

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 890 326**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 31/15 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.03.2017** **PCT/US2017/025131**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **04.10.2018** **WO18182639**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2017** **E 17902621 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.07.2021** **EP 3528811**

(54) Título: **Inhibidores de vortioxetina y MAO para tratar la depresión**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.01.2022

(73) Titular/es:

RUNDLE RESEARCH, LLC (100.0%)
2012 Seadrift Drive
Corona Del Mar, California 92625, US

(72) Inventor/es:

SRINIVASAN, SUNDAR y
CHOW, CHRISTINA

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 890 326 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

Inhibidores de vortioxetina y MAO para tratar la depresión

ANTECEDENTES

5 Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs) son una clase de fármacos que se usan para tratar diversos trastornos relacionados con la depresión y la ansiedad. La vortioxetina, también llamada Brintellix o Trintellix, es un SSRI que se usa para tratar trastornos depresivos mayores (véase Anon en "Highlights of Prescribing Information", septiembre de 2013, páginas 1-29, según se proporciona por H. Lundbeck A/S y Takeda Pharmaceuticals America, Inc. para la vortioxetina). La vortioxetina puede funcionar como un modulador y estimulador de la serotonina, que puede antagonizar receptores de serotonina postsinápticos e inhibir la recaptación de serotonina, y por lo tanto 10 puede incrementar la disponibilidad de serotonina en la hendidura sináptica y en el sistema. Los pacientes con trastornos depresivos mayores que son tratados con vortioxetina durante un período pueden requerir que el tratamiento con vortioxetina se reemplace por un tratamiento con inhibidores de monoamina oxidasa (MAOIs), que 15 también pueden elevar los niveles de serotonina. Los MAOIs se pueden usar como el tratamiento principal si la vortioxetina no es eficaz en ciertos pacientes.

15 Sin embargo, cuando se usa vortioxetina, cambiar a un paciente a un MAOI puede elevar demasiado los niveles de serotonina y puede incrementar mucho los riesgos de que el paciente desarrolle síndrome serotoníncio, o toxicidad serotoníncio, para lo que no existe un antídoto, y que puede amenazar la vida o ser letal si no se controla cuidadosamente. La estadística reciente procedente de the Toxic Exposure Surveillance System (TESS) muestra que 20 aproximadamente 17% de las exposiciones a SSRI presentadas da como resultado respuestas de moderadas a graves, incluyendo 103 muertes en 2004 y 118 muertes en 2005. En algunos casos, los riesgos de la transición desde el tratamiento con vortioxetina a un MAOI se pueden percibir como tan graves que es posible que un médico ni siquiera intente el tratamiento con vortioxetina en el caso de que se pueda requerir una transición al tratamiento con un MAOI.

25 Debido a que no existe un tratamiento disponible para el síndrome serotoníncio, las precauciones para la transición desde vortioxetina hasta MAOIs son especialmente importantes. Según la etiqueta farmacéutica para la vortioxetina proporcionada por el fabricante, el período de reposo recomendado para pacientes que cambian a MAOIs desde vortioxetina es una espera de al menos 21 días. Sin embargo, esta recomendación supone que todos los pacientes 30 requieren el mismo período de reposo y puede pasar por alto que ciertas poblaciones de pacientes pueden requerir diferentes períodos de reposo cuando se realiza la transición desde la vortioxetina hasta un MAOI.

35 Los presentes solicitantes han descubierto que ciertas poblaciones o subpoblaciones de pacientes tienen un riesgo superior al previamente conocido de desarrollar síndrome serotoníncio cuando se realiza la transición desde el tratamiento con vortioxetina hasta MAOIs, basándose en características fisiológicas específicas, según se describe aquí. La presente divulgación describe nuevos métodos para dirigirse a los riesgos del síndrome serotoníncio en estas poblaciones o subpoblaciones.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

40 Los solicitantes han descubierto que aunque la vortioxetina actualmente se considera segura, incluso para pacientes con función en la enzima CYP2D6 pobre e intermedia (es decir, "metabolizadores de CYP2D6 pobres e intermedios"), los pacientes con características fisiológicas específicas que se describen en la presente experimentan una exposición sustancialmente mayor a vortioxetina que la conocida previamente, y por lo tanto después de cesar la administración de vortioxetina, requieren períodos de reposo sustancialmente más prolongados antes de iniciar la administración de un MAOI a fin de reducir el riesgo del síndrome serotoníncio hasta niveles aceptables. Más específicamente, los 45 presentes solicitantes han encontrado que aunque todos los fármacos exhiben algún nivel de variabilidad en la exposición entre diferentes pacientes, conexiones previamente desconocidas entre la grasa corporal y la semivida de eliminación dan como resultado una exposición a vortioxetina sustancialmente superior a la anticipada en algunas poblaciones de pacientes como las descritas en la presente. Además, incluso los pacientes con, p. ej., valores de BMI en el intervalo "normal" (alrededor de 18,5-24,9) pueden exhibir una eliminación de vortioxetina sustancialmente reducida (p. ej., según se representa por valores elevados de semivida de eliminación en comparación con la semivida 50 terminal media de "aproximadamente 66 horas" presentada en la sección 12.3 de la etiqueta de TRINTELLIX, revisada el 3/2017) cuando el paciente es un metabolizador de CYP2D6 intermedio o pobre. Así, según se divulga aquí, los presentes inventores han encontrado que poblaciones de pacientes específicas requieren períodos de reposo sustancialmente diferentes y más largos antes de iniciar la administración de un MAOI destinado a tratar trastornos psicológicos después del tratamiento con vortioxetina.

55 Por lo tanto, en un primer aspecto, la invención proporciona vortioxetina para el uso en un método para tratar un trastorno psiquiátrico en un paciente en combinación con un MAOI, comprendiendo el método: (a) administrar vortioxetina; a continuación (b) detener la administración de vortioxetina; y (c) administrar la primera dosis de un MAOI más de 24 días después de la etapa (b); en donde el trastorno psiquiátrico se selecciona del grupo que

consiste en depresión, trastorno depresivo mayor, trastorno disfórico premenstrual, episodios depresivos agudos con trastorno bipolar I, depresión resistente al tratamiento, trastorno de ansiedad general, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, trastorno de ansiedad social, bulimia nerviosa, disfunción cognitiva en el trastorno disfórico premenstrual, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, 5 trastorno de hiperactividad con déficit de atención en pacientes adultos, y sus combinaciones; y en donde dicho paciente es obeso y tiene al menos una de las siguientes características: i) un BMI de al menos 35; ii) un % de IBW de al menos 150%; iii) una talla de cintura mayor de 106,68 cm (42 pulgadas); iv) un % de grasa corporal mayor de 40%; v) un % de grasa corporal androide mayor de 40%; vi) un % de grasa corporal ginoide mayor de 40%; y vii) una grasa corporal total mayor de 40 kg.

10 En algunas realizaciones, el paciente es un metabolizador de CYP2D6 intermedio. En algunas realizaciones, el paciente es un metabolizador de CYP2D6 pobre.

15 En algunas realizaciones, el período de demora en la etapa (c) es al menos 4 semanas. En algunas realizaciones, el paciente tiene un BMI de al menos alrededor de 40 o al menos alrededor de 50. En algunas realizaciones, el paciente tiene un % de IBW de al menos alrededor de 250%. En algunas realizaciones, el paciente tiene una talla de cintura mayor de alrededor de 121,92 cm (48 pulgadas). En algunas realizaciones, el paciente tiene un % de grasa corporal al menos alrededor de 50%. En algunas realizaciones, el paciente tiene un % de grasa corporal androide de al menos alrededor de 50%. En algunas realizaciones, el paciente tiene un % de grasa corporal ginoide de al menos alrededor de 50%. En algunas realizaciones, el paciente tiene una grasa corporal total al menos alrededor de 50 kg. En algunas realizaciones, el paciente es un metabolizador de CYP2D6 intermedio. En algunas realizaciones, el paciente es a 20 metabolizador de CYP2D6 pobre.

25 En un segundo aspecto, la invención proporciona un MAOI para el uso en un método para tratar un trastorno psiquiátrico en un paciente que está siendo tratado con vortioxetina, comprendiendo dicho método realizar una transición del paciente al tratamiento con un MAOI destinado a tratar trastornos psiquiátricos al: (a) detener la administración de vortioxetina; y (b) administrar la primera dosis del MAOI más de 24 días después de la etapa (a); en donde el trastorno psiquiátrico se selecciona del grupo que consiste en depresión, trastorno depresivo mayor, trastorno disfórico premenstrual, episodios depresivos agudos con trastorno bipolar I, depresión resistente al tratamiento, 30 trastorno de ansiedad general, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, trastorno de ansiedad social, bulimia nerviosa, disfunción cognitiva en el trastorno disfórico premenstrual, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención en pacientes adultos, y sus combinaciones; en donde dicho paciente es obeso y tiene al menos una de las siguientes características: i) un BMI de al menos 35; ii) un % de IBW de al menos 150%; iii) una talla de cintura mayor de 106,68 cm (42 pulgadas); iv) un % de grasa corporal mayor de 40%; v) un % de grasa corporal androide mayor de 40%; vi) un % de grasa corporal ginoide 35 mayor de 40%; y vii) una grasa corporal total mayor de 40 kg.

40 En algunas realizaciones, el período de demora en la etapa (b) es durante al menos 7,5 veces el $t_{1/2}$ máximo en pacientes que tienen una o más de las características fisiológicas descritas en la presente. En algunas realizaciones, el paciente tiene un BMI de al menos alrededor de 40 o al menos alrededor de 50. En algunas realizaciones, el paciente tiene un % de IBW de al menos alrededor de 250%. En algunas realizaciones, el paciente tiene una talla de cintura mayor de alrededor de 121,92 cm (48 pulgadas). En algunas realizaciones, el paciente tiene un % de grasa corporal al menos alrededor de 50%. En algunas realizaciones, el paciente tiene un % de grasa corporal androide de al menos alrededor de 50%. En algunas realizaciones, el paciente tiene un % de grasa corporal ginoide de al menos alrededor de 50%. En algunas realizaciones, el paciente tiene una grasa corporal total al menos alrededor de 50 kg. En algunas realizaciones, el paciente es un metabolizador de CYP2D6 intermedio. En algunas realizaciones, el paciente es un 45 metabolizador de CYP2D6 pobre.

50 El tiempo requerido para demorar la administración es al menos alrededor de $7,5 \times t_{1/2}$ estimado de vortioxetina, calculado mediante: $t_{1/2}$ de vortioxetina estimado = $1,025$ (grasa corporal total en kg) + $17,3$ (concentración plasmática de vortioxetina en estado estacionario en ng/ml) – $55,4$. Los solicitantes aprecian que el nivel plasmático en estado estacionario de vortioxetina es esencialmente lineal con la dosis, y el término "concentración plasmática de vortioxetina en estado estacionario en ng/ml" según se usa en la ecuación anterior se refiere a la concentración plasmática en estado estacionario de vortioxetina normalizada a una dosis de 5 mg. En otras palabras, a fin de estimar el tiempo de demora para un paciente al que se ha administrado una dosis de 10 mg de vortioxetina usando la ecuación anterior, el nivel plasmático en estado estacionario medido para ese paciente se puede dividir por 2 a fin de obtener el valor de la concentración plasmática en estado estacionario normalizado a una dosis de 5 mg. De forma similar, para pacientes a los que se administran 15 mg o 20 mg de vortioxetina, el valor en estado estacionario normalizado a una dosis de 5 mg se obtiene al dividir el nivel plasmático en estado estacionario de vortioxetina medido por 3 o 4, respectivamente. 55

60 Además, para los pacientes descritos en la presente, que tienen altos niveles de grasa corporal y que pueden ser metabolizadores intermedios o peores (p. ej., pobres), el valor del $t_{1/2}$ estimado mínimo calculado usando la ecuación anterior es mayor de 66 horas debido a que estos pacientes tienen niveles plasmáticos en estado estacionario (normalizados a los de una dosis de 5 mg de vortioxetina) y/o niveles de grasa corporal total tales que el $t_{1/2}$ estimado usando la ecuación anterior sea mayor de 66 horas. En una realización, el paciente tiene una grasa corporal total de 65 al menos 43 kg.

