

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 476**

51 Int. Cl.:

A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/4525 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/138 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61K 49/00 (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.09.2009 PCT/US2009/056517**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.03.2010 WO10030783**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2009 E 09792421 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.08.2018 EP 2331098**

54 Título: **Procedimientos para la administración de iloperidona**

30 Prioridad:

10.09.2008 US 208027

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

02.11.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WOLFGANG, CURT;
POLYMERPOULOS, MIHAEL;
LAVEDAN, CHRISTIAN y
VOLPI, SIMONA**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 688 476 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

Procedimientos para la administración de iloperidona

5

Antecedentes de la invención

Se ha encontrado que varios genes asociados con el metabolismo de los fármacos son polimórficos. Como resultado, las capacidades de los pacientes individuales para metabolizar un medicamento en particular pueden variar enormemente. Esto puede resultar problemático o peligroso cuando una mayor concentración de un fármaco no metabolizado o sus metabolitos es capaz de producir efectos fisiológicos no deseados.

10

El gen *2D6* del citocromo *P450* (*CYP2D6*), ubicado en el cromosoma 22, codifica la enzima metabolizadora de fármacos de fase I debrisoquina hidroxilasa. Se sabe que la debrisoquina hidroxilasa metaboliza una gran cantidad de medicamentos, incluidos muchos medicamentos comunes para el sistema nervioso central y el sistema cardiovascular. Uno de tales fármacos es la iloperidona (1- [4- [3- [4- (6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il) -1-piperidinil] propoxil] -3-metoxifenil] etanona). La iloperidona y los procedimientos para su producción y uso como antipsicótico y analgésico se describen en la Patente de los Estados Unidos No. 5.364.866 de Strupczewski et al. Las enfermedades y trastornos que se pueden tratar con la administración de iloperidona incluyen todas las formas de esquizofrenia (*es decir*, paranoico, catatónico, desorganizado, indiferenciado y residual), trastornos esquizoafectivos, manía/depresión bipolar, arritmias cardíacas, síndrome de Tourette, trastorno psicótico breve, trastorno delirante, trastorno psicótico NOS (no especificado de otra manera), trastorno psicótico debido a un trastorno médico general, trastorno esquizofreniforme y trastorno psicótico inducido por sustancias. P88 es un metabolito activo de la iloperidona. Ver, por ejemplo, PCT WO2003020707.

15

20

25

Entre los efectos fisiológicos no deseados asociados con una mayor concentración de iloperidona o sus metabolitos se encuentra la prolongación del intervalo QT electrocardiográfico. Las mutaciones en el gen *CYP2D6* se han asociado con una serie de fenotipos relacionados con el metabolismo de los fármacos. Estos incluyen los fenotipos de metabolizador ultrarrápido (MU), metabolizador extenso (ME), metabolizador intermedio (MI) y metabolizador deficiente (MD). Cuando un fármaco en particular es capaz de producir efectos fisiológicos no deseados en sus formas metabolizadas o no metabolizadas, es deseable determinar si un paciente es un metabolizador deficiente del fármaco antes de su administración.

30

Varias referencias están dirigidas a la identificación de mutaciones en *CYP2D6* y sus correspondientes fenotipos. Por ejemplo, la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos N.º 2003/0083485 de Milos et al. describe una nueva variante de *CYP2D6* asociada con el fenotipo MD y procedimientos para evaluar si un individuo posee la variante antes de la administración de un fármaco. La publicación de solicitud de patente de Estados Unidos N.º 2004/0072235 de Dawson describe un conjunto de cebadores útil para identificar variantes del gen *CYP2D6*. De manera similar, la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos N.º 2004/0091909 de Huang describe procedimientos para evaluar a un individuo por variantes en el gen *CYP2D6* y otros genes del citocromo P450 y adaptar la terapia farmacológica del individuo de acuerdo con su perfil fenotípico. Finalmente, la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos N.º 2004/0096874 de Neville et al. describe procedimientos para identificar variantes del citocromo P450. El documento WO2006/039663 desvela un procedimiento para la identificación de polimorfismos genéticos que pueden evaluarse con un riesgo de prolongación de QT después del tratamiento con iloperidona y procedimientos relacionados de administración de iloperidona a pacientes con tales polimorfismos.

35

40

45

SUMARIO DE LA INVENCION

Se desvela el descubrimiento de que el tratamiento de un paciente, que tiene una menor actividad de *CYP2D6* que una persona normal, con un fármaco que está predispuesto a causar la prolongación del intervalo QT y es metabolizado por la enzima *CYP2D6*, se puede lograr de manera más segura mediante la administración de una dosis más baja del fármaco que la que se administraría a una persona que tiene una actividad enzimática *CYP2D6* normal. Dichos fármacos incluyen, por ejemplo, dolasetrón, paroxetina, venlafaxina e iloperidona. Los pacientes que tienen menor actividad de *CYP2D6* de *lo norma* se denominan en el presente documento metabolizadores *CYP2D6* deficientes.

50

55

Se desvelan procedimientos para la identificación de polimorfismos genéticos que pueden estar asociados con un riesgo de prolongación del QT después del tratamiento con compuestos metabolizados por la enzima *CYP2D6*, particularmente iloperidona o un metabolito activo de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera (incluyendo, por ejemplo, solvatos, polimorfos, hidratos y estereoisómeros de la misma), y procedimientos relacionados de administración de estos compuestos a individuos con tales polimorfismos.

60

Se desvela una asociación entre polimorfismos genéticos en el *locus de CYP2D6*, aumentos correspondientes en las concentraciones de iloperidona o sus metabolitos, y el efecto de tales aumentos en las concentraciones en la duración del QT corregido (QTc) con respecto al valor inicial. Se puede emplear cualquier cantidad de fórmulas para

65

calcular el QTc, incluyendo, por ejemplo, la fórmula de Fridericia (QTcF) y la fórmula de Bazett (QTcB), entre otras. La presente invención incluye cualquier fórmula o procedimiento de estos para calcular un QTc.

5 Se desvela un procedimiento para tratar a un paciente con iloperidona o un metabolito activo de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los dos, que comprende las etapas de determinar el genotipo *CYP2D6* del paciente y la administración al paciente de una cantidad efectiva de iloperidona o un metabolito activo de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los dos en función del genotipo *CYP2D6* del paciente, de modo que los pacientes que son metabolizadores *CYP2D6* deficientes reciben una dosis menor que los pacientes que son metabolizadores *CYP2D6* normales.

10 Se desvela un procedimiento para tratar a un paciente que es un metabolizador *CYP2D6* deficiente con iloperidona o un metabolito activo de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de ambos, en el que se administra al paciente una dosis menor que la que se le daría a un individuo que no es un metabolizador *CYP2D6* deficiente.

15 Se desvela un procedimiento para tratar a un paciente con iloperidona o un metabolito activo de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable que comprende las etapas de determinar si se está administrando al paciente un inhibidor de *CYP2D6* y reducir la dosificación del fármaco si se administra al paciente un inhibidor de a *CYP2D6*.

20 Se desvela un procedimiento para determinar el fenotipo de *CYP2D6* un paciente que comprende las etapas de administrar al paciente una cantidad de iloperidona o un metabolito activo de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos, determinar una primera concentración de al menos uno de iloperidona y un metabolito de iloperidona en la sangre del paciente, administrar al paciente a menos un inhibidor de *CYP2D6*, determinar una segunda concentración de al menos uno de iloperidona y un metabolito de iloperidona en la sangre del paciente y comparar la primera y la segunda concentraciones.

25 Un aspecto de la invención proporciona un procedimiento para determinar si un paciente está en riesgo de prolongación de su intervalo QTc debido a la administración de iloperidona, que comprende la etapa de: determinar el estado de metabolizador *CYP2D6* de un paciente ya sea determinando el genotipo de *CYP2D6* o el fenotipo de *CYP2D6*. En el caso de que se determine que un paciente está en riesgo de prolongación de su intervalo de QTc, la dosis de iloperidona administrada al paciente puede reducirse.

30 Se desvela un procedimiento de administrar iloperidona o un metabolito activo de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un paciente, que comprende las etapas de determinar la actividad de la enzima *CYP2D6* del paciente en al menos uno de iloperidona y sus metabolitos respecto a la actividad de una enzima *CYP2D6* de tipo silvestre y reducir la dosis de al menos uno de iloperidona y sus sales farmacéuticamente aceptables si la actividad de la enzima *CYP2D6* del paciente es menor que el *CYP2D6* de tipo silvestre.

35 Otro aspecto de la invención se refiere a modificar la dosis y/o la frecuencia de dosificación con iloperidona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma basada en la relación P88:P95 y/o la relación (P88 + iloperidona):P95 en una muestra de sangre de un paciente que se está tratando con iloperidona o P88, especialmente pacientes susceptibles a la prolongación de QT o a los efectos nocivos asociados con la prolongación del QT.

40 Se desvela un kit para usar en la determinación de un *genotipo CYP2D6* de un individuo, que comprende un dispositivo de detección, un dispositivo de muestreo e instrucciones para el uso del kit.

Se desvela un kit para usar en la determinación de un *genotipo CYP2D6* de un individuo, que comprende un dispositivo de detección, un dispositivo de recolección e instrucciones para el uso del kit.

45 Se desvela un kit para usar al determinar al menos uno de una relación de P88 a P95 y una relación de P88 e iloperidona a P95 en un individuo, que comprende un dispositivo de detección, un dispositivo de recolección e instrucciones para el uso del kit.

