias relevantes incluyendo, por ejemplo, la afección que se esté tratando, la vía de administración elegida, la edad, peso y respuesta de un paciente individual y la importancia de los síntomas del paciente. Los pacientes se deberían controlar por supuesto por posibles procesos adversos.

Para uso terapéutico o profiláctico, normalmente se administrará iloperidona o un metabolito activo de la misma como una composición farmacéutica que comprende como el (o un) ingrediente activo esencial al menos dicho compuesto en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable sólido o liquido y, opcionalmente, con adyuvantes y excipientes farmacéuticamente aceptables empleando técnicas clásicas y convencionales.

Las composiciones farmacéuticas útiles en la práctica de esta descripción incluyen formas farmacéuticas adecuadas para administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intradérmica e intravenosa), transdérmica, bronquial o nasal. Así, si se usa un portador sólido, la preparación puede ser comprimida en comprimidos, colocada en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o botón o en forma de un comprimido medicinal o rombo. El portador sólido puede contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes comprimidos, disgregantes, agentes humectantes y similares. El comprimido, puede ser, si se desea, película recubierta por técnicas convencionales. Si se emplea un portador líquido, la preparación puede estar en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, vehículo estéril para inyección, una suspensión líquida acuosa o no acuosa o puede ser un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de uso. Las preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, agentes humectantes, vehículo no acuoso (incluyendo aceites comestibles), conservantes, así como saborizantes y barra o agentes colorantes. Para administración parenteral, un vehículo comprenderá normalmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden utilizar disoluciones salinas, disoluciones de glucosa y similares. También se pueden usar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear agentes de suspensión convencionales. También se pueden añadir conservantes convencionales, agentes tampón y similares a las formas farmacéuticas parenterales. Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar por técnicas convencionales apropiadas a la preparación deseada conteniendo cantidades apropiadas de iloperidona o

un metabolito activo de la misma. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 17ª edición, 1.985.

En la preparación de composiciones farmacéuticas para uso en la descripción, el ingrediente o los ingredientes activos se mezclarán normalmente con un portador, o se diluirán mediante un portador, o se incluirán dentro de un portador que puede estar en la forma de una cápsula, sobrecito, papel u otro envase. Cuando del portador sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semi-sólido o líquido que actúa como un vehículo, excipiente o medio para el ingrediente activo. Así, la composición puede estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, rombos, sobrecitos, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, disoluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen por ejemplo hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, disoluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

Algunos ejemplos de portadores y diluyentes adecuados incluyen: lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe, metilcelulosa, metil- y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio y aceite de parafina. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes saborizantes. Las composiciones de la invención se pueden formular de manera que proporcionen liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de administración al paciente.

Las composiciones se formulan preferiblemente en una forma farmacéutica unitaria. El término "forma farmacéutica unitaria" se refiere a unidades discretas físicamente adecuadas como dosis unitarias para individuos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto profiláctico o terapéutico deseado durante el transcurso de un período de tratamiento, en asociación con el portador farmacéutico requerido.

También se pueden formular iloperidona y sus metabolitos activos en una forma de liberación controlada, por ejemplo, liberación retardada, sostenida o pulsátil.

Se han descrito diversas formulaciones y métodos de administración de iloperidona y/o sus derivados. Por ejemplo, la publicación PCT de patente internacional WO 2004/006886 A2 describe una formulación de medicamento de liberación lenta inyectable que comprende cristales de iloperidona, formulaciones de medicamento de liberación lenta microencapsuladas de iloperidona y un polímero estrella de poliglicolida-polilactida-glucosa como se describen en la patente de EE.UU. 20030091645 y métodos para la administración de iloperidona dirigida hacia, entre otros, eliminar o minimizar la prolongación de un intervalo electrocardiográfico corregido QT (QTc) asociado a concentraciones aumentadas de iloperidona o derivados de iloperidona como se describe en la publicación PCT de Patente Internacional WO 2006/039663 A2.

Estudio de asociación de genoma completo.

Se encontró que diversos polimorfismos de un solo nucleótido (los SNP) estaban asociados con respuesta mejorada a iloperidona después de un estudio de asociación de genoma completo (WGAS, sus siglas en inglés) realizado en una prueba clínica de fase III de iloperidona. La prueba clínica evaluó la eficacia de iloperidona en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia diagnosticada. El estudio, sus resultados y las interferencias extraídas de ahí se describen a continuación.