Alternativamente, el tiempo de demora apropiado se puede determinar al estimar el tiempo requerido para alcanzar el mismo nivel plasmático que un paciente con peso normal y estado metabolizador de CYP2D6 normal (es decir, metabolizadores de CYP2D6 intensivos) que tome la misma dosis de vortioxetina, 21 días después de detener la dosis de vortioxetina. El tiempo requerido para obtener el nivel plasmático de "equivalencia para 21 días" de este paciente "normal" proporcionaría el mismo grado de seguridad - o indicado alternativamente, el mismo grado de riesgo - de síndrome serotonínico. Para hacer esto, el $t_{1/2}$ estimado calculado como anteriormente para un obeso y posiblemente metabolizador de CYP2D6 intermedio/pobre se puede usar para calcular el tiempo de demora requerido para que el nivel plasmático de vortioxetina en estado estacionario de ese paciente caiga hasta el nivel equivalente para 21 días de un paciente con peso normal y estado metabolizador de CYP2D6 normal (es decir, metabolizadores de CYP2D6 intensivos) que tome la misma dosis de vortioxetina.

En algunas realizaciones, el paciente tiene un nivel plasmático de vortioxetina en estado estacionario que varía de alrededor de 1,4-10 ng/ml. En otras realizaciones, el paciente tiene un nivel plasmático de vortioxetina en estado estacionario que varía de alrededor de 11-16 ng/ml. En otras realizaciones, el paciente tiene un nivel plasmático de vortioxetina en estado estacionario mayor de alrededor de 16 ng/ml. En algunas realizaciones, el paciente es un metabolizador de CYP2D6 intermedio. En algunas realizaciones, el paciente obeso es un metabolizador de CYP2D6 pobre.

En algunas realizaciones, el paciente tiene una grasa corporal total que varía de alrededor de 43-104 kg. En algunas realizaciones, cuando la grasa corporal total es menor de alrededor de 100 kg, la concentración plasmática en estado estacionario es al menos alrededor de 6 ng/ml. En otras realizaciones, cuando la concentración plasmática en estado estacionario es menor de alrededor de 6 ng/ml, la grasa corporal total es al menos alrededor de 100 kg.

En algunas realizaciones, el paciente es un metabolizador de CYP2D6 intensivo con una grasa corporal total de alrededor de 60 kg o más, en donde la semivida estimada basada en niveles plasmáticos de vortioxetina estacionarios promedio es alrededor de 70 horas o más. En algunas realizaciones, el paciente es un metabolizador de CYP2D6 intensivo con una grasa corporal total de alrededor de 40 kg o más, en donde la semivida estimada basada en los niveles plasmáticos de vortioxetina estacionarios más altos de esa población es alrededor de 70 horas o más.

En un tercer aspecto, la invención proporciona un MAOI para el uso en un método para tratar un trastorno psiquiátrico en un paciente al que se ha administrado previamente vortioxetina, comprendiendo el método administrar la primera dosis del MAOI más de 24 días después de que se detuviera la administración de vortioxetina; en donde el trastorno psiquiátrico se selecciona del grupo que consiste en depresión, trastorno depresivo mayor, trastorno disfórico premenstrual, episodios depresivos agudos con trastorno bipolar I, depresión resistente al tratamiento, trastorno de ansiedad general, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, trastorno de ansiedad social, bulimia nerviosa, disfunción cognitiva en el trastorno disfórico premenstrual, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención en pacientes adultos, y sus combinaciones; y en donde dicho paciente es obeso y tiene al menos una de las siguientes características: i) un BMI de al menos 35; ii) un % de IBW de al menos 150%; iii) una talla de cintura mayor de 106,68 cm (42 pulgadas); iv) un % de grasa corporal mayor de 40%; v) un % de grasa corporal androide mayor de 40%; vi) un % de grasa corporal ginoide mayor de 40%; y vii) una grasa corporal total mayor de 40 kg.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La **FIG. 1** es una comparación de la distribución de valores de la semivida de eliminación de vortioxetina para pacientes obesos (BMI >35) y pacientes normales (BMI <25). La línea horizontal inferior corresponde al $t_{1/2}$ de 66 horas indicado en la etiqueta del Trintellix, y la línea horizontal superior representa un $t_{1/2}$ de 110 horas.

La **FIG. 2** es una comparación de la distribución de la demora de MAOI (suponiendo 7,5 X semivida) para pacientes obesos (BMI >35) y pacientes normales (BMI <25).

La **FIG. 3** es una comparación del tiempo de "equivalencia para 21 días" para pacientes obesos frente a normales suponiendo semivididas de 54 o 66 horas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La invención proporciona vortioxetina para el uso en un método para tratar un trastorno psiquiátrico en un paciente en combinación con un MAOI. La invención también proporciona un MAOI para el uso en un método para tratar un trastorno psiquiátrico en un paciente que esté siendo tratado vortioxetina paciente o al que previamente se ha administrado vortioxetina. Según esto, se divulan en la presente métodos para tratar un trastorno depresivo mayor en un paciente con vortioxetina, en donde después de tratar al paciente con vortioxetina, la administración de vortioxetina se detiene, y el paciente que se trata con vortioxetina, particularmente pacientes que tienen una o más de las características fisiológicas descritas en la presente, se trata posteriormente con un MAOI. También se describen en la presente métodos para realizar la transición o el cambio de los pacientes a un MAOI destinado a tratar trastornos

psiquiátricos. La presente divulgación también describe métodos para prevenir o disminuir el riesgo de síndrome serotoniníco en pacientes obesos cambiando de vortioxetina a MAOIs (incluyendo aquellos para tratar trastornos psiquiátricos).

5 La serotonina, o 5-hidroxitriptamina, se puede sintetizar enzimáticamente a partir de triptófano con triptófano hidroxilasa y otras enzimas metabolizadoras. En el sistema nervioso central, neurotransmisores tales como la serotonina pueden ser liberados por células neuronales presinápticas hacia las hendiduras sinápticas. La serotonina liberada se puede poner entonces en contacto con células neuronales postsinápticas. Las células postsinápticas pueden liberar ciertos niveles de serotonina, que puede ser recogida por los receptores sobre las células neuronales presinápticas. Mantener niveles adecuados de serotonina puede ser crítico para regular el estado de ánimo y producir nuevas células cerebrales. Por lo tanto, el desequilibrio del metabolismo serotoniníco puede conducir a depresión y otros trastornos psiquiátricos. Sin embargo, el exceso de serotonina conduce a síntomas similares a una sobredosis de éxtasis, variando de temblores y diarrea a rigidez muscular, latido cardíaco irregular, fiebre, ataques y pérdida de conciencia. Estos síntomas graves pueden ser letales.

10

15 Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs) son una clase de fármacos indicados a menudo para el tratamiento de trastornos depresivos mayores (MDD) y trastornos de ansiedad. Sin querer limitarse por una teoría, los SSRIs pueden interactuar con neurotransmisores tales como serotonina y pueden restringir la recaptación de serotonina por las células neuronales presinápticas, y de ese modo pueden elevar los niveles de serotonina en las hendiduras sinápticas. La serotonina permanece a continuación en la hendidura sináptica durante un período más prolongado y puede estimular la señalización entre células neuronales sinápticas.

20

25 En algunas realizaciones, la vortioxetina (es decir, Brintellix, Trintellix) puede estar indicada para el tratamiento de trastornos depresivos tales como depresión, trastorno depresivo mayor (MDD), trastorno disfórico premenstrual (PMDD), episodios depresivos agudos con trastorno bipolar I, depresión resistente al tratamiento, trastorno de ansiedad general (GAD), trastorno obsesivo compulsivo (OCD), trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático (PTSD), trastorno de ansiedad social, bulimia nerviosa, disfunción cognitiva en el trastorno disfórico premenstrual, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), trastorno de hiperactividad con déficit de atención en pacientes adultos, y combinaciones de cualesquiera de los precedentes. En una realización, la vortioxetina puede estar indicada para el tratamiento de MDD. En algunas realizaciones, la vortioxetina puede estar indicada para el tratamiento de trastornos relacionados con la ansiedad. En una realización, la vortioxetina puede estar indicada para el tratamiento del trastorno de ansiedad general. En una realización, la vortioxetina puede estar indicada para el tratamiento del trastorno de pánico. En una realización, la vortioxetina puede estar indicada para el tratamiento del trastorno de estrés postraumático. En una realización, la vortioxetina puede estar indicada para el tratamiento del trastorno de ansiedad social. En una realización, la vortioxetina puede estar indicada para el tratamiento del trastorno por atracones. En algunas realizaciones, la vortioxetina puede estar indicada para el tratamiento de la disfunción cognitiva en el MDD. En algunas realizaciones, la vortioxetina puede estar indicada para el tratamiento de trastornos de hiperactividad con déficit de atención en pacientes. En otras realizaciones, la vortioxetina se puede usar para tratar la depresión menopáusica, niños y adolescentes con trastorno depresivo o de ansiedad, y MDD en niños y adolescentes. En otras realizaciones, la vortioxetina se puede usar como un adyuvante al tratamiento de la esquizofrenia.

30

35

40

45

50

55

60

65

En diversas realizaciones, el uso de MAOIs destinados a tratar trastornos psiquiátricos con vortioxetina, o dentro de los 21 días desde la detención del tratamiento con vortioxetina, está contraindicado debido a un incremento del riesgo de síndrome serotoniníco. En diversas realizaciones, los pacientes con un BMI ≥ 35 deben esperar al menos 24,5 días después de la detención del tratamiento con vortioxetina antes de empezar un MAOI. En diversas realizaciones, la exposición a vortioxetina se incrementa en pacientes con estado metabolizador de CYP2D6 intermedio o peor (p. ej., pobre), así, el uso de MAOIs está contraindicado dentro de los 35 días después de la detención del tratamiento con vortioxetina. En diversas realizaciones, los pacientes con un BMI ≥ 35 y estado metabolizador de CYP2D6 intermedio o peor (p. ej., pobre) deben esperar al menos 42 días después de la detención de la vortioxetina antes de iniciar un MAOI debido al incremento del riesgo de síndrome serotoniníco.

En algunas realizaciones, la vortioxetina puede estar indicada para el tratamiento de la fobia social. En algunas realizaciones, la vortioxetina puede estar indicada para el tratamiento de la dependencia del abuso de sustancias. En algunas realizaciones, la vortioxetina puede estar indicada para el tratamiento del autismo. En algunas realizaciones, la vortioxetina puede estar indicada para el tratamiento del síndrome de Tourette.

En algunas realizaciones, la vortioxetina puede estar indicada para el tratamiento del deterioro de memoria inducido por corticosteroides. En algunas realizaciones, la vortioxetina puede estar indicada para el tratamiento de la dependencia de la marihuana. En algunas realizaciones, la vortioxetina puede estar indicada para el tratamiento del trastorno de ansiedad por separación. En algunas realizaciones, la vortioxetina puede estar indicada para el tratamiento del trastorno dismórfico corporal pediátrico. En algunas realizaciones, la vortioxetina puede estar indicada para el tratamiento del síndrome de psicosis atenuada. En algunas realizaciones, la vortioxetina puede estar indicada para el tratamiento del consumo de cocaína en adictos a la cocaína y los opiáceos. En algunas realizaciones, la vortioxetina puede estar indicada para el tratamiento del trastorno de despersonalización.