50 Se desvela un procedimiento para comercializar una composición farmacéutica que comprende al menos una de iloperidona, una sal farmacéuticamente aceptable de iloperidona, un metabolito activo de iloperidona y una sal farmacéuticamente aceptable de un metabolito activo de iloperidona, comprendiendo dicho procedimiento: obtener la aprobación regulatoria de la composición al proporcionar datos a una agencia reguladora demostrar que la composición es efectiva en el tratamiento de seres humanos cuando se administra de acuerdo con las instrucciones para determinar si un paciente es o no un *metabolizador CYP2D6 deficiente* antes de determinar qué dosis administrar al paciente; y diseminar información sobre el uso de tal composición de manera tal para prescribir o pacientes o ambos.

55 Las características anteriores y otras de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción más particular de las realizaciones de la invención.

60 **Descripción detallada de la invención**

La iloperidona es un derivado de benzisoxazol-piperidinilo, actualmente en desarrollo para el tratamiento de trastornos del SNC. Los datos de estudios de Fase III controlados con placebo de iloperidona mostraron una corrección de Fridericia de un incremento de la duración del QT (QTcF) de 0,1 a 8,5 ms a dosis de 4-24 mg, cuando se compara un ECG único al inicio del estudio con un solo ECG en el punto final. A dosis más bajas de iloperidona (4 mg - 16 mg), la prolongación del QTcF fue mínima (0,1 - 5 ms). En el estudio más reciente, se observó una mayor prolongación cuando se estudiaron dosis más altas de iloperidona (20-24 mg/día). El cambio medio en el QTcF a dosis de 20-24 mg/día fue de 8,5 ms y de 4,6 ms en el intervalo de dosis de 12-16 mg/día en este estudio. Estos datos sugieren que el tratamiento con iloperidona puede asociarse con la prolongación del intervalo QT similar a otros fármacos de esta clase, y que el efecto puede ser sensible a la dosis en el intervalo de dosis clínicas.

La investigación que conduce a la presente invención se diseñó para examinar el efecto de diferentes dosis de iloperidona en relación con el efecto de ziprasidona y quetiapina sobre la duración del QTc en condiciones cuidadosamente controladas. Para evaluar mejor la posible relación entre la exposición a la iloperidona y los comparadores con la duración del QTc, también se planificó una nueva evaluación después de la inhibición farmacológica de las principales vías metabólicas para cada fármaco, en condiciones de equilibrio.

Ejemplo 1

Se tomaron muestras de sangre para el análisis farmacogenético en la detección selectiva. Se realizó el genotipo de dos polimorfismos previamente asociados con un estado de metabolizador deficiente en el locus *CYP2D6* y se obtuvieron 251 genotipos. Los genotipos individuales se estudiaron para detectar la asociación entre la clase de genotipo y las concentraciones de iloperidona y sus metabolitos P88 y P95. El efecto funcional de los polimorfismos también se evaluó mediante el análisis del efecto de la adición del inhibidor de *CYP2D6* paroxetina sobre las concentraciones del fármaco original y sus metabolitos.

La investigación que condujo a la presente invención identificó una asociación significativa entre el genotipo de *CYP2D6* y las concentraciones de P88 antes de la adición de inhibidores, así como el efecto de esta asociación sobre la prolongación de QTc.

La iloperidona es un sustrato para dos enzimas P450; *CYP2D6* y *CYP3A4*. La mayoría del aclaramiento metabólico de la iloperidona depende de estas dos enzimas. *CYP2D6* cataliza la hidroxilación del grupo acetilo colgante para formar el metabolito P94, que se convierte en P95 después de algunas reacciones adicionales. La adición del inhibidor de *CYP2D6* fluoxetina, junto con la iloperidona, produjo aumentos del área bajo la curva (AUC) para la iloperidona y P88 del 131 % y 119 %, respectivamente. La adición de inhibidor de la *CYP3A4* ketoconazol en los estudios de interacción dio como resultado un aumento del 38-58 % en las concentraciones de iloperidona y sus principales metabolitos, P88 y P95. P88 tiene un perfil farmacológico que incluye la afinidad por el canal HERG similar a la de la iloperidona. P95 es menos lipofílico y es diferente en su perfil de unión en comparación con la iloperidona, incluida la muy baja afinidad por el canal HERG. Por estas razones, se considera que P95 es farmacológicamente inactivo.

La adición de inhibidores metabólicos en este estudio permitió, por lo tanto, una evaluación del efecto del aumento de la concentración sanguínea de iloperidona y/o sus metabolitos en la duración del QT. Más específicamente, este estudio permitió una evaluación del efecto de la iloperidona sobre el QTc antes y después de la adición del inhibidor de *CYP2D6*, paroxetina, así como antes y después de la adición del inhibidor de *CYP3A4*, ketoconazol.

El gen de *CYP2D6* es altamente polimórfico, con más de 70 variantes alélicas descritas hasta ahora. Véase, por ejemplo, <http://www.imm.ki.se/CYPalleles/CYP2D6.htm>. La mayoría de las realizaciones de la presente invención se refieren a los dos polimorfismos más comunes dentro del gen *CYP2D6* en poblaciones caucásicas, *CYP2D6G1846A* y *CYP2D6P34S* (también denominados *CYP2D6C100T*). Estos polimorfismos corresponden a los nucleótidos 3465 y 1719, respectivamente, en la secuencia de GenBank M33388,1 (GI:181303). El polimorfismo *CYP2D6P34S/CYP2D6C100T* también corresponde al nucleótido 100 en la secuencia de ARNm GenBank M20403,1 (GI:181349).

El polimorfismo *CYP2D6G1846A* (conocido como los alelos *CYP2D6**, que abarcan * 4A, * 4B, * 4C, * 4D, * 4E, * 4F, * 4G, * 4H, * 4J, * 4K y * 4L) representa una transición de G a A en la unión entre el intrón 3 y el exón 4, desplazando la unión de corte y empalme en un par de bases, lo que da como resultado en el desplazamiento del marco y la terminación prematura de la proteína (Kagimoto 1990, Gough 1990, Hanioka 1990). El polimorfismo *CYP2D6P34S/CYP2D6C100T* (conocido como los alelos *CYP2D6*10* and *CYP2D6*14*) representa un cambio de C a T que da como resultado la sustitución de una Prolina en la posición 34 por Serina (Yokota 1993, Johansson 1994). Ambos polimorfismos se han asociado con una actividad enzimática reducida para diferentes sustratos (Johansson 1994, Dahl 1995, Jaanson 2002, véase también la revisión de Bertilsson 2002).

Procedimientos

65 A. Muestras

128 individuos consintieron en el estudio farmacogenético. Las muestras de sangre se recogieron de acuerdo con el protocolo de farmacogenética y después del consentimiento de los pacientes. El ADN se extrajo de sangre completa mediante Covance usando el kit de aislamiento de ADN PUREGENE (D-50K).

Los 128 individuos que participaron fueron una buena representación de la muestra total de 165 individuos que participaron en el ensayo. 22 de un total 29 eran del grupo de iloperidona, 8 mg dos veces al día, 30 de 34 eran del grupo de iloperidona 12 mg dos veces al día, 22 de 31 del grupo de 24 mg una vez al día, 3 de 5 del grupo de risperidona, 28 de 33 del grupo ziprazidona y 23 de 33 del grupo de quetiapina.

B. Genotipado

Los genotipos para el polimorfismo *CYP2D6G1846A* se determinaron para 123 de los 128 individuos que dieron su consentimiento, mientras que los genotipos para el polimorfismo *CYP2D6C100T* se identificaron para los 128 participantes. El genotipado se realizó en fragmentos de ADN amplificados. La región genómica de *CYP2D6* se amplificó utilizando una estrategia de PCR triplex (Neville 2002). En resumen, los cebadores utilizados fueron:

Exones 1 y 2
 2D6L1F1: CTGGGCTGGGAGCAGCCTC
 2D6L1R1: CACTCGCTGGCCTGTTTCATGTC
Exones 3, 4, 5 y 6
 2D6L2F: CTGGAATCCGGTGTCTGAAGTGG
 2D6L2R2: CTCGGCCCCTGCACTGTTTC
Exones 7, 8 y 9
 2D6L3F: GAGGCAAGAAGGAGTGTCAGGG
 2D6L3R5B: AGTCCTGTGGTGAGGTGACGAGG

La amplificación se realizó en 40-100 ng de ADN genómico utilizando un kit de PCR rico en GC (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania) de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. Las condiciones de termociclado fueron las siguientes: desnaturalización inicial (3 min, 95 °C), 10 ciclos de 30 s de desnaturalización (30 s a 95 °C), hibridación (30 s a 66 °C) y extensión (60 s a 72 °C), seguido de 22 ciclos: 30 segundos a 95 °C, 30 segundos a 66 °C, 60 segundos + 5 segundos/ciclo a 72 °C. Después siguió una extensión final (7 min a 72 °C).

Third Wave Technologies, Inc (Madison, WI) desarrolló los conjuntos de sondas para genotipado. El genotipado se realizó en productos de PCR usando el ensayo Invader® (Lyamichev 1999) (Third Wave Technologies, Inc) de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.

Los genotipos de individuos distribuidos entre los tres grupos de iloperidona no fueron significativamente diferentes (Tabla 1A y 1B).