Métodos

Se realizó un estudio clínico de fase III hospitalario multicentro, controlado de placebo y ziprasidona, de doble ciego, aleatorizada, de cuatro semanas, de iloperidona, incluyendo 409 individuos, para valorar la eficacia de iloperidona, cuando se mide mediante cambios en el Total de Escala del Síndrome Positivo y Negativo (PANSS-T). Se analizaron seis SNP, incluyendo dos SNP intrónicos y un SNP exónico, como se muestra en la FIG. 1, así como en la Tabla I a continuación.

TABLA 1 - Polimorfismos DRD2 / ANKK1 Analizados.

SNP	Posición
rs1799978 (-241 A/G)	aguas arriba
rs1799732 (-141 C Ins / Del)	aguas arriba
rs2283265	Intrón 5
rs1076560	Intrón 6
rs6275 (His313His)	Exón 7
rs1800497 (Taq1A)	aguas abajo

Se cree que SNP rs179978 regula los niveles de expresión de DRD2 y la densidad de receptores estriatales. Algunos pacientes que soportan el alelo -241A muestran una respuesta mayor cuando se tratan con risperidona que los pacientes que soportaban el alelo -241G.

También se cree que SNP rs1799732 regula los niveles de expresión de DRD2 y la densidad de los receptores estriatales. Se ha indicado que los pacientes esquizofrénicos que soportan el alelo -141C Del tardan un tiempo significativamente mayor para responder a los antipsicóticos (risperidona, olanzapina y clorpromazina) que los pacientes que soportan el alelo -141C Ins.

El proceso de corte y empalme alternativo de exón 6 del gen DRD2 proporciona al menos tres isoformas: corta (DRD2S), larga (DRD2L) y más larga. Los SNP rs2283265 y rs1076560 disminuyen la expresión de DRD2S relativo a DRD2L.

Se ha indicado que los pacientes esquizofrénicos con un genotipo C/C para el SNP rs6275 presentan una mejora mayor cuando se tratan con clozapina, haloperidol o risperidol que los pacientes con un genotipo no C/C.

El polimorfismo rs1800497 asignado originalmente a DRD2, se ha demostrado desde entonces que está situado dentro del exón 8 de la repetición de ankirina y dominio de cinasa que contiene gen 1 (ANKK1). El alelo A1 se ha unido a densidad de receptores D2 de dopamina estriatal baja en individuos sanos y se puede asociar a actividad aumentada de la L-aminoácido descarboxilasa estriatal, la enzima final en la biosíntesis de dopamina. El alelo A2 ha sido asociado a la esquizofrenia. En algunas poblaciones, los pacientes homozigóticos A2 presentaron respuesta antipsicótica significativamente mayor que los pacientes heterozigóticos. En otra población, el alelo A1 se demostró que estaba en desequilibrio de unión con el alelo minoritario de los SNP rs2283265 y rs1076560 descritos anteriormente.

Los pacientes, todos diagnosticados de una exacerbación aguda de esquizofrenia, fueron asignados de manera aleatoria a uno de tres grupos. Un primer grupo (n = 218) recibió 24 mg/d (12 mg dos veces al día) de iloperidona, un segundo grupo (n = 103) recibió 160 mg/d (80 mg dos veces al día) de ziprasidona y un tercer grupo (n = 105) recibió un placebo. Se midió la eficacia por un cambio del valor de referencia en la PANSS-T.

Resultados

Ninguno de los seis SNP analizados se asoció al valor de referencia PANSS-T en la población de estudio general o en las subpoblaciones blancas o negras.

El polimorfismo Taq1A mostró el efecto el más estadísticamente significativo el día 14 en la subpoblación blanca. Véase la FIG. 2, cf. FIG. 3. También se observaron efectos estadísticamente significativos con este SNP los días 7, 10 y 21. Véase la FIG. 4. El día 14, el cambio medio en PANSS-T para pacientes no A1/A2 fue -12,7 (±2,1) y para pacientes A1/A2 fue -2,1 (± 2,7), dando como resultado un valor p de 0,003).

Los SNP rs2283265 y rs1076560 intrónicos también se asociaron significativamente con respuesta de iloperidona en la subpoblación blanca el día 14 (p=0,01 y p=0,05, respectivamente). Los pacientes blancos soportando un genotipo no G/T para eficacia mayor de rs2283265 (cambio medio de PANSS-T de -11,8 (±2,0)) que los pacientes blancos soportando el genotipo G/T (cambio medio de PANSS-T de -2,4 (±3,0)) (p=0,01).