5	En la presente divulgación, en algunas realizaciones, los MAOIs pueden incluir Eldepryl (selegilina). En algunas realizaciones, los MAOIs pueden incluir Emsam (selegilina). En algunas realizaciones, los MAOIs pueden incluir Zelapar (selegilina). En algunas realizaciones, los MAOIs pueden incluir Azilect (rasagilina). En algunas realizaciones, los MAOIs pueden incluir Nardil (fenelzina). En algunas realizaciones, los MAOIs pueden incluir Parnate (tranielcipromina). En algunas realizaciones, los MAOIs pueden incluir Marplan (isocarboxazida). En otras realizaciones, los MAOIs pueden incluir Linezolid. En otras realizaciones, los MAOIs pueden incluir azul de metileno.
10	En algunas realizaciones, los MAOIs pueden estar indicados para el tratamiento del trastorno depresivo mayor. En algunas realizaciones, los MAOIs pueden estar indicados para el tratamiento de pacientes deprimidos que están caracterizados clínicamente como atípicos, no endógenos y/o neuróticos. En algunas realizaciones, los MAOIs pueden estar indicados para el tratamiento de un episodio depresivo mayor sin melancolía. En algunas realizaciones, los MAOIs pueden estar indicados para el tratamiento del trastorno de pánico. En algunas realizaciones, los MAOIs pueden estar indicados para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizado. En algunas realizaciones, los MAOIs pueden estar indicados para el tratamiento de fobias. En algunas realizaciones, los MAOIs pueden estar indicados para el tratamiento del trastorno de estrés postraumático.
15	En algunas realizaciones, deben transcurrir al menos alrededor de 24,5 días, al menos alrededor de 25 días, al menos alrededor de 25,5 días, al menos alrededor de 26 días, al menos alrededor de 26,5 días, al menos alrededor de 27 días, al menos alrededor de 27,5 días, al menos alrededor de 28 días, al menos alrededor de 28,5 días, al menos alrededor de 29 días, al menos alrededor de 29,5 días, al menos alrededor de 30 días, al menos alrededor de 30,5 días, al menos alrededor de 31 días, al menos alrededor de 31,5 días, al menos alrededor de 32 días, al menos alrededor de 32,5 días, al menos alrededor de 33 días, al menos alrededor de 33,5 días, al menos alrededor de 34 días, al menos alrededor de 34,5 días, al menos alrededor de 35 días, al menos alrededor de 35,5 días, al menos alrededor de 36 días, al menos alrededor de 36,5 días, al menos alrededor de 37 días, al menos alrededor de 37,5 días, al menos alrededor de 38 días, al menos alrededor de 38,5 días, al menos alrededor de 39 días, al menos alrededor de 39,5 días, al menos alrededor de 40 días, al menos alrededor de 40,5 días, al menos alrededor de 41 días, al menos alrededor de 41,5 días, al menos alrededor de 42 días, al menos alrededor de 42,5 días, al menos alrededor de 43 días, al menos alrededor de 43,5 días, al menos alrededor de 44 días, al menos alrededor de 44,5 días, al menos alrededor de 45 días, al menos alrededor de 45,5 días, al menos alrededor de 46 días, al menos alrededor de 46,5 días, al menos alrededor de 47 días, al menos alrededor de 47,5 días, al menos alrededor de 48 días, al menos alrededor de 48,5 días, al menos alrededor de 49 días, al menos alrededor de 49,5 días, al menos alrededor de 50 días, al menos alrededor de 50,5 días, al menos alrededor de 51 días, al menos alrededor de 51,5 días, al menos alrededor de 52 días, al menos alrededor de 52,5 días, al menos alrededor de 53 días, al menos alrededor de 53,5 días, al menos alrededor de 54 días, al menos alrededor de 54,5 días, al menos alrededor de 55 días, al menos alrededor de 55,5 días, al menos alrededor de 56 días, al menos alrededor de 56,5 días, al menos alrededor de 57 días, al menos alrededor de 57,5 días, al menos alrededor de 58 días, al menos alrededor de 58,5 días, al menos alrededor de 59 días, al menos alrededor de 59,5 días, al menos alrededor de 60 días, al menos alrededor de 60,5 días, al menos alrededor de 61 días, al menos alrededor de 61,5 días, al menos alrededor de 62 días, al menos alrededor de 62,5 días, al menos alrededor de 63 días, al menos alrededor de 63,5 días, al menos alrededor de 64 días, al menos alrededor de 64,5 días, al menos alrededor de 65 días, al menos alrededor de 65,5 días, al menos alrededor de 66 días, al menos alrededor de 66,5 días, al menos alrededor de 67 días, al menos alrededor de 67,5 días, al menos alrededor de 68 días, al menos alrededor de 68,5 días, al menos alrededor de 69 días, al menos alrededor de 69,5 días, o al menos alrededor de 70 días, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios, entre la interrupción de la vortioxetina y el inicio del tratamiento con un MAOI para pacientes que tienen las características fisiológicas descritas en la presente, incluyendo cualquiera de los MAOIs divulgados en la presente.
20	Este período de "demora" o espera entre el cese o la detención de la administración de vortioxetina y el inicio de la administración de un MAOI se puede caracterizar equivalentemente como el tiempo que transcurre entre la detención de la administración de vortioxetina y la administración de la primera dosis de un MAOI. El experto reconocerá que típicamente dosis adicionales de MAOI se administrarán posteriormente, pero el período de "demora" o "reposo" según se describe en la presente es el tiempo que transcurre entre la detención de la administración de vortioxetina y la primera dosis que inicia la administración con un MAOI.
25	En otras realizaciones, deben transcurrir al menos alrededor de 4 semanas, al menos 5 semanas, al menos 6 semanas, al menos 7 semanas, al menos 8 semanas, al menos 9 semanas, o al menos 10 semanas, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios, entre la interrupción de vortioxetina y el inicio del tratamiento con un MAOI para pacientes que tienen las características fisiológicas descritas en la presente, incluyendo cualquiera de los MAOIs divulgados en la presente.
30	En algunas realizaciones, después de detener el tratamiento con vortioxetina, debe transcurrir un período igual a al menos alrededor de 8,5 semividas, al menos alrededor de 9 semividas, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios, de vortioxetina antes de iniciar la terapia con el MAOI para pacientes que tienen las características fisiológicas descritas en la presente, incluyendo cualquiera de los MAOIs divulgados en la presente.
35	Según la etiqueta farmacéutica (Takeda Pharmaceuticals, America, revisada el 8/2016), la vortioxetina contiene el polimorfo beta de hidrobromuro de vortioxetina. Los niveles de dosificación de vortioxetina recomendados actuales
40	
45	
50	
55	
60	
65	

son 10 mg/día como la dosificación de partida y un incremento hasta 20 mg/día. Alternativamente, se pueden usar 5 mg/día si las dosis superiores son intolerables. Además, según la etiqueta farmacéutica, la semivida terminal media ($t_{1/2}$) de vortioxetina es de alrededor de 66 horas y las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se pueden alcanzar dentro de las 2 semanas desde la dosificación. La prescripción de vortioxetina puede incluir las descritas en the "Highlights of Prescribing Information" para vortioxetina proporcionada por los fabricantes de fármacos, Lundbeck y Takeda, en la etiqueta de TRINTELLIX revisada el 3/2017.

Los inhibidores de monoamina oxidasa, de forma similar a los SSRIs, pueden incrementar los niveles de neurotransmisores incluyendo serotonina al inhibir monoamina oxidasa, que pueden ser enzimas catabolizantes de serotonina y otros neurotransmisores. A modo de ejemplo, los MAOIs se pueden administrar como un segundo ciclo de tratamiento después del tratamiento con vortioxetina para tratar trastornos psiquiátricos.

Según se usa en la presente, "MAOI" se refiere a cualesquiera fármacos de la clase de inhibidores de monoamina oxidasa o fármacos o tratamientos similares que pueden ejercer efectos serotonérgicos similares cuando se usan con SSRIs como los descritos en la presente.

La presencia de niveles plasmáticos concomitantes y clínicamente significativos de vortioxetina y MAOIs puede incrementar sinérgicamente los niveles de serotonina, también crea los riesgos de inducir síndrome serotonírico. El síndrome serotonírico (p. ej. toxicidad serotonírica, choque serotonírico) se puede generar debido a una acumulación de serotonina en exceso en el sistema nervioso central y puede ser una afección potencialmente mortal que no tiene un antídoto. Según se analiza anteriormente, algunos ejemplos de síntomas de síndrome serotonírico pueden incluir, pero no se limitan a, incremento del ritmo cardíaco, cambios en el estado mental, síntomas neuromusculares, temblores, ataques y síndromes gastrointestinales. Puesto que la vortioxetina y los MAOIs afectan a los niveles de serotonina mediante mecanismos bioquímicos diferentes e independientes (captación sináptica de serotonina, e inhibición de monoamina oxidasa), una transición demasiado rápida desde el tratamiento con vortioxetina hasta el tratamiento con MAOI puede dar como resultado niveles plasmáticos clínicamente significativos de ambos fármacos. Como resultado, la depuración de serotonina es inhibida por ambos mecanismos bioquímicos, en lugar de por un solo mecanismo bioquímico cuando están presentes niveles clínicamente significativos de un solo fármaco, dando como resultado niveles excesivos de serotonina.

Debido a la gravedad e irreversibilidad del síndrome serotonírico, se informa de contraindicaciones o períodos de reposo cuando se realiza la transición al uso de MAOIs destinados a tratar trastornos psiquiátricos desde todos los SSRIs, incluyendo vortioxetina. Según se usa en la presente, "contraindicación" se refiere a una condición o factor que sirve como una razón para suspender un cierto tratamiento médico debido al daño que podría provocar a los pacientes.

Las contraindicaciones pueden variar de 2 a 5 semanas de duración. Alternativamente, las contraindicaciones pueden ser 7,5 veces la semivida indicada de los SSRIs. En diversas realizaciones, cualquiera de los métodos descritos en la presente puede incluir una etapa de información al paciente de que está contraindicado el uso de un MAOI después del tratamiento con vortioxetina, o después del cese de la administración de vortioxetina durante cualquiera de los períodos de demora o reposo descritos en la presente. En otras realizaciones, los métodos descritos en la presente pueden incluir una etapa de información a un paciente de que es apropiado uno de los períodos de demora o reposo particulares, o alternativamente de que está contraindicado un período de reposo más breve, dependiendo de las características fisiológicas particulares del paciente que se describen en la presente.

Por ejemplo, según la etiqueta farmacéutica para la vortioxetina (etiqueta de TRINTELLIX®, revisada el 8/2016), se informa a los pacientes de que esperen al menos 21 días después de interrumpir la vortioxetina antes de empezar con un MAOI destinado a tratar trastornos psiquiátricos. Sin embargo, la etiqueta farmacéutica de la vortioxetina no reconoce que se requiera ninguna estratificación de las poblaciones de pacientes, y no reconoce la necesidad de proporcionar recomendaciones adaptadas para períodos de reposo relacionados con la transición de vortioxetina a MAOIs para las poblaciones de pacientes particulares identificadas en la presente.

La presente divulgación proporciona métodos para realizar la transición de un paciente, particularmente pacientes con al menos una de las características fisiológicas descritas en la presente, que se trata con vortioxetina al tratamiento con un inhibidor de monoamina oxidasa. Las características fisiológicas de pacientes que pueden requerir un período de reposo más prolongado antes del tratamiento con un MAOI incluye reducción de la función de las enzimas hepáticas, específicamente reducción de la función de la enzima CYP2D6 (estos pacientes se caracterizan en la especialidad como metabolizadores de CYP2D6 intermedios o pobres), y/o un peso o un estado de grasa corporal caracterizado diversamente según se describe en la presente. En algunas realizaciones, los pacientes pueden tener diversas características de estado de grasa corporal. El término "estado de grasa corporal", "características de grasa corporal", "estado obeso", "características obesas" u otras de sus derivaciones o variaciones se refiere a al menos siete características (BMI, % de IBW, talla de cintura, % de grasa corporal, % de grasa androide, % de grasa ginoide y grasa corporal total) según se describen en la presente. El estado de grasa corporal se puede denominar obesidad, y los pacientes se pueden denominar obesos, o pacientes obesos.