Tabla 1A: Frecuencias de genotipo por clase de dosis de iloperidona para *CYP2D6C100T*

Grupo de dosis de iloperidona	Genotipo			Total
	CC	CT	TT	
Ilo 8 mg bid	19 ^a	2	1	22
Ilo 12 mg bid	23	6	1	30
Ilo 24 mg cd	15	6	1	22
Total	57	14	3	74
^a número de individuos				

Tabla 1B: Frecuencias de genotipo por clase de dosis de iloperidona para CYP2D6G1846A

Grupo de dosis de iloperidona	Genotipo			Total
	AA	AG	GG	
Ilo 8 mg bid	0	3	17	20
Ilo 12 mg bid	1	6	23	30
Ilo 24 mg cd	1	5	15	21
Total	2	14	55	74

C. Análisis estadístico

El efecto de genotipo de los dos polimorfismos de CYP2D6 en las concentraciones del período 1 se evaluó utilizando el siguiente modelo ANOVA. Las concentraciones de iloperidona, P88 y P95 en el Período 1, sin inhibidor, en el momento en que se alcanzó la concentración máxima en sangre del compuesto o metabolito original (Tmax) se utilizaron como la variable dependiente, los genotipos de cada polimorfismo como clases y el tratamiento como una covariable. Para ajustar los efectos del tratamiento después de la dosis única de iloperidona, los 8 mg dos veces al día se codificaron como 8, la dosis de 12 mg dos veces al día como 12 y la dosis de 24 mg una vez al día como 24.

La función de estos polimorfismos en el grado de inhibición de la enzima CYP2D6 se calculó a partir de la relación de concentraciones de P88 y P95 en el período 2, después de la adición del inhibidor de CYP2D6. Las concentraciones de iloperidona y/o sus metabolitos (por ejemplo, P88 y P95) se pueden determinar en el período 1 y/o período 2 mediante cualquier procedimiento o dispositivo conocido o desarrollado posteriormente, incluida la titulación.

Resultados y discusión

Para comprender la importancia funcional de los dos polimorfismos CYP2D6 en la actividad de la enzima, se examinó la asociación de los diversos genotipos con las concentraciones relativas de los metabolitos P88 y P95. Se sabe que P88 es degradado por CYP2D6 y que CYP2D6 está involucrado en la síntesis de P95. Por lo tanto, las cantidades relativas de P88 y P95 estarían controladas por la actividad de la enzima CYP2D6. La relación de P88/P95 se calculó antes de la inhibición en el Período 1 y en el Tmax de los dos metabolitos, así como la relación de P88/P95 en el Período 2 después de la adición del inhibidor de CYP2D6 paroxetina. En individuos con la enzima de tipo silvestre, se espera que la concentración de P88 aumente en el Período 2, mientras que en el mismo período se espera que disminuya la concentración de P95.

Para el Período 1, la relación P88/P95 media entre los 91 pacientes tratados con iloperidona fue igual a 1.0 con un intervalo de 0,14 a 8,19. Entre los mismos individuos para el Período 2, la razón media fue 2,4 con un intervalo de 0,5 a 8,49. La relación media de las relaciones Período 1/Período 2 fue igual a 0,37 con un intervalo de 0,11 a 2,75.

Entre los individuos genotipados, los valores fueron similares, con medias de 1; 2,45; y 0,37 para el Período 1, Período 2 y Período 1/Período 2 respectivamente, lo que indica que no hay sesgo de la muestra. Para el polimorfismo CYP2D6G1846A, las medias fueron significativamente diferentes entre las clases de tres genotipos AA, AG y GG. Para AA, los valores respectivos fueron 6,1, 3,41 y 1,89; para AG fueron 2,4, 4,2 y 0,52; y para GG, 0,57, 1,94 y 0,28 (Tabla 2).

Tabla 2: Relaciones de las concentraciones de P88, P95 de acuerdo con el genotipo

Población	P88/P95 Periodo 1	P88/P95 Periodo 2	P88/P95 (Periodo 1/Periodo 2)
Todos	1,0 (0,14-8,19)	2,45 (0,50-8,49)	0,37 (0,11-2,75)
CYP2D6G1846A			
AA	6,1 (3,96-8,19)	3,41 (2,96-3,87)	1,89 (1,0-2,75)
AG	2,4 (0,44-7,0)	4,20 (2,2-7,57)	0,52 (0,14-1,28)
GG	0,57 (0,14-2,2)	1,94 (0,52-4,71)	0,28 (0,11-0,61)

Las diferencias entre las clases de genotipos fueron significativas al nivel $p < 0,0001$ en la prueba ANOVA. Estos datos sugieren que la clase AA representa un *metabolizador CYP2D6 deficiente* como lo indica la alta relación P88/P95 en el período 1 y el efecto relativamente pequeño de la adición del inhibidor en el Período 2. La clase AG parece exhibir un fenotipo intermedio entre el metabolizador deficiente y el tipo silvestre con una reducción de aproximadamente 2 veces de la actividad de CYP2D6 después de la adición del inhibidor, como se indica por la relación de las relaciones (Tabla 2). Este análisis proporciona una caracterización fenotípica del polimorfismo CYP2D6G1846A en lo que se refiere al metabolismo de la iloperidona.

Habiendo establecido un papel funcional de este polimorfismo, las concentraciones de P88 en el Período 1 en el Tmax de P88 se calcularon para cada clase de genotipo. Las concentraciones de P88 fueron significativamente ($p < 0,005$) más altas para las clases AA y AG en comparación con la clase GG para cada uno de los tres grupos de dosis de iloperidona (Tabla 3).

Tabla 3: Concentraciones de P88 en el Periodo 1 según genotipo de CYP2D6

Genotipo	N.º obs.	Media LS	Valor de p
AA	2	62,70	
AG	14	31,40	<0,0001
GG	55	21,03	
Dosis de TRT			0,0015
Dosis de CYP2D6G1846A *TRT			0,0058

Aunque el número de individuos que portan el alelo A es limitado, los resultados obtenidos en el estudio sugieren consistentemente que se espera que los individuos de la clase AA y AG experimenten mayores concentraciones de P88 en Tmax en comparación con los individuos GG. Se obtuvieron resultados similares con polimorfismo CYP2D6C100T (Tabla 4 y 5).

Tabla 4: Relaciones de las concentraciones de P88, P95 de acuerdo con el genotipo

Población	P88/P95 Periodo 1	P88/P95 Periodo 2	P88/P95 (periodo 1/Periodo 2)
Todos	1,0 (0,14-8,19)	2,45 (0,50-8,49)	0,37 (0,11-2,75)
CYP2D6C100T			
CC	0,6 (0,14-2,28)	1,93 (0,52-4,71)	0,27 (0,11-0,61)
CT	2,2 (0,44-7,0)	4,14 (2,2-7,57)	0,49 (0,14-1,28)
TT	5,24 (3,56-8,19)	4,19 (2,96-5,74)	1,46 (0,62-2,75)

Tabla 5: Concentraciones de P88 en el Periodo 1 según genotipo de CYP2D6

	N.º obs.	Media LS	Valor de p
CC	57	21,03	
CT	14	33,16	<0,0001
TT	3	51,00	
Dosis de TRT			<0,0001
Dosis de CYP2D6C100T *TRT			0,0015

5 Este resultado es esperado dado el hecho de que este polimorfismo está en un desequilibrio de ligamiento casi completo con el polimorfismo *CYP2D6G1846A*.

10 Con el fin de comprender si la diferencia en la concentración de P88 en el Período 1, T_{max} era relevante para los aumentos en el QTc después de la adición de los inhibidores, la media observada de P88 para el grupo *CYP2D6G1846A* AG se usó para dividir a todos los individuos en dos clases. El primero incluye individuos con concentraciones de P88 en el Período 3, después de la adición de ambos inhibidores, de igual o inferior a 34 ng/ml y la segunda clase incluye individuos con una concentración de P88 mayor que 34 ng/ml. Las dos clases se compararon a continuación con respecto al cambio del QTc desde el inicio en el Período 3. Utilizando una estadística de ANOVA para la primera clase P88 > 34 (n = 55), el cambio medio del QTc desde el valor basal en el Período 3 fue de 22,7 ms y el de P88 ≤ 34 (n = 12) el QTc medio para el mismo período fue de 7,7 ms. Los cambios del QTc desde el momento basal del período 1 y el período 2 de acuerdo con el genotipo y la dosis de iloperidona se dan en las tablas 6 y 7.