Se debería observar que las diferencias en los valores de p observados entre las subpoblaciones identificadas

(Blanca, Negra y Asiática) no se considera que surgieran que el polimorfismo de rs1800497 es predictivo de eficacia de iloperidona entre esos grupos que presentan valores de p no estadísticamente significativos. El valor de p para la población total es estadísticamente significativo y la ausencia de valores de p estadísticamente significativos entre algunas subpoblaciones se puede atribuir al tamaño de muestra de la subpoblación, diferencias en frecuencias de alelo o ambas.

Los resultados anteriores se pueden emplear en la predicción de la eficacia de iloperidona en el tratamiento de un paciente basándose en el genotipo del paciente en uno o más de los SNP anteriores.

Los resultados también se pueden emplear en la determinación de una dosis eficaz de iloperidona para un paciente. Por ejemplo, la dosis fijada como objetivo recomendada de comprimidos de iloperidona (FANAPT™) es 12 a 24 mg/día administrados dos veces al día. (La información de prescripción total para FANAPT™ se incorpora de ese modo por referencia). Este intervalo de dosificación fijado como objetivo se consigue típicamente por ajustes diarios de la dosis, alertando a los pacientes para síntomas de hipotensión ortostática, empezando a una dosis de 1 mg dos veces al día, después moviéndose a 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg y 12 mg dos veces al día los días 2, 3, 4, 5, 6 y 7 respectivamente, para alcanzar el intervalo de dosis de 12 mg/día a 24 mg/día. Determinar si un paciente porta un genotipo asociado con eficacia de iloperidona relativamente mayor, tal como un régimen de ajuste de la dosis se puede mantener y/o se puede interrumpir la dosis máxima en 12 mg/día (6 mg dos veces al día). Si, por otra parte, se determina que el paciente porta un genotipo asociado a eficacia de iloperidona relativamente menor, el régimen de ajuste de la dosis puede empezar con una dosis inicial superior (por ejemplo, 2 mg/día en vez de 1 mg/día) y/o la dosis máxima se puede interrumpir en 24 mg/día (12 mg dos veces al día). En otros casos, se puede seguir un tratamiento alternativo (por ejemplo, un tratamiento no de iloperidona o un tratamiento incluyendo coadministración de iloperidona y al menos otro compuesto).

Estos resultados también se pueden usar en el tratamiento de un paciente que padece de un trastorno psicótico, tal como esquizofrenia. Por ejemplo, si se determina que el paciente porta un genotipo asociado a eficacia de iloperidona relativamente mayor en uno o más de los seis SNP descritos anteriormente, se puede administrar al paciente una dosis eficaz de iloperidona que sea menor que una dosis que se administraría de otro modo al paciente (es decir, menor que una dosis que se administraría a un paciente que no porta un genotipo asociado a eficacia de iloperidona relativamente mayor y/o menor que una dosis que se administraría a un paciente cuyo genotipo o genotipos no se había determinado).

La descripción anterior de diversos aspectos de la invención se ha presentado para fines de ilustración y descripción. No se desea que sea exhaustiva o que limite la invención a la forma precisa descrita y obviamente son posibles muchas modificaciones y variaciones. La invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un método para predecir la eficacia de usar iloperidona en el tratamiento de al menos un síntoma psicótico en un individuo, comprendiendo el método:

determinar el genotipo del individuo en el polimorfismo de un sólo nucleótido (SNP) rs1800497 (Taq1A) y

en el caso de que el genotipo del individuo en el sitio SNP rs1800497 (Taq1A) no sea A1/A2, predecir que el tratamiento del individuo con iloperidona será eficaz.

2. El método según la reivindicación1, que comprende además:

determinar el genotipo del individuo en al menos un SNP adicional seleccionado del grupo que consiste en: rs2283265 (intrón 5) y rs1076560 (intrón 6) y

en el caso de que el genotipo del individuo en al menos el sitio SNP adicional se asocie a eficacia de iloperidona relativamente mayor, predecir que tratar al individuo con iloperidona será eficaz.

3. El método según la reivindicación 2, en el que al menos el SNP adicional es rs2283265 (intrón 5) y un genotipo asociado a eficacia de iloperidona relativamente mayor no es G/T.

4. El método según la reivindicación 2, en el que al menos un SNP adicional es rs1076560 (intrón 6) y un genotipo asociado a eficacia de iloperidona relativamente mayor no es G/T.

5. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la predicción incluye predecir que una dosis de iloperidona que es menor que o igual a 12 mg/día será eficaz.

6. El método según la reivindicación 1, que comprende además:

en el caso de que el genotipo del individuo en el sitio SNP rs1800497 (Taq1A) sea A1/A2, predecir que una dosis de iloperidona que sea mayor que 12 mg/día será eficaz.

7. El método según la reivindicación 6, en el que la dosis de iloperidona es:

(a) mayor que o igual a 16 mg/día;

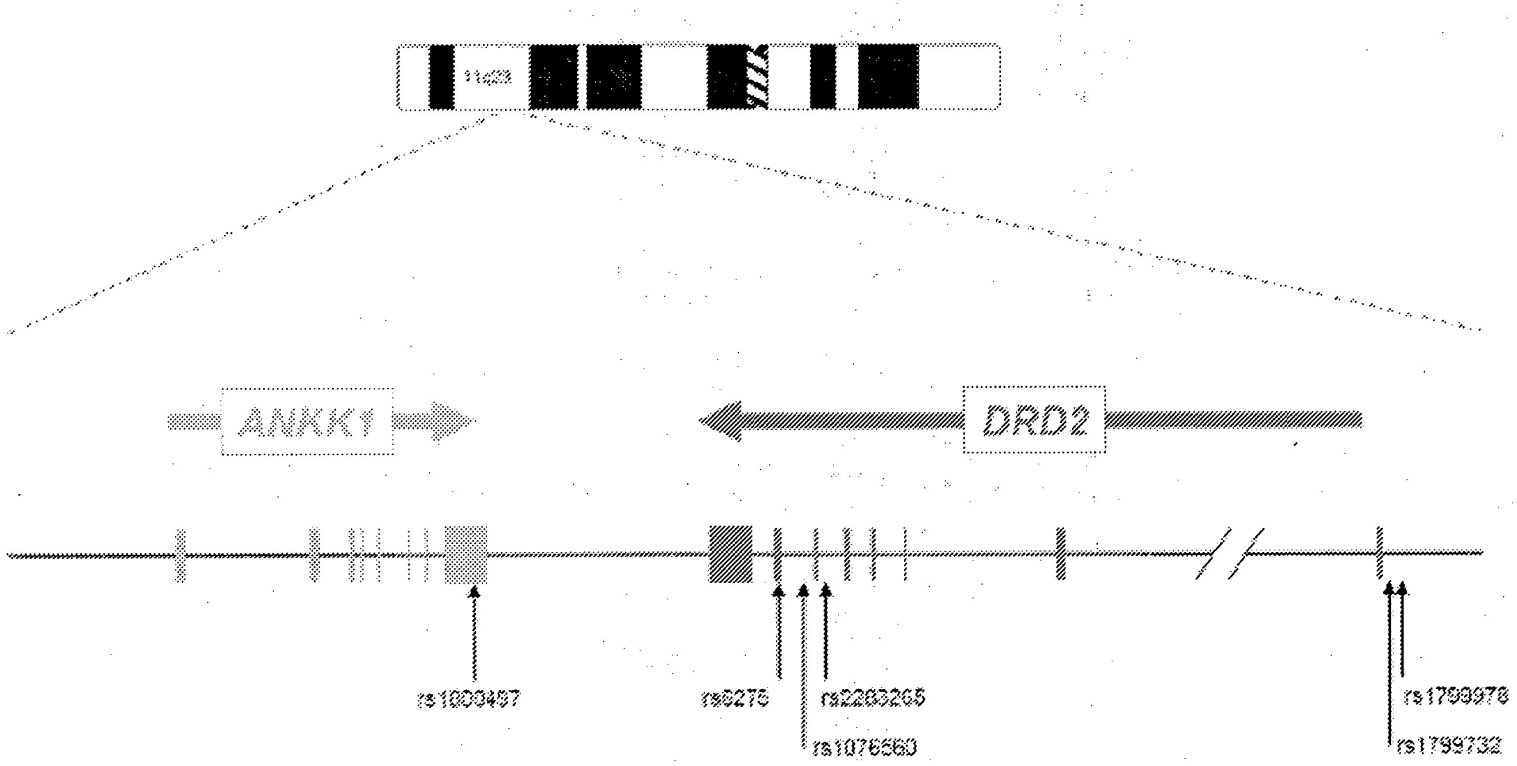
(b) mayor que o igual a 20 mg/día o

(c) 24 mg/día.