Según se describe en la presente, los presentes Solicitantes han encontrado que ciertas clases de pacientes, es decir, pacientes que tienen las características fisiológicas particulares descritas en la presente tales como estado de grasa corporal y peso, y opcionalmente estado de enzimas hepáticas metabolizadoras, tratados con vortioxetina, tienen

niveles plasmáticos en estado estacionario de vortioxetina sustancialmente superiores, y/o exhiben unas semividas de eliminación ($t_{1/2}$) de vortioxetina sustancialmente más prolongadas en comparación con los exhibidos en pacientes "normales" - es decir, pacientes que no exhiben las características fisiológicas específicas descritas en la presente tales como BMI de al menos alrededor de 35, % de IBW de al menos alrededor de 150%, talla de cintura mayor de alrededor de 106,68 cm (42 pulgadas), % de grasa corporal mayor de alrededor de 40%, % de grasa corporal androide mayor de alrededor de 40%, % de grasa corporal ginoide mayor de alrededor de 40%, grasa corporal total mayor de alrededor de 40 kg, opcionalmente en combinación con un deterioro de la función hepática, p. ej., metabolizadores de CYP2D6 intermedios o pobres. Estos pacientes requieren un período de reposo sustancialmente más prolongado antes de la transición a un MAOI en comparación con pacientes normales (p. ej., pacientes no obesos con función normal de enzimas hepáticas metabolizadoras) para evitar efectos adversos tales como síndrome serotonínico que el que se ha identificado hasta ahora en la especialidad. Convencionalmente, no se ha identificado que esta distinción entre pacientes que tienen estas características fisiológicas requiriera ningún cambio en los períodos de "reposo" entre la dosificación con vortioxetina y MAOIs, ya que no se conocían previamente los efectos de estas características fisiológicas sobre los niveles plasmáticos en estado estacionario de vortioxetina y/o la semivida de eliminación.

En un metaanálisis de la farmacocinética de la población que toma vortioxetina extraída de 26 estudios farmacológicos clínicos, Areberg y cols (Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2014, 115, 552-559) evaluaron los efectos de variables tales como la edad, el peso, el índice de masa corporal (BMI), la masa corporal magra (LBM), albúmina, ALAT, ASAT, bilirrubina y depuración de creatinina de los pacientes sobre la farmacocinética de la vortioxetina. Areberg y cols concluyeron que estas variables son de "importancia clínica limitada". Así, el conocimiento convencional es que el BMI no es por sí mismo un parámetro clínicamente importante.

La vortioxetina se puede metabolizar principalmente a través de oxidación mediante isozimas P450 tales como CYP2D6. Alternativamente, la vortioxetina se puede metabolizar a través de oxidación mediante isozimas P450 tales como CYP3A4/5, CYP2C9, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8 o CYP2B6. Cada individuo puede tener diferentes niveles de actividad de las isozimas P450 para metabolizar vortioxetina. Las clasificaciones de metabolizadores pueden incluir, pero no se limitan a, heterogeneidad alélica en los genes de la isozima P450. A modo de ejemplo, el gen CYP2D6 puede tener heterogeneidad alélica y su funcionalidad (es decir, actividad enzimática asociada) se puede clasificar como funcionalidad total, funcionalidad disminuida y ausencia de funcionalidad. Además, el genotipo de CYP2D6 se puede clasificar basándose en su estado metabólico al usar el método de la "dosis génica" y puede tener la siguiente escala de puntuación: (1) alelos con funcionalidad total: un valor de 1, (2) alelos con funcionalidad reducida: un valor de 0,5 y (3) alelos con ausencia de funcionalidad: un valor de 0. La identificación del estado metabólico de CYP2D6 según se divulga en la presente incluye los descritos en Areberg y cols., (anteriormente), que se incorpora por la presente mediante referencia en su totalidad con todos los propósitos. El paciente "normal" o típico tiene 2 alelos de CYP2D6 que funcionan normalmente, y tiene una funcionalidad o actividad de la enzima CYP2D6 "normal" total y se denomina un "metabolizador de CYP2D6 intensivo". Los pacientes con un alelo de CYP2D6 no funcional y un alelo que funciona normalmente tienen función reducida de la enzima CYP2D6 y se denominan "metabolizadores de CYP2D6 intermedios". Los pacientes con 2 alelos de CYP2D6 no funcionales tienen poca o ninguna funcionalidad o actividad de CYP2D6 y se denominan "metabolizadores de CYP2D6 pobres".

Como anteriormente, la invención proporciona vortioxetina para el uso en un método para tratar un trastorno psiquiátrico en un paciente en combinación con un MAOI. La invención también proporciona un MAOI para el uso en un método para tratar un trastorno psiquiátrico en un paciente que está siendo tratado con vortioxetina paciente o al que se ha administrado vortioxetina previamente. Según esto, la presente divulgación también proporciona métodos para realizar la transición de un paciente que tiene una o más de las características fisiológicas que se describen en la presente, que se puede clasificar como un metabolizador de CYP2D6 intermedio o un metabolizador de CYP2D6 pobre, que está siendo tratado con vortioxetina al tratamiento con un MAOI. Según se describe en la presente, los presentes Solicitantes han encontrado que los pacientes obesos, que pueden ser metabolizadores de CYP2D6 intermedios o pobres, requieren períodos de reposo sustancialmente más prolongados para depurar la vortioxetina del sistema después de interrumpir la vortioxetina y antes de usar un MAOI. No se han presentado estudios de que los pacientes que tienen una función reducida de la enzima CYP2D6 necesiten períodos de reposo mucho más prolongados que sus homólogos que tienen una función normal de la enzima CYP2D6 (metabolizadores intensivos). Por ejemplo, el informe procedente del fabricante de vortioxetina (según se divulga en Areberg y cols., anteriormente) sugiere que la semivida de eliminación media de la vortioxetina para todos los sujetos se estima en 65,8 horas, incluyendo los metabolizadores de CYP2D6 intermedios y pobres.

Según se usa en la presente, el término "metabolizador de CYP2D6 intensivo" se refiere a una persona que puede tener la dosis génica para la puntuación de alelos de CYP2D6 de 1,5 o 2 y puede tener capacidades superiores para metabolizar vortioxetina en comparación con su homólogo que es asignado como "metabolizador de CYP2D6 intermedio" o "metabolizador de CYP2D6 pobre". Según se usa en la presente, el término "metabolizador de CYP2D6 intermedio" se refiere a una persona que puede tener la dosis génica para la puntuación de alelos de CYP2D6 de 0,5 a 1 y puede tener capacidades superiores para metabolizar vortioxetina en comparación con su homólogo que es asignado como "metabolizador de CYP2D6 pobre." Según se usa en la presente, el término "metabolizador de CYP2D6 pobre" se refiere a una persona que puede tener la dosis génica para la puntuación de alelos de CYP2D6 de 0 y puede tener las menores capacidades para metabolizar vortioxetina en comparación con su homólogo que es

asignado como un "metabolizador intermedio" o un "metabolizador intensivo". En algunas realizaciones, se pueden usar otros estándares adecuados o convencionales para clasificar los metabolizadores de CYP2D6.

En algunas realizaciones, la clase de pacientes tratados mediante los métodos de la presente divulgación tiene un índice de masa corporal (BMI (por sus siglas en inglés); expresado en unidades de kg/m^2 a menos que se especifique otra cosa) de al menos alrededor de 36, al menos alrededor de 37, al menos alrededor de 38, al menos alrededor de 39, al menos alrededor de 40, al menos alrededor de 41, al menos alrededor de 42, al menos alrededor de 43, al menos alrededor de 44, al menos alrededor de 45, al menos alrededor de 46, al menos alrededor de 47, al menos alrededor de 48, al menos alrededor de 49, al menos alrededor de 50, al menos alrededor de 51, al menos alrededor de 52, al menos alrededor de 53, al menos alrededor de 54, al menos alrededor de 55, al menos alrededor de 56, al menos alrededor de 57, al menos alrededor de 58, al menos alrededor de 59, al menos alrededor de 60, al menos alrededor de 61, al menos alrededor de 62, al menos alrededor de 63, al menos alrededor de 64, al menos alrededor de 65, al menos alrededor de 66, al menos alrededor de 67, al menos alrededor de 68, al menos alrededor de 69, al menos alrededor de 70, al menos alrededor de 71, al menos alrededor de 72, al menos alrededor de 73, al menos alrededor de 74, al menos alrededor de 75, al menos alrededor de 76, al menos alrededor de 77, al menos alrededor de 78, al menos alrededor de 79, al menos alrededor de 80, al menos alrededor de 81, al menos alrededor de 82, al menos alrededor de 83, al menos alrededor de 84, al menos alrededor de 85, al menos alrededor de 86, al menos alrededor de 87, al menos alrededor de 88, al menos alrededor de 89, al menos alrededor de 90, al menos alrededor de 91, al menos alrededor de 92, al menos alrededor de 93, al menos alrededor de 94, al menos alrededor de 95, al menos alrededor de 96, al menos alrededor de 97, al menos alrededor de 98, al menos alrededor de 99, al menos alrededor de 100, al menos alrededor de 101, al menos alrededor de 102, al menos alrededor de 103, al menos alrededor de 104, al menos alrededor de 105, al menos alrededor de 106, al menos alrededor de 107, al menos alrededor de 108, al menos alrededor de 109, al menos alrededor de 110, al menos alrededor de 111, al menos alrededor de 112, al menos alrededor de 113, al menos alrededor de 114, al menos alrededor de 115, al menos alrededor de 116, al menos alrededor de 117, al menos alrededor de 118, al menos alrededor de 119, al menos alrededor de 120, al menos alrededor de 121, al menos alrededor de 122, al menos alrededor de 123, al menos alrededor de 124, al menos alrededor de 125, al menos alrededor de 126, al menos alrededor de 127, al menos alrededor de 128, al menos alrededor de 129, al menos alrededor de 130, al menos alrededor de 131, al menos alrededor de 132, al menos alrededor de 133, al menos alrededor de 134, al menos alrededor de 135, al menos alrededor de 136, al menos alrededor de 137, al menos alrededor de 138, al menos alrededor de 139, al menos alrededor de 140, al menos alrededor de 141, al menos alrededor de 142, al menos alrededor de 143, al menos alrededor de 144, al menos alrededor de 145, al menos alrededor de 146, al menos alrededor de 147, al menos alrededor de 148, al menos alrededor de 149, al menos alrededor de 150, al menos alrededor de 151, al menos alrededor de 152, al menos alrededor de 153, al menos alrededor de 154, al menos alrededor de 155, al menos alrededor de 156, al menos alrededor de 157, al menos alrededor de 158, al menos alrededor de 159, al menos alrededor de 160, al menos alrededor de 161, al menos alrededor de 162, al menos alrededor de 163, al menos alrededor de 164, al menos alrededor de 165, al menos alrededor de 166, al menos alrededor de 167, al menos alrededor de 168, al menos alrededor de 169, al menos alrededor de 170, al menos alrededor de 171, al menos alrededor de 172, al menos alrededor de 173, al menos alrededor de 174, al menos alrededor de 175, al menos alrededor de 176, al menos alrededor de 177, al menos alrededor de 178, al menos alrededor de 179, al menos alrededor de 180, al menos alrededor de 181, al menos alrededor de 182, al menos alrededor de 183, al menos alrededor de 184, al menos alrededor de 185, al menos alrededor de 186, al menos alrededor de 187, al menos alrededor de 188, al menos alrededor de 189, al menos alrededor de 190, al menos alrededor de 191, al menos alrededor de 192, al menos alrededor de 193, al menos alrededor de 194, al menos alrededor de 195, al menos alrededor de 196, al menos alrededor de 197, al menos alrededor de 198, al menos alrededor de 199, al menos alrededor de 200, al menos alrededor de 201, al menos alrededor de 202, al menos alrededor de 203, al menos alrededor de 204, al menos alrededor de 205, al menos alrededor de 206, al menos alrededor de 207, al menos alrededor de 208, al menos alrededor de 209, o al menos alrededor de 210, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios y cualquier BMI descrito en la presente. En una realización, el paciente tiene un índice de masa corporal (BMI) de al menos alrededor de 40. En otra realización, el paciente tiene un índice de masa corporal (BMI) de al menos 50.

En algunas realizaciones, un paciente con un BMI de al menos alrededor de 35 a al menos alrededor de 39,9, de al menos alrededor de 35,5 a al menos alrededor de 39, de al menos alrededor de 36 a al menos alrededor de 38,5, de al menos alrededor de 36,5 a al menos alrededor de 38, o de al menos alrededor de 37 a al menos alrededor de 37,5, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios y cualquier BMI descrito en la presente, se puede considerar obeso. En otras realizaciones, un paciente tratado mediante los métodos de la presente divulgación tiene un BMI de 40 o más, 50 o más, 60 o más, 70 o más, 80 o más, 90 o más, 100 o más, 110 o más, 120 o más, 130 o más, 140 o más, 150 o más, 160 o más, 170 o más, 180 o más, 190 o más, 200 o más, o 210 o más, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios. En algunas realizaciones, el paciente tratado mediante métodos de la presente divulgación puede ser un ser humano adulto. En otras realizaciones, el paciente puede ser un hombre. En otras realizaciones más, el paciente puede ser una mujer.