20 **Tabla 6: Cambio de QTc en el Período 1 según el genotipo de CYP2D6 y la dosis de iloperidona**

Genotipo	Dosis de iloperidona		
	8 mg bid	12 mg bid	24 mg cd
<i>CYP2D6G1846A</i>			
AA		17,7 (1) ^a	38,4 (1)
AG	-0,8 (3)	5,8 (6)	19,0 (5)
GG	7,8 (17)	11,8 (23)	14,0 (14)
<i>CYP2D6C100T</i>			
TT	-8,4 (1)	17,7 (1)	38,4 (1)
CT	2,9 (2)	5,8 (6)	19,0 (5)
CC	7,8 (17)	11,8 (23)	9,5 (14)
^a número de individuos			

40 **Tabla 7: Cambio de QTc en el Período 2 según el genotipo de CYP2D6 y la dosis de iloperidona**

Genotipo	Dosis de iloperidona		
	8 mg bid	12 mg bid	24 mg cd
<i>CYP2D6G1846A</i>			
AA		25,0 (1)	28,4 (1)
AG	8,1 (3)	8,7 (6)	20,6 (5)
GG	11,7 (18)	14,5 (21)	16,4 (15)
<i>CYP2D6C100T</i>			
TT	-0,7 (1)	25,0 (1)	28,4 (1)
CT	12,5 (2)	8,7 (6)	20,6 (5)
CC	11,7 (16)	14,5 (21)	16,4 (15)

60 Sin embargo, estos resultados deben considerarse con precaución, ya que el número de observaciones es pequeño. Si uno se centrara en la iloperidona a 24 mg cd, existe una tendencia a un mayor QTc entre los individuos AA y AG para *CYP2D6G1846A* en comparación con GG. Esta diferencia desaparece después de agregar el *inhibidor de CYP2D6* en el Período 2.

65 Estas observaciones sugieren que las diferencias en las concentraciones de P88 durante el Período 1 entre las diferentes clases de genotipos pueden ser relevantes para los cambios del QTc desde el momento basal. Dado el

pequeño número de observaciones y el desequilibrio con respecto al diseño del genotipo del estudio, puede requerirse un estudio confirmatorio de diseño prospectivo antes de que se justifique una interpretación adicional de estos datos.

5 A pesar de estas advertencias, los resultados discutidos anteriormente muestran que los pacientes pueden ser, con mayor seguridad, tratados con iloperidona si la dosis de iloperidona se ajusta en función del genotipo *CYP2D6* de cada paciente. Por ejemplo, si un paciente tiene un genotipo que da como resultado una actividad disminuida de la proteínas *CYP2D6* relativa a *CYP2D6* de tipo silvestre entonces, la dosis de iloperidona administrada a dicho paciente se reduciría a, por ejemplo, 75 % o menos, 50 % o menos, o 25 % o menos de la dosis típicamente administrada a un paciente que tiene una *genotipo de CYP2D6* que da como resultado en una proteína *CYP2D6* que tiene la misma o sustancialmente la misma actividad enzimática en P88 que el genotipo de *CYP2D6*/proteína. Por ejemplo, cuando la dosificación normal de iloperidona u otro compuesto metabolizado por *CYP2D6* administrado a un individuo es de 24 mg por día, un individuo con un genotipo asociado con disminución de la actividad de *CYP2D6* puede recibir una dosis reducida de 18, 12 o 6 mg por día.

15 La actividad de *CYP2D6* puede ser el resultado de otras mutaciones, incluidas las descritas en <http://www.imm.ki.se/CYPalleles/CYP2D6.htm>, que se incorpora en el presente documento como referencia. En particular, se observa que la mutación de *CYP2D6* 2A* incluye una conversión del gen *CYP2D7* en el intrón 1. En algunos casos, la menor actividad de *CYP2D6* en un metabolizador *CYP2D6* deficiente puede deberse a factores distintos del genotipo. Por ejemplo, un paciente puede estar recibiendo tratamiento con un agente, por ejemplo, un medicamento que reduce la actividad de *CYP2D6*.

20 La prolongación del QTc se correlaciona con las relaciones de P88/P95 y (iloperidona + P88)/P95. Las relaciones medias entre metabolizadores *CYP2D6* extensos fueron 0.57 y 1.00, respectivamente. Como se ha mostrado anteriormente en las Tablas 3 y 5, los metabolizadores *CYP2D6* deficientes tienen niveles elevados de P88 en comparación con los metabolizadores *CYP2D6* extensos.

30 Dado que los metabolizadores *CYP2D6* deficientes comprenden aproximadamente el 15 % de la población, se observó que aproximadamente el 15 % de los estudiados exhibió una relación P88/P95 mayor que 2,0, mientras que el 85 % restante exhibió relaciones P88/P95 inferiores a 2,0. La Tabla 8 a continuación muestra el cambio medio de mínimos cuadrados en el QTc para cada grupo de dosis. Si bien los resultados en algunos grupos no son estadísticamente significativos, sí indican una tendencia que respalda la hipótesis de que la prolongación del QTc se correlaciona con la relación P88/P95. Se obtuvieron resultados similares cuando se analizaron relaciones de corte de 3,0 y 4,0, lo que proporciona un respaldo adicional a la hipótesis de que la extensión de la prolongación del QTc que puede experimentar un paciente después del tratamiento puede predecirse midiendo los niveles sanguíneos de P88 y P95.

Tabla 8: Prolongación media del QTc según la relación P88/P95

Relación P88/P95	Cambio medio LS del QTc respecto al valor basal 8 mg bid	Cambio medio LS del QTc respecto al valor basal 12 mg bid	Cambio medio LS del QTc respecto al valor basal 8 + 12 mg bid	Cambio medio LS del QTc respecto al valor basal 24 qd	Cambio medio LS del QTc respecto al valor basal en todos los grupos de tratamiento
<2	7,2 (n = 23)	8,7 (n = 31)	8,3 (n = 54)	13,9 (n = 24)	10.244 (n = 78)
>2	21,3 (n = 5)	17,4 (n = 3)	18,3 (n = 8)	29,4 (n = 5)	21.111 (n = 13)
Valor de p	0,0725	0.392	0,0815	0,0329	0,0131

60 Se observaron resultados similares cuando se consideró la correlación del QTc con la relación de (iloperidona + P88)/P95. De nuevo, dado que aproximadamente el 15 % de la población son metabolizadores *CYP2D6* deficientes, se observó que aproximadamente el 15 % de los estudiados exhibió una relación (iloperidona + P88)/P95 mayor que 3,0, mientras que el 85 % restante exhibió relaciones P88/P95 inferiores a 3,0. La Tabla 9 a continuación muestra el cambio medio de mínimos cuadrados en el QTc para cada grupo de dosis. Si bien los resultados en algunos grupos no son estadísticamente significativos, sí indican una tendencia que respalda la hipótesis de que la prolongación del QTc se correlaciona con la relación (iloperidona + P88)/P95. De hecho, cuando se analizaron las relaciones de corte

de 3 y mayores, se obtuvieron resultados similares que proporcionan un respaldo adicional a la hipótesis de que la extensión de la prolongación del QTc que puede experimentar un paciente después del tratamiento puede predecirse midiendo los niveles sanguíneos de iloperidona, P88 y P95.

5 **Tabla 9: Prolongación media del QTc según la relación (iloperidona + P88)/P95**

Relación (ILO+P88)/P95	Cambio medio LS del QTc respecto al valor basal 8 mg bid	Cambio medio LS del QTc respecto al valor basal 12 mg bid	Cambio medio LS del QTc respecto al valor basal 8 + 12 mg bid	Cambio medio LS del QTc respecto al valor basal 24 qd	Cambio medio LS del QTc respecto al valor basal en todos los grupos de tratamiento
<3	7,2 (n = 23)	8,7 (n = 31)	8,3 (n = 54)	14,4 (n = 24)	10.424 (n = 78)
>3	21,3 (n = 5)	15,2 (n = 3)	17,3 (n = 8)	30,5 (n = 5)	20.031 (n = 13)
Valor de p	0,0725	0,4223	0,0857	0,0522	0,0278

25 Aunque el genotipo *CYP2D6G1846A* (AA o AG) y el genotipo *CYP2D6C100T* (CT o TT) se ilustran en este Ejemplo 1, el procedimiento de la invención puede emplear otros genotipos que dan como resultado una actividad disminuida de la proteína *CYP2D6* sobre iloperidona y P88. Está dentro de la experiencia de la técnica, en base a la divulgación en el presente documento identificar genotipos *CYP2D6* adicionales que produzcan una disminución de la actividad enzimática sobre iloperidona y P88.

30 **Ejemplo 2**

Un segundo estudio extendió la evaluación farmacogenómica de la respuesta de iloperidona al genotipar variantes adicionales de *CYP2D6* que conducen a la producción de una proteína no funcional o a una actividad enzimática reducida.

35 Se ha demostrado que seis de las variantes dan como resultado la ausencia de una enzima funcional, ya sea debido a una delección del gen (como en el *polimorfismo CYP2D6* *5), un desplazamiento del marco (*3 y *6), un error de corte y empalme (*4) o una proteína truncada o anormal (*7 y *8). Se genotiparon otros cinco polimorfismos que dieron como resultado la producción de una proteína funcional que mostró una actividad enzimática significativamente disminuida sobre diversos compuestos, tales como debrisoquina o esparteína (*9, *10, *17, *41), o solo una modesta reducción en la actividad (*2). El impacto real de estos polimorfismos individuales sobre la enzima varía de un compuesto a otro, y la presencia de varios de ellos en la misma proteína puede reducir aún más la actividad de *CYP2D6*.

45 Procedimientos

A. Muestras

50 De los 300 pacientes tratados con iloperidona inicialmente genotipados para las variantes *CYP2D6**4 y *10 (VP-VYV-683-3101), 222 muestras de ADN restantes se utilizaron para este análisis farmacogenómico extendido. Un paciente fue excluido del análisis debido a resultados inconsistentes para el *CYP2D6* alelo *4 generado por Quest Diagnostics Central Laboratory (Collegeville, PA) y Cogenics (Morrisville, NC). Los datos farmacocinéticos de la relación (iloperidona + P88)/P95 estaban disponibles para 168 de estos pacientes. La medición del QT en los días 14 y 28 estuvo disponible para 169 y 146 pacientes respectivamente.