8. El método según la reivindicación 5, en el que la predicción incluye predecir que una dosis de iloperidona que sea menor que o igual a 12 mg/día junto con al menos otro compuesto será eficaz.

9. Uso de una dosis eficaz de iloperidona que sea menor que 24 mg/día en la fabricación de un medicamento para tratar a un paciente que padece un trastorno psicótico en el que el genotipo del paciente se ha determinado que no es A1/A2 en el sitio de SNP rs1800497 (Taq1A) y no G/T en cualquiera o ambos de los sitios rs2283265 (intrón 5) y el sitio rs1076560 (intrón 6).

FIG. 1



Las barras verticales representan exones. La barra roja muestra el exón 6 de corte y empalme alternativamente de DRD2. Las flechas blancas muestran la posición de los SNP previamente tipeados en un estudio de asociación de genomas completo. Las flechas negras señalan a la posición de los SNP analizados en el estudio presentado aquí.
rs1800497 asignado originalmente a DRD2 se mostró después que estaba situado dentro de ANKK1.

FIG. 2

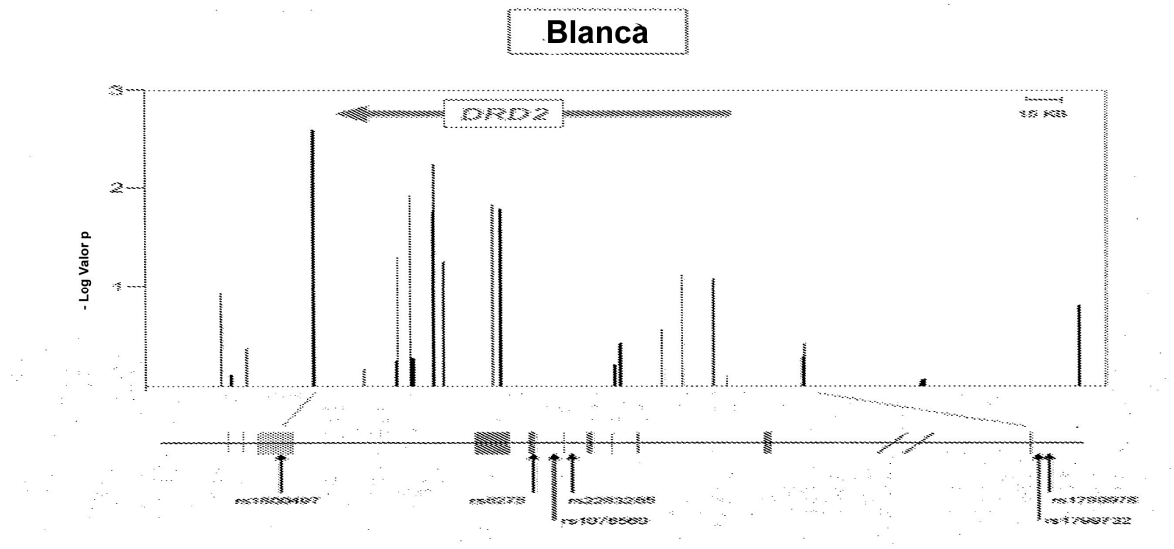


FIG. 3

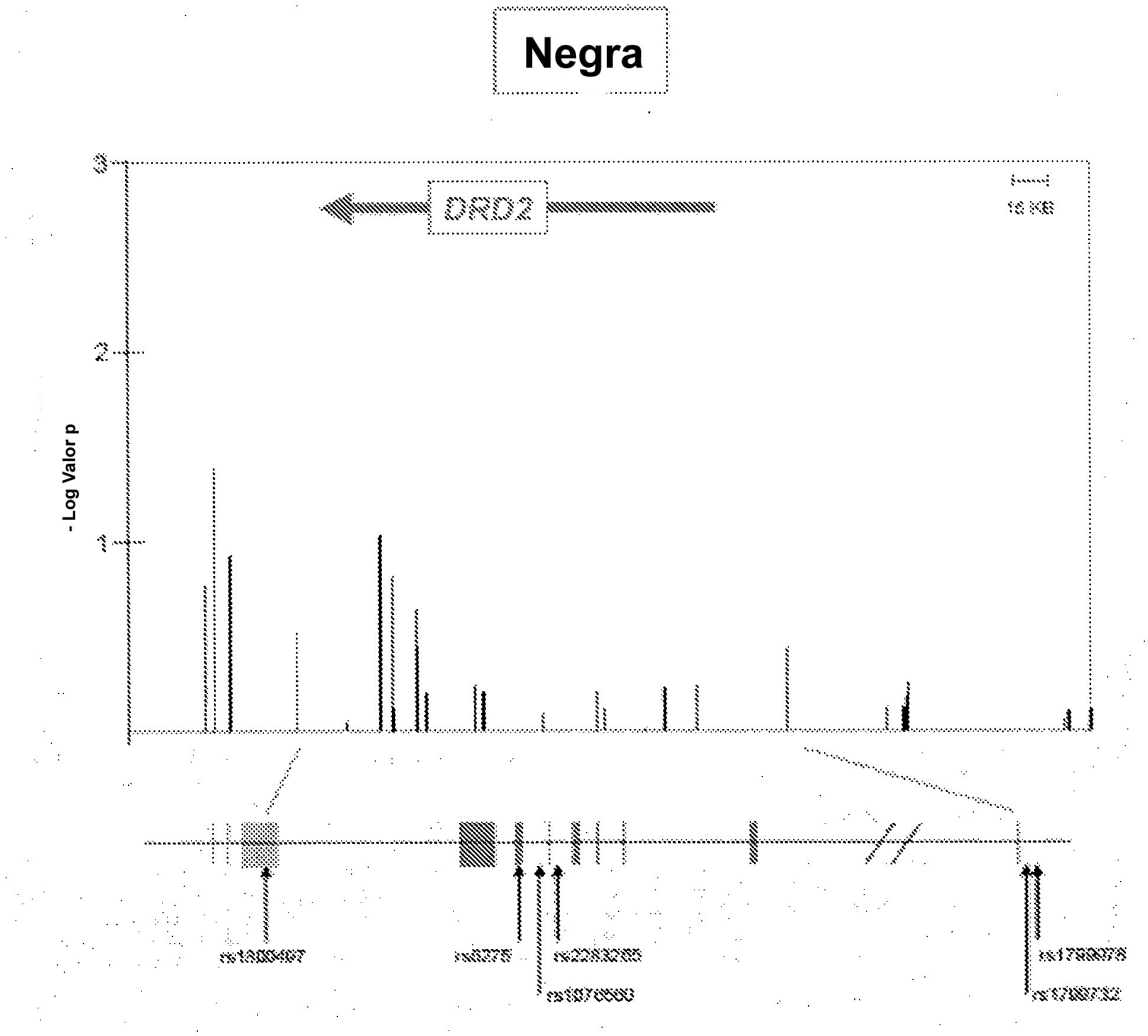
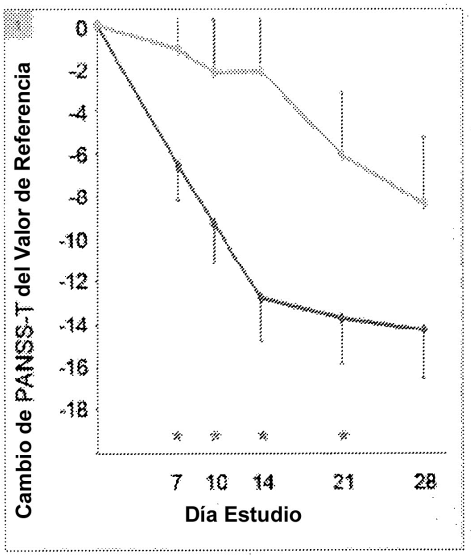
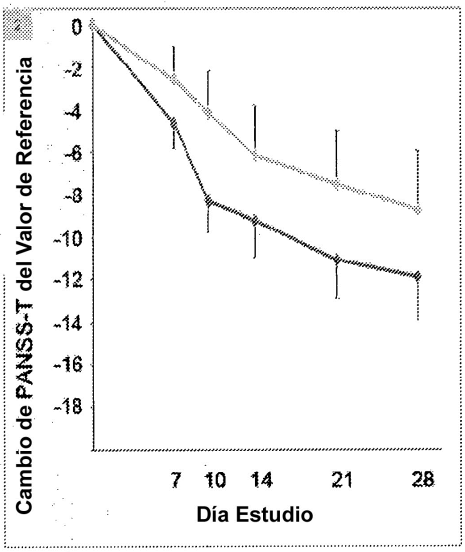


FIG. 4





El efecto del polimorfismo Taq1A sobre respuesta de iloperidona se muestra para las poblaciones blanca (1) y negra (2), por grupo de genotipo (A1/A2 en verde, no A1/A2 en azul). *p<0,05.