En algunas realizaciones, el paciente es un paciente con un BMI de al menos alrededor del percentil 95, al menos alrededor del percentil 96, al menos alrededor del percentil 97, al menos alrededor del percentil 98, al menos alrededor del percentil 99, o al menos alrededor del percentil 100, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios y

cualquier percentil de BMI descrito en la presente, y se puede considerar obeso. En una realización, el paciente tiene de alrededor de 5 a alrededor de 19 años de edad o de alrededor de 7 a alrededor de 18 años de edad.

5 En algunas realizaciones, el paciente tratado según los métodos de la presente invención es un paciente femenino en del primer trimestre al tercer trimestre de embarazo y tiene un BMI de al menos alrededor de 35 a al menos alrededor de 39,9, de al menos alrededor de 35,5 a al menos alrededor de 39, de al menos alrededor de 36 a al menos alrededor de 38,5, de al menos alrededor de 36,5 a al menos alrededor de 38, de al menos alrededor de 37 a al menos alrededor de 37,5, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios, y se puede considerar importantemente obeso.

10 En algunas realizaciones, métodos para calcular el BMI pueden incluir, pero no se limitan a, peso corporal en kilogramos / (altura en metros)², peso corporal en libras / (altura en pulgadas)² x 703, y similares.

15 En algunas realizaciones, el paciente tratado según los métodos de la presente divulgación se puede describir alternativamente por tener un % del peso corporal ideal (% de IBW (por sus siglas en inglés) de al menos alrededor de 151%, al menos alrededor de 152%, al menos alrededor de 153%, al menos alrededor de 154%, al menos alrededor de 155%, al menos alrededor de 156%, al menos alrededor de 157%, al menos alrededor de 158%, al menos alrededor de 159%, al menos alrededor de 160%, al menos alrededor de 161%, al menos alrededor de 162%, al menos alrededor de 163%, al menos alrededor de 164%, al menos alrededor de 165%, al menos alrededor de 166%, al menos alrededor de 167%, al menos alrededor de 168%, al menos alrededor de 169%, al menos alrededor de 170%, al menos alrededor de 171%, al menos alrededor de 172%, al menos alrededor de 173%, al menos alrededor de 174%, al menos alrededor de 175%, al menos alrededor de 176%, al menos alrededor de 177%, al menos alrededor de 178%, al menos alrededor de 179%, al menos alrededor de 180%, al menos alrededor de 181%, al menos alrededor de 182%, al menos alrededor de 183%, al menos alrededor de 184%, al menos alrededor de 185%, al menos alrededor de 186%, al menos alrededor de 187%, al menos alrededor de 188%, al menos alrededor de 189%, al menos alrededor de 190%, al menos alrededor de 191%, al menos alrededor de 192%, al menos alrededor de 193%, al menos alrededor de 194%, al menos alrededor de 195%, al menos alrededor de 196%, al menos alrededor de 197%, al menos alrededor de 198%, al menos alrededor de 199%, al menos alrededor de 200%, al menos alrededor de 201%, al menos alrededor de 202%, al menos alrededor de 203%, al menos alrededor de 204%, al menos alrededor de 205%, al menos alrededor de 206%, al menos alrededor de 207%, al menos alrededor de 208%, al menos alrededor de 209%, al menos alrededor de 210%, al menos alrededor de 211%, al menos alrededor de 212%, al menos alrededor de 213%, al menos alrededor de 214%, al menos alrededor de 215%, al menos alrededor de 216%, al menos alrededor de 217%, al menos alrededor de 218%, al menos alrededor de 219%, al menos alrededor de 220%, al menos alrededor de 221%, al menos alrededor de 222%, al menos alrededor de 223%, al menos alrededor de 224%, al menos alrededor de 225%, al menos alrededor de 226%, al menos alrededor de 227%, al menos alrededor de 228%, al menos alrededor de 229%, al menos alrededor de 230%, al menos alrededor de 231%, al menos alrededor de 232%, al menos alrededor de 233%, al menos alrededor de 234%, al menos alrededor de 235%, al menos alrededor de 236%, al menos alrededor de 237%, al menos alrededor de 238%, al menos alrededor de 239%, al menos alrededor de 240%, al menos alrededor de 241%, al menos alrededor de 242%, al menos alrededor de 243%, al menos alrededor de 244%, al menos alrededor de 245%, al menos alrededor de 246%, al menos alrededor de 247%, al menos alrededor de 248%, al menos alrededor de 249%, al menos alrededor de 250%, al menos alrededor de 251%, al menos alrededor de 252%, al menos alrededor de 253%, al menos alrededor de 254%, al menos alrededor de 255%, al menos alrededor de 256%, al menos alrededor de 257%, al menos alrededor de 258%, al menos alrededor de 259%, al menos alrededor de 260%, al menos alrededor de 261%, al menos alrededor de 262%, al menos alrededor de 263%, al menos alrededor de 264%, al menos alrededor de 265%, al menos alrededor de 266%, al menos alrededor de 267%, al menos alrededor de 268%, al menos alrededor de 269%, al menos alrededor de 270%, al menos alrededor de 271%, al menos alrededor de 272%, al menos alrededor de 273%, al menos alrededor de 274%, al menos alrededor de 275%, al menos alrededor de 276%, al menos alrededor de 277%, al menos alrededor de 278%, al menos alrededor de 279%, o al menos alrededor de 280%, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios y cualquier % del peso corporal ideal descrito en la presente. En una realización, el paciente tiene un % del peso corporal ideal (IBW) de al menos alrededor de 250%.

50 En algunas realizaciones, el paciente tratado según la presente divulgación se puede describir alternativamente por tener una talla de cintura o circunferencia de cintura mayor de alrededor de 109,22 cm (43 pulgadas), mayor de alrededor de 111,76 cm (44 pulgadas), mayor de alrededor de 114,3 cm (45 pulgadas), mayor de alrededor de 116,84 cm (46 pulgadas), mayor de alrededor de 119,38 cm (47 pulgadas), mayor de alrededor de 121,92 cm (48 pulgadas), mayor de alrededor de 124,46 cm (49 pulgadas), mayor de alrededor de 127 cm (50 pulgadas), mayor de alrededor de 129,54 cm (51 pulgadas), mayor de alrededor de 132,08 cm (52 pulgadas), mayor de alrededor de 134,62 cm (53 pulgadas), mayor de alrededor de 137,16 cm (54 pulgadas), mayor de alrededor de 139,7 cm (55 pulgadas), mayor de alrededor de 142,24 cm (56 pulgadas), mayor de alrededor de 144,78 cm (57 pulgadas), mayor de alrededor de 147,32 cm (58 pulgadas), mayor de alrededor de 149,86 cm (59 pulgadas), mayor de alrededor de 152,4 cm (60 pulgadas), mayor de alrededor de 154,94 cm (61 pulgadas), mayor de alrededor de 157,48 cm (62 pulgadas), mayor de alrededor de 160,02 cm (63 pulgadas), mayor de alrededor de 162,56 cm (64 pulgadas), mayor de alrededor de 165,1 cm (65 pulgadas), incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios y cualquier talla o circunferencia de cintura descrita en la presente. En otra realización, el paciente tiene una talla de cintura o circunferencia de cintura mayor de alrededor de 121,92 cm (48 pulgadas).

65

En algunas realizaciones, el paciente tratado según los métodos de la presente divulgación se puede describir alternativamente por tener un % de grasa corporal mayor de alrededor de 41%, mayor de alrededor de 42%, mayor de alrededor de 43%, mayor de alrededor de 44%, mayor de alrededor de 45%, mayor de alrededor de 46%, mayor de alrededor de 47%, mayor de alrededor de 48%, mayor de alrededor de 49% o mayor de alrededor de 50%, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios y cualquier % de grasa corporal descrito en la presente. En una realización, el paciente tiene un % de grasa corporal de al menos alrededor de 50%. En algunas realizaciones, los métodos para calcular el % de grasa corporal pueden incluir, pero no se limitan a, grasa corporal total expresada como un porcentaje del peso corporal total. Se pueden usar otros estándares para la obesidad. Por ejemplo, the American Council on Exercise sugiere que un porcentaje de grasa corporal "promedio" para las mujeres es de alrededor de 25-31% y, para los hombres, alrededor de 18-24%, y, para mujeres obesas, alrededor de 32% y superior y, hombres obesos, alrededor de 25% y superior.

En otras realizaciones, el paciente se puede describir alternativamente por tener un % de grasa corporal androide mayor de alrededor de 41%, mayor de alrededor de 42%, mayor de alrededor de 43%, mayor de alrededor de 44%, mayor de alrededor de 45%, mayor de alrededor de 46%, mayor de alrededor de 47%, mayor de alrededor de 48%, mayor de alrededor de 49%, mayor de alrededor de 50%, mayor de alrededor de 51%, mayor de alrededor de 52%, mayor de alrededor de 53%, mayor de alrededor de 54%, mayor de alrededor de 55%, mayor de alrededor de 56%, mayor de alrededor de 57%, mayor de alrededor de 58%, mayor de alrededor de 59%, mayor de alrededor de 60%, mayor de alrededor de 61%, mayor de alrededor de 62%, mayor de alrededor de 63%, mayor de alrededor de 64%, mayor de alrededor de 65%, mayor de alrededor de 66%, mayor de alrededor de 67%, mayor de alrededor de 68%, mayor de alrededor de 69%, mayor de alrededor de 70%, mayor de alrededor de 71%, mayor de alrededor de 72%, mayor de alrededor de 73%, mayor de alrededor de 74%, mayor de alrededor de 75%, mayor de alrededor de 76%, mayor de alrededor de 77%, mayor de alrededor de 78%, mayor de alrededor de 79%, o mayor de alrededor de 80%, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios y cualquier % de grasa corporal androide descrito en la presente. En una realización, un paciente que tiene un % de grasa corporal androide mayor de alrededor de 50% se puede considerar obeso.

En otras realizaciones, el paciente se puede describir alternativamente por tener un % de grasa corporal androide de al menos alrededor de 41%, al menos alrededor de 42%, al menos alrededor de 43%, al menos alrededor de 44%, al menos alrededor de 45%, al menos alrededor de 46%, al menos alrededor de 47%, al menos alrededor de 48%, al menos alrededor de 49%, al menos alrededor de 50%, al menos alrededor de 51%, al menos alrededor de 52%, al menos alrededor de 53%, al menos alrededor de 54%, al menos alrededor de 55%, al menos alrededor de 56%, al menos alrededor de 57%, al menos alrededor de 58%, al menos alrededor de 59%, al menos alrededor de 60%, al menos alrededor de 61%, al menos alrededor de 62%, al menos alrededor de 63%, al menos alrededor de 64%, al menos alrededor de 65%, al menos alrededor de 66%, al menos alrededor de 67%, al menos alrededor de 68%, al menos alrededor de 69%, al menos alrededor de 70%, al menos alrededor de 71%, al menos alrededor de 72%, al menos alrededor de 73%, al menos alrededor de 74%, al menos alrededor de 75%, al menos alrededor de 76%, al menos alrededor de 77%, al menos alrededor de 78%, al menos alrededor de 79%, o al menos alrededor de 80%, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios y los % de grasa corporal androide descritos en la presente.