55 B. Genotipado

Se evaluaron once polimorfismos de *CYP2D6* específicos (Tabla 10).

60

65

Tabla 10: Polimorfismos de CYP2D6

Alelo	Variaciones de ADN	Efectos	Actividad enzimática
*1	De tipo silvestre		Normal
*2	2850C>T ; 4180G>C	R296C ; S486T	Normal (dx,d,s)
*3	2549del	Desplazamiento de corte 259	Ninguna (d,s)
*4	100C>T; 1661G>C; 1846G>A	P34S; defecto de corte y empalme	Ninguna (d,s)
*5	Delección de CYP2D6	CYP2D6 delecionado ...	Ninguna (d,s)
*6	1707delT	Desplazamiento de marco 118	Ninguna (d,s,dx)
*7	2935A>C	H324P	Ninguna (s)
*8	1661G>C; 1758G>T ; 2850C>T; 4180G>C	G169X	Ninguna (d,s)
*9	2615_2617delAAG	K281del	Disminuida (b,d,s)
*10	100C>T ; 1661G>C; 4180G>C	P34S ; S486T	Disminuida (d,s)
*17	1023C>T ; 1661G>C; 2850C>T; 4180G>C	T107I ; R296C; S486T	Disminuida (d)
*41	-1584C; -1235A>G; -740C>T;	R296C; corte y empalme	Disminuida (s)
	-678G>A; conversión del gen CYP2D7 en el intrón 1; 1661G>C; 2850C>T; 2988G>A ; 4180G>C	defecto; S486T	
<p>Las variaciones de ADN y sus efectos a nivel de ARN o proteína enumerados en el presente documento se basan en la descripción <i>Comité de Nomenclatura de Alelos disponible</i> del citocromo humano P450 (CYP) en: http://www.cypalleles.ki.se/CYP2D6.htm. Los cambios <i>in vivo</i> en la actividad de la enzima se han notificado para bupropión (b), debrisoquina (d), dextrometorfano (dx) o esparteína (s). Los polimorfismos específicos genotipados en el estudio notificado en el presente documento se muestran en negrita.</p>			

50 Los genotipos del alelo CYP2D6* 10 fueron generados por Quest Diagnostics Central Laboratory (Collegeville, PA); los genotipos de los alelos CYP2D6 *2, *3, *5, *6, *7, *8, *9, *17 y *41 fueron generados por Cogenics (Morrisville, NC); y los genotipos del alelo CYP2D6 *4 se obtuvieron de Quest y también de Cogenics para una subpoblación de pacientes.

55 El alelo CYP2D6* 2 se caracteriza por una serie de mutaciones. En este ensayo, se analizó la transición de citosina a timina en la posición 2850, que da como resultado una sustitución de arginina a cisteína en el aminoácido 296 (Johansson et al., 1993, Wang et al., 1995). Se amplificó el producto de la primera ronda de la PCR multiplex de CYP2D6 y el producto resultante se digirió con HhaI. La digestión con HhaI dio como resultado fragmentos de 476, 372, 247, 178 y 84 pares de bases para el genotipo wt/wt; fragmentos de 550, 476, 372, 247, 178 y 84 pares de bases para el genotipo * 2/wt; y fragmentos de 550, 476, 247 y 84 pares de bases para el genotipo * 2/* 2. Los productos de PCR se sometieron a electroforesis en gel y se fotografiaron bajo luz ultravioleta.

65 La presencia de los alelos *3, *4, *6, *7 y *8 de CYP2D6 se analizó usando PCR multiplexada (Stuven et al. 1996). La presencia del alelo CYP2D6 *3 es el resultado de una delección de una sola ase (adenina) en el nucleótido 2549 en el exón 5 (Buchert et al., 1993). El defecto en el alelo CYP2D6 *4 se debe a una transición de guanina a adenina en el último nucleótido (posición 1846) del intrón 3, lo que da como resultado un sitio de reconocimiento aberrante de

corte y empalme en 3' (Hanioka et al., 1990). El alelo *CYP2D6* *6 es el resultado de una deleción de timina en la posición 1707 en el exón 3 que da como resultado un codón de terminación prematura (Saxena et al., 1994). El alelo *CYP2D6* *7 es el resulta de una mutación de sentido erróneo de adenina a citosina en la posición 2935, que da como resultado una sustitución de histidina a prolina en el aminoácido 324 en el exón 6, que conduce a una pérdida total de la función enzimática (Evert et al., 1994). El defecto en el alelo *CYP2D6* *8 se debe a una transición de guanina a adenina en la posición 1758 que da como resultado la inserción de un codón de terminación prematura (Stuven et al., 1996).

La primera ronda de amplificación generó un producto de 1578 pares de bases que contienen los cinco alelos. El producto de 1578 pares de bases sirvió como molde para un ensayo multiplexado específico del alelo para identificar simultáneamente los cinco alelos. El molde de la primera ronda de PCR se añadió a dos mezclas maestras separadas que contienen cebadores que reconocen alelos mutantes o de tipo silvestre. Estos cebadores producen productos de PCR de 1394, 1010, 304, 219 y 167 pares de bases para los alelos *7, *3, *4, *8 y *6, respectivamente. Como control interno, los cebadores para *8 se invirtieron; es decir, el cebador que reconoce el alelo de tipo silvestre para *8 estaba presente en la mezcla maestra mutante y el cebador para el alelo mutante para *8 estaba presente en la mezcla maestra de tipo silvestre. Para los genotipos de tipo silvestre (excepto para *8), los productos de PCR aparecieron en las calles de tipo silvestre, mientras que no se observaron productos de PCR en la calle de los mutantes. Para los genotipos heterocigóticos, los productos de PCR del mismo tamaño de fragmento aparecieron en las calles tanto del tipo silvestre como del mutante. Para los genotipos mutantes (excepto para *8), el producto de la PCR apareció solo en la calle del mutante. Los productos de PCR se sometieron a electroforesis en gel y se fotografiaron bajo luz ultravioleta.

El alelo *CYP2D6* *5 es el resultado de una deleción completa del gen *CYP2D6* (Gaedigk et al., 1991; Steen et al. 1995). Se usó un método de PCR de largo alcance para identificar una deleción del locus *CYP2D6*. La presencia o ausencia y la intensidad de los productos de PCR identificaron los alelos mutantes, heterocigóticos o de tipo silvestre. Los productos de PCR se sometieron a electroforesis en gel y se fotografiaron bajo luz ultravioleta.

La mutación *CYP2D6* *9 es una deleción de 3 pares de bases en las posiciones 2613-2615 (Tyndale et al., 1991). Esto da como resultado una deleción de lisina en el aminoácido 281. La mutación *CYP2D6* *41 se debe a una transición de guanina a adenina en la posición 2988 (Raimundo et al., 2004). La primera ronda de amplificación generó un producto de 1578 pares de bases que contiene los dos alelos. El producto de 1578 pares de bases sirvió como molde para un ensayo multiplexado específico del alelo para identificar simultáneamente los dos alelos. El molde de la primera ronda de PCR se añadió a dos mezclas maestras separadas que contienen cebadores que reconocen alelos mutantes o de tipo silvestre. Estos cebadores produjeron productos de PCR de 409, 593 y 780 pares de bases para el tipo silvestre *9, control interno y el tipo silvestre *41, respectivamente. Para genotipos de tipo silvestre, los productos de PCR aparecieron en las calles del tipo silvestre, mientras que no se observaron productos de PCR en la calle de los mutantes. Para los genotipos heterocigotos, los productos de PCR aparecieron tanto en las calles de tipo silvestre como del mutante. Para los genotipos mutantes, el producto de PCR apareció solo en la calle mutante. Los productos de PCR se sometieron a electroforesis en gel y se fotografiaron bajo luz ultravioleta.

El alelo *CYP2D6* *17 da como resultado un cambio en la base de citosina a timina en la posición 1023 que da como resultado una sustitución de treonina a isoleucina en el aminoácido 107 en el exón 2 (Masimirembwa et al., 1996). La primera ronda de amplificación generó un producto de 369 pares de bases que contiene el alelo *CYP2D6* *17. El molde de la primera ronda de PCR se añadió a dos mezclas maestras separadas que contienen cebadores que reconocen alelos mutantes o de tipo silvestre, así como un control interno. Estos cebadores produjeron productos de PCR de 235 y 181 pares de bases para el alelo *17 y el control interno, respectivamente. Para un genotipo de tipo silvestre, ambos productos de PCR aparecieron en las calles de tipo silvestre mientras que solo se observó el producto de PCR de control interno en la calle del mutante. Para los genotipos heterocigotos, ambos productos de PCR aparecieron en las calles tanto del tipo silvestre como del mutante. Para un genotipo mutante, ambos productos de PCR aparecieron en las calles mutantes, mientras que el producto de PCR de control interno solo se observó en la calle de tipo silvestre. Los productos de PCR se sometieron a electroforesis en gel y se fotografiaron bajo luz ultravioleta.

C. Análisis estadístico

Los análisis se realizaron en los datos de casos observados utilizando un modelo ANCOVA con el valor basal como covariable para el cambio con respecto al basal en el QTc (fórmula Fridericia) y utilizando un modelo ANOVA para la exposición en sangre de iloperidona el día 14 y el día 28. Se realizó un análisis de desequilibrio del enlace utilizando Haploview v4.0 (Barrett et al, 2005).

Se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre los alelos *CYP2D6* *4, *CYP2D6* *5, *CYP2D6* *10, y *CYP2D6* *41 y los niveles de exposición en sangre de iloperidona. La relación de la concentración de fármaco [(iloperidona + P88)/P95] se incrementó con la presencia de alelos *CYP2D6* no funcionales y de variantes posiblemente asociadas con una actividad enzimática disminuida. Además, los pacientes que llevaron al menos un alelo *CYP2D6* no funcional tuvo una mayor prolongación del QTc después de 14 días de tratamiento con iloperidona

que aquellos con dos copias funcionales. Para el día 28, la prolongación del QTcF se redujo pero aún era estadísticamente diferente entre los dos grupos de pacientes.

Las once variantes de *CYP2D6* que se genotiparon en pacientes tratados con iloperidona se enumeran en la Tabla 10 y su frecuencia de alelos respectiva por raza se proporciona en la Tabla 11.

Tabla 11: Frecuencias de los alelos *CYP2D6* en pacientes tratados con iloperidona

Alelo	Global	Asiáticos	Raza negra y afroamericanos	Raza blanca	Otros
	(N= 222)	(N= 17)	(N= 108)	(N= 89)	(N= 8)
*2	39,2 % (n = 174)	32,3 % (n = 11)	44,4 % (n = 96)	34,3 % (n = 61)	37,5 % (n = 6)
*3	0,2 % (n = 1)	0,0 % (n = 0)	0,5 % (n = 1)	0,0 % (n = 0)	0,0 % (n = 0)
*	12,7 % (n = 75)	12,0 % (n = 6)	11,0 % (n = 33)	16,2 % (n = 35)	3,8 % (n = 1)
*	5,2 % (n = 23)	2,9 % (n = 1)	6,0 % (n = 13)	4,5 % (n = 8)	6,3 % (n = 1)
*	0,4 % (n = 2)	0,0 % (n = 0)	0,5 % (n = 1)	0,5 % (n = 1)	0,0 % (n = 0)
*	0,2 % (n = 1)	2,9 % (n = 1)	0,0 % (n = 0)	0,0 % (n = 0)	0,0 % (n = 0)
*	0,0 % (n = 0)	0,0 % (n = 0)	0,0 % (n = 0)	0,0 % (n = 0)	0,0 % (n = 0)
*	1,8 % (n = 8)	0,0 % (n = 0)	0,5 % (n = 1)	3,9 % (n = 7)	0,0 % (n = 0)
*10 [†]	16,0 % (n = 95)	20,0 % (n = 10)	14,7 % (n = 44)	17,1 % (n = 37)	15,4 % (n = 4)
*	9,5 % (n = 42)	5,9 % (n = 2)	17,6 % (n = 38)	1,1 % (n = 2)	0,0 % (n = 0)
*	5,9 % (n = 26)	8,8 % (n = 3)	1,4 % (n = 3)	11,2 % (n = 20)	0,0 % (n = 0)

[†] Se obtuvieron los genotipos para 74 pacientes adicionales para los marcadores *4 y *10, incluido 8 asiáticos, 42 de raza negra y afroamericanos, 19 de raza blanca y 5 de otros grupos raciales. N y n indican el número de pacientes y el número de alelos, respectivamente, a partir de los cuales se determinaron las frecuencias.

Se genotiparon seis variantes de *CYP2D6* no funcionales: *3, *4, *5, *6, *7 y *8. La variante más común fue *4, detectada en el 16,2 %, 11,0 % y 12,0 % en pacientes de raza blanca, negra y afroamericanos, y asiáticos, respectivamente. Previamente se ha notificado que la variante *4 era la variante de *CYP2D6* no funcional más común entre caucásicos (~ 20 %) y afroamericanos (7,5 %), mientras que se esperaba que fuera rara entre los asiáticos (Bradford 2002). La variante *5 se observó a una frecuencia de 3-6 %, según el grupo racial, de acuerdo con informes previos consistentes (Bradford 2002). Como se esperaba, *3, *6, *7 eran raros y *8 no se observó en ningún paciente.

Se genotiparon cuatro variantes que están asociadas con la reducción de la actividad enzimática de *CYP2D6*: *10 se ha observado con frecuencia en Asia (38-70 %), *17 se ha notificado en ~22 % de afroamericanos, *41 se cree que es común entre los caucásicos (posiblemente ~ 20 %), y *9 se ha observado solo en un pequeño porcentaje de individuos (1-2 %) (Bradford 2002).

La variante *10 se observó en el 15-20 % de los pacientes tratados con iloperidona en todos los grupos raciales. *10 se produjo con más frecuencia de lo esperado para blancos y afroamericanos, pero con menor frecuencia entre asiáticos. Otros estudios han notificado un alto porcentaje de *10 en asiáticos (todos por encima del 38 %) pero un porcentaje mucho más bajo en caucásicos (4-8 %) y en afroamericanos (2-7 %) (Bradford 2002). La variante *17 fue la variante más común en negros y afroamericanos (17,6 %), y más rara en asiáticos (5,9 %) y blancos (1,1 %); este resultado está de acuerdo con las frecuencias esperadas para estas poblaciones (Bradford 2002).

Como era de esperar, la variante *41 fue más común entre los blancos (11,2 %) y rara entre los afroamericanos (1,4 %). Esta variante, que no se ha estudiado ampliamente en otras poblaciones, también se observó en el 8,8 % de los asiáticos.

La variante *2 funcional se ha notificado como la variante más habitual codificante de una proteína de *CYP2D6* con una actividad ligeramente reducida (~ 80 % del tipo silvestre) (Bradford 2002). La variante *2 fue la variante más observada, con una frecuencia de 32 a 44 % dependiendo del grupo racial.

Debido a la alta frecuencia de las variantes de *CYP2D6*, es probable que varios individuos porten más de un alelo asociado con actividad enzimática reducida o abolida.

5 En este estudio solo se identificaron 7 pacientes (3,1 %) con 2 alelos no funcionales: 6 homocigotos *4/*4 y un compuesto heterocigoto * 5/* 4. Setenta y dos pacientes (32,1 %) tenían solo una copia funcional de *CYP2D6*. Sesenta y un pacientes (27,2 %) tenían 2 copias funcionales de *CYP2D6*, con una o 2 variantes alélicas con posible disminución de la actividad enzimática. Los otros 84 pacientes (37,5 %) portaban solo la variante *2 o eran homocigóticos wt/wt en cada locus variante.

10 El análisis del desequilibrio de ligamiento (LD) reveló que varios loci de *CYP2D6* estaban en completo desequilibrio de la unión. La variante *4 estaba en LD con *10 ($D' = 1$, LD 42,33) y *2 ($D' = 1$, LD 5,75). La variante *2 también estaba en LD con *17 ($D' = 1$, LD 13,44), *10 ($D' = 1$, LD 8,89) y * 41 ($D' = 1$, LD 5,43).

15 Análisis de variantes *CYP2D6* individuales con exposición en sangre de iloperidona mostraron que las variantes *4 y *10 se asociaron significativamente con la relación (iloperidona + P88)/P95, con relaciones de 2,28 para el alelo *4 en comparación con 1,10 para el wt ($p = 2,8E-08$) y 2,20 para el alelo *10 en comparación con 1,03 para el wt ($p = 2,4E-09$) (Tabla 12). También se observó una asociación significativa para las variantes *5 y *41 con relaciones de 2,16 para el alelo *5 en comparación con 1,19 para el wt ($p = 0,0016$) y 2,02 para el alelo * 41 en comparación con 1,19 para el wt ($p = 0,0045$) (Tabla 12).

20 **Tabla 12: Asociación de alelos de *CYP2D6* con exposición a iloperidona el día 14**

Variante	Alelo	N	Relación media (iloperidona + P88)/P95	Valor de p
<i>CYP2D6</i> *2	*2	104	1,37	0,45
	wt	60	1,21	
<i>CYP2D6</i> *4	*4	53	2,28	2,8 E-08
	wt	165	1,10	
<i>CYP2D6</i> *5	*5	20	2,16	0,0016
	wt	144	1,19	
<i>CYP2D6</i> *7	*7	1	1,97	0,61
	wt	163	1,30	
<i>CYP2D6</i> *9	*9	8	1,33	0,96
	wt	156	1,3	
<i>CYP2D6</i> *10	*10	67	2,20	2,4 E-09
	wt	151	1,03	
<i>CYP2D6</i> *17	*17	28	0,93	0,090
	wt	136	1,39	
<i>CYP2D6</i> *41	*41	23	2,02	0,0045
	wt	141	1,19	

55 Como se ha tratado anteriormente, la presencia de múltiples variantes de *CYP2D6* pueden afectar aún más a la cantidad total de *CYP2D6* expresado y su actividad enzimática total. Por lo tanto, se realizó un análisis adicional, teniendo en cuenta la presencia de todos los alelos funcionales y no funcionales, así como la actividad disminuida esperada asociada con algunas de las variantes. Se observó un claro gradiente de aumento relación (iloperidona + P88)/P95 con la presencia de alelos asociados con actividad disminuida y alelos no funcionales (Tabla 13). Se encontró que los pacientes con 2 alelos no funcionales tenían una relación (iloperidona + P88)/P95 de 6,4, que era mucho más alta que en los pacientes con un solo alelo no funcional (1,8), con uno o dos alelos asociados con actividad disminuida (1,15), o con dos alelos funcionales (0,80) (Tabla 13).