40 En una realización, el paciente tiene un % de grasa corporal androide de al menos alrededor de 50%.

En otras realizaciones, el paciente se puede describir alternativamente por tener un % de grasa corporal ginoide mayor de alrededor de 41%, mayor de alrededor de 42%, mayor de alrededor de 43%, mayor de alrededor de 44%, mayor de alrededor de 45%, mayor de alrededor de 46%, mayor de alrededor de 47%, mayor de alrededor de 48%, mayor de alrededor de 49%, mayor de alrededor de 50%, mayor de alrededor de 51%, mayor de alrededor de 52%, mayor de alrededor de 53%, mayor de alrededor de 54%, mayor de alrededor de 55%, mayor de alrededor de 56%, mayor de alrededor de 57%, mayor de alrededor de 58%, mayor de alrededor de 59%, mayor de alrededor de 60%, mayor de alrededor de 61%, mayor de alrededor de 62%, mayor de alrededor de 63%, mayor de alrededor de 64%, mayor de alrededor de 65%, mayor de alrededor de 66%, mayor de alrededor de 67%, mayor de alrededor de 68%, mayor de alrededor de 69%, mayor de alrededor de 70%, mayor de alrededor de 71%, mayor de alrededor de 72%, mayor de alrededor de 73%, mayor de alrededor de 74%, mayor de alrededor de 75%, mayor de alrededor de 76%, mayor de alrededor de 77%, mayor de alrededor de 78%, mayor de alrededor de 79%, o mayor de alrededor de 80%, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios y cualquier % de grasa corporal ginoide descrito en la presente. En una realización, un paciente que tiene un % de grasa corporal ginoide mayor de alrededor de 50% se puede considerar obeso.

En otras realizaciones, el paciente se puede describir alternativamente por tener un contenido de grasa corporal total mayor de alrededor de 41 kg, mayor de alrededor de 42 kg, mayor de alrededor de 43 kg, mayor de alrededor de 44 kg, mayor de alrededor de 45 kg, mayor de alrededor de 46 kg, mayor de alrededor de 47 kg, mayor de alrededor de 48 kg, mayor de alrededor de 49 kg, mayor de alrededor de 50 kg, mayor de alrededor de 51 kg, mayor de alrededor de 52 kg, mayor de alrededor de 53 kg, mayor de alrededor de 54 kg, mayor de alrededor de 55 kg, mayor de alrededor de 56 kg, mayor de alrededor de 57 kg, mayor de alrededor de 58 kg, mayor de alrededor de 59 kg, mayor de alrededor de 60 kg, mayor de alrededor de 61 kg, mayor de alrededor de 62 kg, mayor de alrededor de 63 kg, mayor de alrededor de 64 kg, mayor de alrededor de 65 kg, mayor de alrededor de 66 kg, mayor de alrededor de 67 kg, mayor de alrededor de 68 kg, mayor de alrededor de 69 kg, mayor de alrededor de 70 kg, mayor de alrededor de 71 kg, mayor de alrededor de 72 kg, mayor de alrededor de 73 kg, mayor de alrededor de 74 kg, mayor de alrededor de 75 kg, mayor de alrededor

de 76 kg, mayor de alrededor de 77 kg, mayor de alrededor de 78 kg, mayor de alrededor de 79 kg, mayor de alrededor de 80 kg, mayor de alrededor de 81 kg, mayor de alrededor de 82 kg, mayor de alrededor de 83 kg, mayor de alrededor de 84 kg, mayor de alrededor de 85 kg, mayor de alrededor de 86 kg, mayor de alrededor de 87 kg, mayor de alrededor de 88 kg, mayor de alrededor de 89 kg, mayor de alrededor de 90 kg, mayor de alrededor de 91 kg, mayor de alrededor de 92 kg, mayor de alrededor de 93 kg, mayor de alrededor de 94 kg, mayor de alrededor de 95 kg, mayor de alrededor de 96 kg, mayor de alrededor de 97 kg, mayor de alrededor de 98 kg, mayor de alrededor de 99 kg, mayor de alrededor de 100 kg, al menos 101 kg, al menos 102 kg, al menos 103 kg, al menos 104 kg, al menos 105 kg, al menos 106 kg, al menos 107 kg, al menos 108 kg, al menos 109 kg, o al menos 110 kg, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios y cualquier grasa corporal total descrita en la presente. En una realización, un paciente que tiene una grasa corporal total mayor de alrededor de 50 kg se puede considerar obeso.

En otras realizaciones, el estado de obesidad de pacientes tratados con los métodos de la presente divulgación se puede medir por una relación de cintura a cadera. En otras realizaciones, el estado de obesidad de los pacientes se puede medir por el espesor de los pliegues cutáneos. En otras realizaciones, el estado de obesidad de los pacientes se puede medir por impedancia bioeléctrica. En otras realizaciones, el estado de obesidad de los pacientes se puede medir por pesada subacuática o densitometría. En otras realizaciones, el estado de obesidad de los pacientes se puede medir por plethysmografía de desplazamiento de aire. En otras realizaciones, el estado de obesidad de los pacientes se puede medir por un método de dilución o hidrometría. En otras realizaciones, el estado de obesidad de los pacientes se puede medir por absorciometría de rayos X de doble energía. En otras realizaciones, el estado de obesidad de los pacientes se puede medir por tomografía digital y obtención de imágenes por resonancia magnética. En algunas realizaciones, el estado de obesidad se puede definir al, pero no se limita a, adoptar los estándares clínicos, los estándares convencionales y/o los estándares publicados por la Organización Mundial de la Salud y el Center of Disease Control cuando se usan los métodos descritos en la presente. Por ejemplo, la OMS define a una persona obesa como una persona con un BMI de 30 o más, una persona con sobrepeso es una con un BMI igual a o mayor de 25 (hasta menos de 30). De forma similar, el CDC define el normal como un BMI de 18,5 a menos de 25, de 25,0 a menos de 30 como sobrepeso y 30,0 o superior como obesidad. El CDC subdivide además la obesidad en 3 clases: Clase 1, un BMI de 30 a menos de 35; Clase 2, un BMI de 35 a menos de 40; y Clase 3, como un BMI de 40 o superior. El CDC a veces se refiere a la obesidad de Clase 3 como obesidad "extrema" o "importante".

Según se usa en la presente, el término "alrededor de" se refiere a una cantidad algo mayor o menor que el valor del parámetro indicado, por ejemplo más o menos de cinco a diez por ciento del objeto que "alrededor de" modifica, o según un experto en la especialidad identificará a partir del contexto (p. ej., aproximadamente 50% del intervalo entre valores). El término "alrededor de" también incluye el valor mencionado. Por ejemplo, un BMI de alrededor de 40 incluye 40, así como valores algo por debajo o por encima de 40.

En algunas realizaciones, el paciente tratado mediante los métodos de la presente divulgación se puede caracterizar por dos o más de las características fisiológicas descritas en la presente. Por ejemplo, el paciente puede tener un BMI de al menos alrededor de 35 y puede tener un % de IBW de al menos 150%. En algunas realizaciones, el paciente puede tener un BMI de al menos alrededor de 35 y puede tener una talla de cintura mayor de alrededor de 106,68 cm (42 pulgadas). En algunas realizaciones, el paciente puede tener un BMI de al menos alrededor de 35 y puede tener un % de grasa corporal mayor de alrededor de 40%. En algunas realizaciones, el paciente puede tener un BMI de al menos alrededor de 35 y puede tener un % de grasa corporal androide mayor de alrededor de 40%. En algunas realizaciones, el paciente puede tener un BMI de al menos alrededor de 35 y puede tener un % de grasa corporal ginoide mayor de alrededor de 40%. En algunas realizaciones, el paciente puede tener un BMI de al menos alrededor de 35 y puede tener una grasa corporal total mayor de alrededor de 40 kg. En varias otras realizaciones, el paciente puede tener cualquier combinación de dos o más de cualesquiera de los parámetros fisiológicos específicos descritos en la presente.

En algunas realizaciones, el paciente puede tener tres o más de los parámetros fisiológicos descritos en la presente, por ejemplo un BMI de al menos alrededor de 35, un % de IBW de al menos 150% y una talla de cintura mayor de alrededor de 106,68 cm (42 pulgadas). En algunas realizaciones, el paciente puede tener un BMI de al menos alrededor de 35, un % de IBW de al menos 150% y un % de grasa corporal mayor de alrededor de 40%. En algunas realizaciones, el paciente puede tener un BMI de al menos alrededor de 35, un % de IBW de al menos 150% y un % de grasa corporal androide mayor de alrededor de 40%. En algunas realizaciones, el paciente puede tener un BMI de al menos alrededor de 35, un % de IBW de al menos 150% y un % de grasa corporal ginoide mayor de alrededor de 40%. En algunas realizaciones, el paciente puede tener un BMI de al menos alrededor de 35, un % de IBW de al menos 150% y una grasa corporal total mayor de alrededor de 40 kg. En varias otras realizaciones, el paciente puede tener cualquier combinación de tres o más de cualesquiera de los parámetros fisiológicos específicos descritos en la presente.

En algunas realizaciones, el paciente puede tener cuatro o más de los parámetros fisiológicos descritos en la presente, por ejemplo el paciente puede tener un BMI de al menos alrededor de 35, un % de IBW de al menos 150%, una talla de cintura mayor de alrededor de 106,68 cm (42 pulgadas) y un % de grasa corporal mayor de alrededor de 40%. En algunas realizaciones, el paciente puede tener un BMI de al menos alrededor de 35, un % de IBW de al menos 150%, una talla de cintura mayor de alrededor de 106,68 cm (42 pulgadas) y un % de grasa corporal androide mayor de alrededor de 40%. En algunas realizaciones, el paciente puede tener un BMI de al menos alrededor de 35, un % de IBW de al menos 150%, una talla de cintura mayor de alrededor de 106,68 cm (42 pulgadas) y un % de grasa corporal ginoide mayor de alrededor de 40%. En algunas realizaciones, el paciente puede tener un BMI de al menos alrededor de 35, un % de IBW de al menos 150%, una talla de cintura mayor de alrededor de 106,68 cm (42 pulgadas) y una grasa corporal total mayor de alrededor de 40 kg. En varias otras realizaciones, el paciente puede tener cualquier combinación de cuatro o más de cualesquiera de los parámetros fisiológicos específicos descritos en la presente.

IBW de al menos 150%, una talla de cintura mayor de alrededor de 106,68 cm (42 pulgadas) y un % de grasa corporal ginoide mayor de alrededor de 40%. En algunas realizaciones, el paciente puede tener un BMI de al menos alrededor de 35, un % de IBW de al menos 150%, una talla de cintura mayor de alrededor de 106,68 cm (42 pulgadas) y una grasa corporal total mayor de alrededor de 43 kg. En algunas realizaciones, el paciente puede tener un BMI de al 5 menos alrededor de 35, un % de IBW de al menos 150%, una talla de cintura mayor de alrededor de 106,68 cm (42 pulgadas), un % de grasa corporal mayor de alrededor de 40% y un % de grasa corporal androide mayor de alrededor de 40%. En algunas realizaciones, el paciente puede tener un BMI de al menos alrededor de 35, un % de IBW de al menos 150%, una talla de cintura mayor de alrededor de 106,68 cm (42 pulgadas), un % de grasa corporal mayor de 10 40% y un % de grasa corporal ginoide mayor de alrededor de 40%. En algunas realizaciones, el paciente puede tener un BMI de al menos alrededor de 35, un % de IBW de al menos 150%, una talla de cintura mayor de alrededor de 106,68 cm (42 pulgadas), un % de grasa corporal mayor de alrededor de 40% y grasa corporal total mayor de alrededor de 40 kg. En algunas realizaciones, el paciente puede tener un BMI de al menos alrededor de 35, un % de IBW de al menos 150%, una talla de cintura mayor de alrededor de 106,68 cm (42 pulgadas), un % de grasa corporal mayor de 15 40%, un % de grasa corporal androide mayor de alrededor de 40%, un % de grasa corporal ginoide mayor de alrededor de 40% y una grasa corporal total mayor de alrededor de 40 kg. En una realización, el paciente que tiene un BMI de al menos alrededor de 35, en % de IBW de al menos 150%, una talla de cintura mayor de alrededor de 106,68 cm (42 pulgadas) y un % de grasa corporal mayor de alrededor de 40%, un % de grasa corporal androide mayor de alrededor de 40%, un % de grasa corporal ginoide mayor de alrededor de 40% y una grasa corporal total mayor de alrededor de 40 kg. En varias otras realizaciones, el paciente puede tener cualquier 20 combinación de cualesquiera o todos los parámetros fisiológicos específicos descritos en la presente. En otras realizaciones más, el paciente puede tener un $t_{1/2}$ de vortioxetina máximo de alrededor de 171 horas.