Tabla 13: Efecto de las variantes de CYP2D6 sobre la exposición en sangre de Iloperidona el día 14

Combinación de 2 alelos de CYP2D6	N	Relación media (iloperidona + P88)/P95	Valor de p
2 alelos funcionales (*1 o *2)	60	0,80	
2 alelos funcionales con 1 o 2 alelos asociados con una actividad disminuida	49	1,15	0,018
1 alelo no funcional y 1 alelo funcional asociados o no con actividad disminuida	54	1,80	1,1 E-07
2 alelos no funcionales	5	6,40	3,1 E-17

Dado que se observó una disminución significativa del metabolismo de la iloperidona en pacientes que llevaban al menos un alelo de CYP2D6 no funcional, también se investigó si estos pacientes también tenían o no una prolongación del QTcF aumentada después del tratamiento con iloperidona (Tabla 14). Después de 14 días de tratamiento, los pacientes con al menos un alelo CYP2D6 no funcional tuvo una prolongación significativamente mayor del intervalo QTcF (16,3 ms) que aquellos con 2 copias funcionales (9,7 ms, p = 0,01). Para el día 28, la prolongación del QTcF se redujo pero aún era estadísticamente diferente entre los dos grupos (11,4 y 4,4 ms, respectivamente, p = 0,02).

Tabla 14: Efecto de las variantes de CYP2D6 sobre la prolongación del QTcF

Alelos de CYP2D6	Día 14		Día 28	
	Cambio del QTcF (ms) †	Relación media (iloperidona + P88)/P95	Cambio del QTcF (ms) †	Relación media (iloperidona + P88)/P95
2 alelos funcionales	9,7 (N = 110)	1,0 (N = 109)	4,4 (N = 90)	0,8 (N = 103)
1 o 2 alelos no funcionales	16,3 (N = 59)	2,2 (N = 59)	11,4 (N = 56)	2,4 (N = 59)
	P = 0,01	P = 6,8 E-08	P = 0,02	P = 1,4 E-07
Cambio medio de mínimos cuadrados LS del QTcF con respecto al valor basal				

D. Resultados y discusión

Comparación basada en la relación (iloperidona + P88)/P95 independientemente del genotipo CYP2D6 específico reveló que los pacientes con una relación ≤ 1 tenían un QTc el día 14 de 7,9 ms en comparación con 16,0 ms para los pacientes con una relación > 1, p = 0,0002 (tabla 15). El día 28, el QTcF se redujo a 4,8 y 10,1 ms para los pacientes con una relación ≤ 1 o > 1, respectivamente.

Tabla 15: Efecto de la exposición en sangre de iloperidona sobre la prolongación del QTcF

Relación media (iloperidona + P88)/P95	Día 14	Día 28
	Cambio del QTcF (ms) †	Cambio del QTcF (ms) †
≤1	7,9 (N = 127)	4,8 (N = 119)
>1	16,0 (N = 99)	10,1 (N = 79)
	P = 0,0002	P = 0,062
† Cambio medio de mínimos cuadrados LS del QTcF con respecto al valor basal		

El genotipado de múltiples variantes DE *CYP2D6* en más de 200 pacientes tratados con iloperidona (Tabla 11) reveló que los alelos *CYP2D6**4 y * 10, que están en desequilibrio de unión, eran los alelos más comunes asociados con la actividad enzimática disminuida o abolida en blancos (16,2 y 17,1 % respectivamente) y asiáticos (12 y 20 % respectivamente). En negros y afroamericanos, el alelo * 17 fue más común que los alelos * 4 y * 10 (17,6 % frente a 11 y 14,7 % respectivamente). La frecuencia del alelo * 5 fue ~ 5 %, mientras que los otros alelos no funcionales fueron muy raros. Los análisis más extensos de datos de frecuencia de las variantes de *CYP2D6* procedieron de las poblaciones caucásicas europeas, poblaciones de chinos y japonesas, o regiones africanas seleccionadas. Hasta la fecha, se han publicado pocos estudios sobre la frecuencia de alelos en la población de EE. UU. y algunas de las diferencias observadas en este estudio con datos de poblaciones europeas caucásicas, africanas, chinas o japonesas probablemente reflejen las especificidades regionales y nacionales de las poblaciones de EE.UU.

Se observó que los alelos * 4, * 10, * 5 y * 41 se asociaron significativamente con una reducción del metabolismo de la iloperidona por *CYP2D6*, más específicamente, un aumento de la relación (iloperidona + P88)/P95 (Tabla 12). Al tomar en cuenta los datos de genotipo de todos los alelos evaluados, se demostró que esta relación es claramente dependiente del número de alelos no funcionales y de alelos asociados con actividad disminuida (Tabla 13).

Además, parece que el metabolismo reducido de la iloperidona se asoció con una mayor prolongación del QTcF después de 14 y 28 días de tratamiento. Se observó una diferencia significativa entre pacientes con al menos un alelo de *CYP2D6* funcional y pacientes con 2 alelos funcionales (Tabla 14). Esta diferencia también se observó entre pacientes con una relación (iloperidona + P88)/P95 ≤ 1 o > 1 , independientemente de sus genotipos de *CYP2D6* específicos (Tabla 15). Estos resultados ofrecen una estrategia potencial de tratamiento del riesgo y herramientas de prueba prospectivas para los médicos cuando se tratan pacientes con iloperidona si se considera que el potencial para la prolongación del QTcF es un riesgo para el paciente.

El punto de partida para determinar la dosis óptima de iloperidona es, como se ha tratado anteriormente, una dosis que se ha demostrado que es aceptablemente segura y eficaz en pacientes que tienen un genotipo de *CYP2D6* que da como resultado una proteína que tiene la misma actividad sobre iloperidona y P88 que la proteína *CYP2D6* de tipo silvestre. Tales dosis son conocidas en la técnica y se desvelan, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos n.º 5.364.866 tratado anteriormente.

En general, la dosis de iloperidona administrada a un paciente disminuirá, como se ha tratado anteriormente, si la actividad enzimática de la enzima *CYP2D6* sobre iloperidona y P88 es menos de aproximadamente el 75 % que la *CYP2D6* del tipo silvestre. La actividad enzimática se puede determinar por cualquier número de procedimientos, incluyendo, por ejemplo, medir los niveles de iloperidona y/o P88 en la sangre de un individuo. En tal caso, la dosis de iloperidona puede reducirse de tal forma que los niveles medidos de iloperidona y/o P88 sean sustancialmente los mismos que los niveles medidos en la sangre de individuos que tienen una actividad enzimática normal de *CYP2D6*. Por ejemplo, si la actividad enzimática de *CYP2D6* de un paciente se estima por uno o más procedimientos (por ejemplo, genotipado, determinación de los niveles sanguíneos de dextromorfano) para ser el 50 % de la actividad enzimática normalmente observada en un individuo que tiene una actividad enzimática de *CYP2D6* normal, puede ser necesario ajustar la dosis para el paciente a la mitad de la dosis administrada a un individuo con una actividad enzimática de *CYP2D6* normal. De manera similar, para los metabolizadores ultrarrápidos, un cálculo análogo conducirá a la conclusión de que puede ser necesario un ajuste de la dosis del doble que la que recibe un individuo con una actividad enzimática de *CYP2D6* para alcanzar niveles sanguíneos similares para el compuesto original y los metabolitos activos.

Como alternativa, la dosis de iloperidona administrada a un paciente puede disminuir en función del genotipo de *CYP2D6* del paciente o sobre las relaciones de P88:P95 o (iloperidona + P88):P95. Por ejemplo, si un paciente tiene un genotipo de "metabolizador deficiente" o tiene una relación P88:P95 o (iloperidona+P88):P95 alta, la dosis de iloperidona del paciente se puede reducir en, por ejemplo, un 25 %, 50 %, o 75 %. Un genotipo del paciente se puede determinar fácilmente usando técnicas estándar con muestras de fluidos corporales o tejido. Tales técnicas se desvelan, por ejemplo, en la publicación de la solicitud PCT número WO03054226.

Además, aunque la divulgación en el presente documento se centra en el genotipo, es evidente para un experto en la técnica que el fenotipo también se puede usar como un indicador de la actividad disminuida del genotipo de la proteína *CYP2D6* en iloperidona y P88. Por ejemplo, McElroy et al. describen una correlación entre el fenotipo de *CYP2D6* fenotipo y el genotipado según lo determinan las relaciones de dextrometorfano/dextrorfano. Por lo tanto, aunque es más conveniente dado el estado de la técnica observar el genotipo, si se determinara que un paciente dado expresaba un *CYP2D6* mutante con una actividad más baja en iloperidona y P88 que en el tipo silvestre, o que expresa cantidades anormalmente bajas de *CYP2D6*, dicho paciente recibiría una dosis más baja de iloperidona que un paciente con *CYP2D6* de tipo silvestre, como se ha tratado anteriormente. Procedimientos alternativos para determinar la actividad relativa de del gen *CYP2D6* de un paciente incluyen ensayos bioquímicos para medir directamente la actividad enzimática, la secuenciación de proteínas para examinar la secuencia de aminoácidos de *CYP2D6* de un paciente, el control de los niveles de transcripción y traducción, y la secuenciación del transcrito de ARNm del gen *CYP2D6*. Por ejemplo, Chainuvati et al. describen la evaluación de fenotipo de *CYP2D6* utilizando un cóctel de fenotipado de múltiples fármacos (el cóctel Cooperstown 5 + 1).