En algunas realizaciones, el paciente puede tener una talla de cintura mayor de alrededor de 106,68 cm (42 pulgadas), un % de grasa corporal mayor de alrededor de 40% y un % de grasa corporal androide mayor de alrededor de 40%. 25 En algunas realizaciones, el paciente puede tener una talla de cintura mayor de alrededor de 106,68 cm (42 pulgadas), un % de grasa corporal mayor de alrededor de 40% y un % de grasa corporal ginoide mayor de alrededor de 40%. En algunas realizaciones, el paciente puede tener una talla de cintura mayor de alrededor de 106,68 cm (42 pulgadas), un % de grasa corporal mayor de alrededor de 40% y una grasa corporal total mayor de alrededor de 40 kg.

30 En algunas realizaciones, el paciente puede tener un % de grasa corporal mayor de alrededor de 40%, un % de grasa corporal androide mayor de alrededor de 40%, y un % de grasa corporal ginoide mayor de alrededor de 40%. En algunas realizaciones, el paciente puede tener un % de grasa corporal mayor de alrededor de 40%, un % de grasa corporal androide mayor de alrededor de 40% y una grasa corporal total mayor de alrededor de 40 kg. En algunas realizaciones, el paciente puede tener un % de grasa corporal mayor de alrededor de 40%, un % de grasa corporal 35 ginoide mayor de alrededor de 40% y una grasa corporal total mayor de alrededor de 40 kg. En algunas realizaciones, un % de grasa corporal androide mayor de alrededor de 40% y un % de grasa corporal ginoide mayor de alrededor de 40% y una grasa corporal total mayor de alrededor de 43 kg. En algunas realizaciones, el paciente puede tener cualesquiera combinaciones de características de obesidad descritas en la presente.

40 En algunas realizaciones, los pacientes con al menos una de las características de obesidad descritas en la presente pueden ser un metabolizador de CYP2D6 intermedio. En otras realizaciones, los pacientes con al menos una de las características de obesidad descritas en la presente pueden ser un metabolizador de CYP2D6 pobre. En algunas realizaciones, los pacientes con al menos una de las características de obesidad descritas en la presente pueden ser un metabolizador de CYP2D6 intensivo.

45 Alternativamente, en algunas realizaciones, el genotipo de CYP2D6 se puede probar usando análisis de variantes dirigido. En algunas realizaciones, el genotipo de CYP2D6 se puede probar al usar análisis de secuencia de exones seleccionados.

50 La presente divulgación también proporciona métodos para cambiar a los pacientes a una monoamina oxidasa (MAOI) destinada a tratar trastornos psiquiátricos. En algunas realizaciones, el paciente descrito en la presente tiene al menos una de las características fisiológicas que se describen en la presente.

55 En algunas realizaciones, el período de "reposo" o demora en la administración del MAOI después del cese del tratamiento con vortioxetina al paciente puede ser mayor de alrededor de 25 días, mayor de alrededor de 26 días, mayor de alrededor de 27 días, mayor de alrededor de 28 días, mayor de alrededor de 29 días, mayor de alrededor de 30 días, mayor de alrededor de 31 días, mayor de alrededor de 32 días, mayor de alrededor de 33 días, mayor de alrededor de 34 días, mayor de alrededor de 35 días, mayor de alrededor de 36 días, mayor de alrededor de 37 días, mayor de alrededor de 38 días, mayor de alrededor de 39 días, mayor de alrededor de 40 días, mayor de alrededor de 41 días, mayor de alrededor de 42 días, mayor de alrededor de 43 días, mayor de alrededor de 44 días, mayor de alrededor de 45 días, mayor de alrededor de 46 días, mayor de alrededor de 47 días, mayor de alrededor de 48 días, mayor de alrededor de 49 días, mayor de alrededor de 50 días, mayor de alrededor de 51 días, mayor de alrededor de 52 días, mayor de alrededor de 53 días, mayor de alrededor de 54 días, mayor de alrededor de 55 días, mayor de alrededor de 56 días, mayor de alrededor de 57 días, mayor de alrededor de 58 días, mayor de alrededor de 59 días, mayor de alrededor de 60 días, mayor de alrededor de 61 días, mayor de alrededor de 62 días, mayor de alrededor de 63 días, mayor de alrededor de 64 días, mayor de alrededor de 65 días, mayor de alrededor de 66 días, mayor de 60

alrededor de 67 días, mayor de alrededor de 68 días, mayor de alrededor de 69 días, mayor de alrededor de 70 días, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios. En algunas realizaciones, la demora de la administración del MAOI después del cese de la vortioxetina puede ser durante al menos 4 semanas, al menos 5 semanas, al menos 6 semanas, al menos 8 semanas, al menos 9 semanas, al menos 10 semanas, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios. En una realización, la demora de la administración del MAOI después del cese de la vortioxetina es durante al menos 4 semanas.

La presente divulgación también proporciona métodos para realizar la transición de un paciente obeso (por ejemplo según se define por uno o más de los parámetros fisiológicos descritos en la presente) que se trate con vortioxetina a un tratamiento con un MAOI destinado a tratar trastornos psiquiátricos. En algunas realizaciones, los métodos comprenden (a) detener la administración de vortioxetina y (b) demorar la administración del MAOI después de la etapa (a) durante un tiempo o período de reposo según se describe en la presente. En algunas realizaciones, el paciente descrito en la presente tiene al menos una de las características fisiológicas que se describen en la presente.

La presente divulgación también proporciona métodos para cambiar a los pacientes a un inhibidor de monoamina oxidasa (MAOI) destinado a tratar trastornos psiquiátricos. En algunas realizaciones, los métodos contienen (a) detener la administración de vortioxetina y (b) demorar la administración del MAOI después de la etapa (a). En algunas realizaciones, el paciente descrito en la presente tiene al menos una de las siete características fisiológicas que se describen anteriormente.

En algunas realizaciones, la demora en la etapa (b) puede ser al menos alrededor de 25 días, al menos alrededor de 26 días, al menos alrededor de 27 días, al menos alrededor de 28 días, al menos alrededor de 29 días, al menos alrededor de 30 días, al menos alrededor de 31 días, al menos alrededor de 32 días, al menos alrededor de 33 días, al menos alrededor de 34 días, al menos alrededor de 35 días, al menos alrededor de 36 días, al menos alrededor de 37 días, al menos alrededor de 38 días, al menos alrededor de 39 días, al menos alrededor de 40 días, al menos alrededor de 41 días, al menos alrededor de 42 días, al menos alrededor de 43 días, al menos alrededor de 44 días, al menos alrededor de 45 días, al menos alrededor de 46 días, al menos alrededor de 47 días, al menos alrededor de 48 días, al menos alrededor de 49 días, al menos alrededor de 50 días, al menos alrededor de 51 días, al menos alrededor de 52 días, al menos alrededor de 53 días, al menos alrededor de 54 días, al menos alrededor de 55 días, al menos alrededor de 56 días, al menos alrededor de 57 días, al menos alrededor de 58 días, al menos alrededor de 59 días, o al menos alrededor de 60 días, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios.

En algunas realizaciones, el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina en pacientes tratados mediante los métodos de la presente divulgación puede variar de alrededor de 80 a 170 horas, incluyendo alrededor de 80 horas, alrededor de 85 horas, alrededor de 90 horas, alrededor de 95 horas, alrededor de 100 horas, alrededor de 105 horas, alrededor de 110 horas, alrededor de 115 horas, alrededor de 120 horas, alrededor de 125 horas, alrededor de 130 horas, alrededor de 135 horas, alrededor de 140 horas, alrededor de 145 horas, alrededor de 150 horas, alrededor de 155 horas, alrededor de 160 horas, alrededor de 165 horas, o alrededor de 170 horas, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios. En realizaciones particulares, los pacientes con una semivida de vortioxetina mayor de alrededor de 110 horas requieren una demora antes de administrar un MAOI de al menos alrededor de 5 semanas.

En diversas realizaciones, un período de reposo adecuado para pacientes según los métodos divulgados en la presente se puede determinar al multiplicar el $t_{1/2}$ del paciente por 7,5. El $t_{1/2}$ se puede determinar usando métodos conocidos en la especialidad a partir del paciente particular. Alternativamente, el $t_{1/2}$ se puede estimar según se describe en la presente, por ejemplo al establecer el $t_{1/2}$ promedio o máximo para pacientes que tienen las características fisiológicas descritas en la presente y usar el $t_{1/2}$ promedio o máximo como una estimación del $t_{1/2}$ para pacientes con características fisiológicas similares (p. ej., pacientes obesos según se describen en la presente). Alternativamente, el $t_{1/2}$ estimado se puede calcular basándose en parámetros fisiológicos específicos como los descritos en la presente.

Los pacientes que requieren un período de reposo modificado para realizar la transición de vortioxetina a MAOI tienen una o más de las características fisiológicas descritas en la presente. Por ejemplo, en una realización, el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina es al menos alrededor de 79 horas en pacientes que tienen un BMI al menos alrededor de 35. En algunas realizaciones, el $t_{1/2}$ promedio es al menos alrededor de 88 horas para pacientes que tienen un BMI de al menos alrededor de 40. En algunas realizaciones, el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina puede ser al menos alrededor de 80 a 90 horas (p. ej., alrededor de 80, alrededor de 85, o alrededor de 90 horas, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios) en pacientes que tienen un BMI al menos alrededor de 50. En una realización, el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina es al menos alrededor de 89,5 horas en pacientes que tienen un BMI al menos alrededor de 50.

En algunas realizaciones, el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina puede ser al menos alrededor de 80 a 92 horas (p. ej., alrededor de 80, alrededor de 81, alrededor de 82, alrededor de 83, alrededor de 84, alrededor de 85, alrededor de 86, alrededor de 87, alrededor de 88, alrededor de 89, alrededor de 90, alrededor de 91 o alrededor de 92 horas, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios) en pacientes que tienen un % de IBW de al menos alrededor de 250%. En una realización, el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina es al menos alrededor de 90 horas en pacientes que tienen un % de IBW de al menos alrededor de 250%.

En algunas realizaciones, el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina puede ser al menos alrededor de 77 a 84 horas (p. ej., alrededor de 77, alrededor de 78, alrededor de 79, alrededor de 80, alrededor de 81, alrededor de 82, alrededor de 83, o alrededor de 84, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios) en pacientes que tienen una talla de cintura mayor de alrededor de 106,68 cm (42 pulgadas). En una realización, el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina es al menos alrededor de 79 horas en pacientes que tienen una talla de cintura mayor de alrededor de 106,68 cm (42 pulgadas). En algunas realizaciones, el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina puede ser al menos alrededor de 84 a 94 horas (p. ej., alrededor de 84, alrededor de 85, alrededor de 86, alrededor de 87, alrededor de 88, alrededor de 89, alrededor de 90, alrededor de 91, alrededor de 92, alrededor de 93, o alrededor de 94 horas, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios) en pacientes que tienen una talla de cintura mayor de alrededor de 121,92 cm (48 pulgadas). En una realización, el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina es al menos alrededor de 90 horas en pacientes que tienen una talla de cintura mayor de alrededor de 121,92 cm (48 pulgadas).

En algunas realizaciones, el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina puede ser al menos alrededor de 77 a 82 horas (p. ej., alrededor de 77, alrededor de 78, alrededor de 79, alrededor de 80, alrededor de 81, o alrededor de 82 horas, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios) en pacientes que tienen un % de grasa corporal mayor de alrededor de 40%. En una realización, el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina es al menos alrededor de 79 horas en pacientes que tienen un % de grasa corporal mayor de alrededor de 40%. En una realización, el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina es al menos alrededor de 77 horas en pacientes que tienen % grasa corporal mayor de alrededor de 50%.

En algunas realizaciones, el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina puede ser al menos alrededor de 77 a 84 horas (p. ej., alrededor de 77, alrededor de 78, alrededor de 79, alrededor de 80, alrededor de 81, alrededor de 82, alrededor de 83, o alrededor de 84 horas, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios) en pacientes que tienen una grasa corporal androide mayor de alrededor de 50%. En una realización, el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina es al menos alrededor de 79 horas en pacientes que tienen una grasa corporal androide mayor de alrededor de 50%.