La iloperidona puede formularse en unidades de dosificación y administrarse a pacientes usando técnicas conocidas en la materia. Véase, por ejemplo, la publicación de la solicitud número WO03054226, la publicación de la solicitud número 20030091645, la solicitud PCT de número de serie EP03/07619y la publicación de la solicitud PCT número WO02064141,.

Se divulga un kit para determinar el genotipo y/o fenotipo de *CYP2D6* de un paciente. Tal kit puede incluir, por ejemplo, un medio de detección, un dispositivo de recogida, recipientes e instrucciones, y puede usarse para determinar una estrategia de tratamiento para un paciente que tiene una o más enfermedades o trastornos para los que está indicado el tratamiento con iloperidona.

El medio de detección puede detectar un polimorfismo de *CYP2D6* directamente o puede detectar el ARNm característico del gen polimórfico o su producto de expresión polipeptídico. Además, como reconocerá un experto en la técnica, el medio de detección también puede detectar polimorfismos en el desequilibrio de unión con un polimorfismo de *CYP2D6*. En consecuencia, cualquier polimorfismo en el desequilibrio de unión con los polimorfismos de *CYP2D6* desvelados en esta solicitud pueden usarse para detectar indirectamente tal polimorfismo de *CYP2D6* y está dentro del alcance de la presente invención.

Los medios de detección adecuados para su uso en los procedimientos y dispositivos incluyen los conocidos en la técnica, tales como polinucleótidos utilizados en las técnicas de amplificación, secuenciación y detección del polimorfismo de nucleótido único (SNP), ensayos Invader® (Third Wave Technologies, Inc.), ensayos Taqman® (Applied Biosystems, Inc.), ensayos de chips génicos (tales como los disponibles de Affymetrix, Inc. y Roche Diagnostics), pirosecuenciación, ensayos de escisión basados en transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET), polarización fluorescente, cromatografía líquida desnaturante de alto rendimiento (DHPLC), espectrometría de masas y polinucleótidos que tienen marcadores fluorescentes o radiológicas usados en amplificación y secuenciación.

El kit desvelado incluye un ensayo Invader®, en el que un oligonucleótido "invasor" corriente arriba específico y una sonda corriente abajo parcialmente solapada forman en conjunto una estructura específica cuando se unen a una secuencia de ADN complementaria. Esta estructura es reconocida y cortada en un sitio específico por la enzima escindasa, liberando la aleta en 5' del oligonucleótido de la sonda. Este fragmento sirve a continuación como el oligonucleótido "invasor" con respecto a los objetivos secundarios sintéticos y las sondas señal marcadas fluorescentemente secundarias contenidas en una mezcla de reacción. Esto da como resultado la escisión específica de las sondas de señal secundarias por la enzima escindasa. La señal de fluorescencia se genera cuando esta sonda secundaria, marcada con moléculas de colorante capaces de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia, se escinde. Las escindasas tienen requisitos estrictos con respecto a la estructura formada por las secuencias o pestañas de ADN solapantes y pueden, por lo tanto, usarse para detectar específicamente apareamientos erróneos de pares de bases únicos inmediatamente aguas arriba del sitio de escisión en la cadena de ADN corriente abajo. Véase, por ejemplo, Ryan et al., *Molecular Diagnosis*, 4;2:135–144 (1999); Lyamichev et al., *Nature Biotechnology*, 17:292–296 (1999); y las patentes de Estados Unidos n.ºs. 5.846.717 y 6.001.567, ambas de Brow et al.

El kit puede incluir un medio de detección que comprende al menos un oligonucleótido de genotipado de *CYP2D6* específico para alelos que se sabe que predicen el fenotipo de metabolizador de un paciente. Más particularmente, el medio comprende un oligonucleótido específico para el polimorfismo de *CYP2D6G1846A* o *CYP2D6C100T*. El medio puede comprender de manera similar oligonucleótidos específicos para cada polimorfismo, así como también la secuencia de tipo silvestre.

Los procedimientos, medios y kits de detección adecuados para su uso en la presente invención se describen en las Publicaciones Internacionales N.º WO 03/0544266 y WO 03/038123. También se debe entender que los procedimientos de la presente invención descritos en el presente documento generalmente pueden comprender además el uso de un kit de acuerdo con la presente invención.

Los dispositivos de recogida adecuados para usar en la presente invención incluyen dispositivos conocidos en la técnica para recoger y/o almacenar una muestra biológica de un individuo a partir del cual se pueden aislar ácidos nucleicos y/o polipéptidos. Dichas muestras biológicas incluyen, por ejemplo, sangre completa, semen, saliva, lágrimas, orina, material fecal, sudor, frotis bucales, piel, cabello y muestras de biopsia de órganos y músculos. Por consiguiente, los dispositivos de recogida adecuados incluyen, por ejemplo, copas de muestras, hisopos, portaobjetos de vidrio, tubos de ensayo, lancetas y tubos y kits Vacutainer®.

La presente invención abarca el tratamiento de un paciente para cualquier enfermedad o afección que se mejora mediante la administración de iloperidona. Como se ha tratado anteriormente, tales enfermedades o afecciones incluyen, por ejemplo, trastornos esquizoafectivos, incluidos esquizofrenia, depresión, incluyendo depresión bipolar, así como otras afecciones tales como arritmias cardíacas, síndrome de Tourette, trastornos psicóticos y trastornos delirantes.

Aunque la presente invención se ha descrito junto con las realizaciones específicas descritas anteriormente, es evidente que muchas alternativas, modificaciones y variaciones serán evidentes para los expertos en la técnica. El alcance de la invención se define en las siguientes reivindicaciones.

- 5 <110> wolfgang, curt D. Polymeropoulos, Mihael H.
 <120> Procedimientos para la administración de iloperidona
 <130> VAND-0002-CIP-PCT
 <140>
 <141> 2009-09-10
- 10 <150> US 12/208.027
 <151> 2008-09-10
- 15 <160> 6
 <210> 1
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
 <223> Cebador para amplificar los exones 1 y 2 de CYP2D6
- 25 <400> 1
 ctgggctggg agcagcctc 19
- <210> 2
 <211> 23
 <212> ADN
 30 <213> Secuencia artificial
- <220>
 <223> Cebador para amplificar los exones 1 y 2 de CYP2D6
- 35 <400> 2
 cactcgctgg cctgttcat gtc 23
- <210> 3
 <211> 22
 40 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 <223> Cebador para amplificar los exones 3, 4, 5 y 6 de CYP2D6
- 45 <400> 3
 ctggaatccg gtgtcgaagt gg 22
- <210> 4
 <211> 20
 50 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 55 <223> Cebador para amplificar los exones 3, 4, 5 y 6 de CYP2D6
- <400> 4
 ctcgcccct gcactgttc 20
- 60 <210> 5
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- 65 <220>
 <223> Cebador para amplificar los exones 7, 8 y 9 de CYP2D6

ES 2 688 476 T3

<400> 5
gaggcaagaa ggaggtcag gg 22

5 <210> 6
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220
<223> Cebador para amplificar los exones 7, 8 y 9 de CYP2D6

<400> 6
agtctgtgg tgagtgacg agg 23

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para determinar una cantidad eficaz de un ingrediente farmacéutico activo para administrar a un paciente, siendo el ingrediente farmacéutico activo al menos uno de:
- 5 iloperidona, 1- [4- [3- [4- (6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il) -1-piperidinil] propoxi] -3-metoxifenil] etanol (P88), o una sal farmacéuticamente aceptable de iloperidona o P88, comprendiendo el procedimiento las etapas de: determinar el genotipo *CYP2D6* del paciente,
- 10 en el que en un caso en el que el genotipo *CYP2D6* del paciente incluye dos alelos funcionales, y cada uno de los dos alelos funcionales es uno de * 1 o * 2, la cantidad eficaz del ingrediente farmacéutico activo es una dosificación normal de 24 mg al día; o
- en el que en un caso en el que el genotipo *CYP2D6* del paciente incluye un alelo * 41, la cantidad eficaz del ingrediente farmacéutico activo se reduce a 75 % o menos, o 50 % o menos, o 25 % o menos de la dosis normal de 24 mg por día.
- 15 2. Un procedimiento para determinar si un paciente está en riesgo de prolongar su intervalo QTc debido a la administración de al menos uno de: iloperidona, 1- [4- [3- [4- (6-fluoro-1,2-benzisoxazol) -3-il) -1-piperidinil] propoxi] -3-metoxifenil] etanol (P88) o una sal farmacéuticamente aceptable de iloperidona o P88, que comprende las etapas: determinar el genotipo *CYP2D6* del paciente,
- 20 en el que en un caso en el que el genotipo *CYP2D6* del paciente comprende un alelo * 41, el paciente está en riesgo de sufrir prolongación del intervalo QTc.
3. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el paciente padece al menos esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, depresión, manía/depresión bipolar, arritmia cardíaca, síndrome de Tourette, un trastorno psicótico, un trastorno delirante y trastorno esquizofreniforme.
- 25 4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el paciente está en riesgo de sufrir un intervalo QT prolongado.

30

35

40

45

50

55

60

65