En algunas realizaciones, el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina puede ser al menos alrededor de 77 a 84 horas (p. ej., alrededor de 77, alrededor de 78, alrededor de 79, alrededor de 80, alrededor de 81, alrededor de 82, alrededor de 83, o alrededor de 84 horas, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios) en pacientes que tienen una grasa corporal ginoide mayor de alrededor de 50%. En una realización, el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina es al menos alrededor de 79 horas en pacientes que tienen una grasa corporal ginoide mayor de alrededor de 50%.

En algunas realizaciones, el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina puede ser al menos alrededor de 77 a 85 horas (p. ej., alrededor de 77, alrededor de 78, alrededor de 79, alrededor de 80, alrededor de 81, alrededor de 82, alrededor de 83, alrededor de 84, o alrededor de 85 horas, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios) en pacientes que tienen una grasa corporal total mayor de alrededor de 40 kg. En una realización, el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina es al menos alrededor de 79 horas en pacientes obesos que tienen una grasa corporal total mayor de alrededor de 40 kg. En algunas realizaciones, el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina puede ser al menos alrededor de 86 a 96 horas (p. ej., alrededor de 86, alrededor de 87, alrededor de 88, alrededor de 89, alrededor de 90, alrededor de 91, alrededor de 92, alrededor de 93, alrededor de 94, alrededor de 95, o alrededor de 96 horas, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios) en pacientes que tienen una grasa corporal total mayor de alrededor de 50 kg. En una realización, el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina es al menos alrededor de 94 horas en pacientes obesos que tienen una grasa corporal total mayor de alrededor de 50 kg. En algunas realizaciones, el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina puede ser al menos alrededor de 164 a 174 horas (p. ej., alrededor de 164, alrededor de 165, alrededor de 166, alrededor de 167, alrededor de 168, alrededor de 169, alrededor de 170, alrededor de 171, alrededor de 172, alrededor de 173, o alrededor de 174 horas, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios) en pacientes obesos según se describe en la presente que también son metabolizadores de CYP2D6 intermedios. En una realización, el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina es al menos alrededor de 171 horas en metabolizadores de CYP2D6 intermedios obesos.

En algunas realizaciones, un período de reposo de al menos 7,5 veces el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina en pacientes como los descritos en la presente que tienen un BMI al menos alrededor de 35 puede ser mayor de alrededor de 4 a 5 semanas, incluyendo alrededor de 4, o alrededor de 5 semanas, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios. En una realización, 7,5 veces el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina es al menos alrededor de 4 semanas en pacientes que tienen un BMI al menos alrededor de 35. En una realización, 7,5 veces el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina es al menos alrededor de 4 semanas en pacientes que tienen BMI al menos alrededor de 50. En algunas realizaciones, 7,5 veces el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina puede ser alrededor de 4 semanas en pacientes que tienen % de IBW de al menos alrededor de 150%. En algunas realizaciones, 7,5 veces el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina puede ser alrededor de 5 semanas en pacientes que tienen un % de IBW de al menos alrededor de 250%. En una realización, 7,5 veces el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina es al menos alrededor de 4 semanas en pacientes que tienen % de IBW de al menos alrededor de 250%.

En algunas realizaciones, 7,5 veces el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina en pacientes como los descritos en la presente puede ser alrededor de 5 semanas en pacientes que tienen una talla de cintura mayor de alrededor de 106,68 cm (42 pulgadas). En algunas realizaciones, 7,5 veces el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina puede ser alrededor de 6 semanas en pacientes que tienen una talla de cintura mayor de alrededor de 121,92 cm (48 pulgadas). En una realización, 7,5 veces el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina es al menos alrededor de 4 semanas en pacientes que tienen una talla de cintura

mayor de alrededor de 121,92 cm (48 pulgadas). En algunas realizaciones, 7,5 veces el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina puede ser alrededor de 5 semanas en pacientes que tienen un % de grasa corporal mayor de alrededor de 40%. En algunas realizaciones, 7,5 veces el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina puede ser alrededor de 5 semanas en pacientes que tienen un % de grasa corporal mayor de alrededor de 50%.

En algunas realizaciones, 7,5 veces el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina puede ser alrededor de 5 semanas en pacientes que tienen una grasa corporal androide mayor de alrededor de 40. En algunas realizaciones, 7,5 veces el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina puede ser alrededor de 5 semanas en pacientes que tienen una grasa corporal androide mayor de alrededor de 50%. En algunas realizaciones, 7,5 veces el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina puede ser 5 semanas en pacientes que tienen una grasa corporal ginoide mayor de alrededor de 40%. En algunas realizaciones, 7,5 veces el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina puede ser alrededor de 5 semanas en pacientes que tienen una grasa corporal ginoide mayor de alrededor de 50%.

En algunas realizaciones, 7,5 veces el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina puede ser alrededor de 5 semanas en pacientes que tienen una grasa corporal total mayor de alrededor de 40 kg. En algunas realizaciones, 7,5 veces el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina puede ser mayor de alrededor de 4 a 6 semanas en pacientes que tienen una grasa corporal total mayor de alrededor de 50 kg. En una realización, 7,5 veces el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina es al menos alrededor de 4 semanas en pacientes que tienen una grasa corporal total mayor de alrededor de 50 kg. En algunas realizaciones, 7,5 veces el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina puede ser al menos alrededor de 6 a 8 semanas (p. ej. alrededor de 6, alrededor de 7 o alrededor de 8 semanas) en metabolizadores de CYP2D6 intermedios obesos. En una realización, 7,5 veces el $t_{1/2}$ promedio de vortioxetina es al menos alrededor de 7 semanas en metabolizadores de CYP2D6 intermedios obesos.

Según se usa en la presente, "normal", "referencia" u otras de sus derivaciones o variaciones se refiere a un estado no obeso en una persona que puede tener al menos una de las siguientes características: BMI menor de alrededor de 35, % de IBW menor de alrededor de 150%, talla de cintura menor de alrededor de 42, % de grasa corporal menor de alrededor de 40%, % de grasa corporal androide menor de alrededor de 40%, % de grasa corporal ginoide menor de alrededor de 40% y grasa corporal total menor de alrededor de 40 kg. A menos que se modifique de otro modo, un "metabolizador normal" también significa un metabolizador de CYP2D6 intensivo.

En algunas realizaciones, la demora en la etapa (b) es durante al menos 7,5 veces el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina en pacientes obesos. En algunas realizaciones, el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina puede ser al menos alrededor de 164 a 174 horas (p. ej., alrededor de 164, alrededor de 165, alrededor de 166, alrededor de 167, alrededor de 168, alrededor de 169, alrededor de 170, alrededor de 171, alrededor de 172, alrededor de 173, o alrededor de 174 horas, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios) en pacientes obesos que tienen un BMI de al menos alrededor de 35. En una realización, el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina es al menos alrededor de 171 horas en pacientes obesos que tienen un BMI de al menos alrededor de 35. En algunas realizaciones, el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina puede ser al menos alrededor de 115 a 125 horas (p. ej., alrededor de 115, alrededor de 116, alrededor de 117, alrededor de 118, alrededor de 119, alrededor de 120, alrededor de 121, alrededor de 122, alrededor de 123, alrededor de 124, o alrededor de 125 horas, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios) en pacientes obesos que tienen un BMI de al menos alrededor de 50. En una realización, el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina es al menos alrededor de 129 horas en pacientes obesos que tienen BMI de al menos alrededor de 50. En algunas realizaciones, el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina puede ser al menos alrededor de 164 a 174 horas (p. ej., alrededor de 164, alrededor de 165, alrededor de 166, alrededor de 167, alrededor de 168, alrededor de 169, alrededor de 170, alrededor de 171, alrededor de 172, alrededor de 173 o alrededor de 174 horas, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios) en pacientes que tienen un BMI de al menos alrededor de 40. En una realización, el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina es al menos alrededor de 171 horas en pacientes que tienen un BMI de al menos alrededor de 40.

En algunas realizaciones, el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina puede ser al menos alrededor de 163 a 173 horas (alrededor de 163, alrededor de 164, alrededor de 165, alrededor de 166, alrededor de 167, alrededor de 168, alrededor de 169, alrededor de 170, alrededor de 171, alrededor de 172 o alrededor de 173 horas, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios) en pacientes obesos que tienen un % de IBW de al menos alrededor de 150%. En una realización, el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina es al menos alrededor de 171 horas en pacientes obesos que tienen un % de IBW de al menos alrededor de 150%. En algunas realizaciones, el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina puede ser al menos alrededor de 115 a 125 horas (p. ej., alrededor de 115, alrededor de 116, alrededor de 117, alrededor de 118, alrededor de 119, alrededor de 120, alrededor de 121, alrededor de 122, alrededor de 123, alrededor de 124, o alrededor de 125 horas, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios) en pacientes obesos que tienen un % de IBW de al menos alrededor de 250%. En una realización, el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina es al menos alrededor de 129 horas en pacientes obesos que tienen un % de IBW de al menos alrededor de 250%. En algunas realizaciones, el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina puede ser al menos alrededor de 162 a 172 horas (p. ej., alrededor de 162, alrededor de 163, alrededor de 164, alrededor de 165, alrededor de 166, alrededor de 167, alrededor de 168, alrededor de 169, alrededor de 170, alrededor de 171, o alrededor de 172 horas, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios) en pacientes obesos que tienen una talla de cintura mayor de alrededor de 106,68 cm (42 pulgadas). En una realización, el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina es al menos alrededor de 171 horas en pacientes obesos que tienen una talla de cintura mayor de alrededor de 106,68 cm (42 pulgadas). En algunas realizaciones, el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina puede ser al menos alrededor de 162 a 172 horas (p. ej., alrededor de 162, alrededor de 163, alrededor de 164, alrededor de 165, alrededor de 166, alrededor de 167, alrededor de 168, alrededor de 169, alrededor de 170, alrededor de 171, o alrededor de 172 horas, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios) en pacientes obesos que tienen una talla de cintura menor de alrededor de 106,68 cm (42 pulgadas).

que tienen un BMI de al menos alrededor de 50. En una realización, 7,5 veces el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina es al menos alrededor de 6 semanas en pacientes que tienen un BMI de al menos alrededor de 50.

En algunas realizaciones, 7,5 veces el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina puede ser al menos alrededor de 6 a 8 semanas en pacientes que tienen un % de IBW de al menos alrededor de 150%. En una realización, 7,5 veces el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina puede ser al menos alrededor de 7 semanas en pacientes obesos que tienen un % de IBW de al menos alrededor de 150%. En algunas realizaciones, 7,5 veces el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina puede ser al menos alrededor de 6 a 8 semanas en pacientes que tienen un % de IBW de al menos alrededor de 250%. En una realización, 7,5 veces el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina es al menos alrededor de 6 semanas en pacientes que tienen un % de IBW de al menos alrededor de 250%.

En algunas realizaciones, 7,5 veces el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina puede ser al menos alrededor de 7 a 11 semanas y todos los intervalos y subintervalos intermedios en pacientes que tienen una talla de cintura mayor de alrededor de 106,68 cm (42 pulgadas). En una realización, 7,5 veces el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina es al menos alrededor de 7 semanas en pacientes que tienen una talla de cintura mayor de alrededor de 106,68 cm (42 pulgadas). En algunas realizaciones, 7,5 veces el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina puede ser al menos alrededor de 7 a 11 semanas en pacientes que tienen una talla de cintura mayor de alrededor de 121,92 cm (48 pulgadas). En una realización, 7,5 veces el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina es al menos alrededor de 7 semanas en pacientes que tienen una talla de cintura mayor de alrededor de 121,92 cm (48 pulgadas). En algunas realizaciones, 7,5 veces el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina puede ser al menos alrededor de 7 a 11 semanas en pacientes que tienen un % de grasa corporal mayor de alrededor de 40%. En una realización, 7,5 veces el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina es al menos alrededor de 7 semanas en pacientes que tienen un % de grasa corporal mayor de alrededor de 40%. En algunas realizaciones, 7,5 veces el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina puede ser al menos alrededor de 6 a 8 semanas en pacientes que tienen un % de grasa corporal mayor de alrededor de 50%. En una realización, 7,5 veces el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina es al menos alrededor de 6 semanas en pacientes que tienen un % de grasa corporal mayor de alrededor de 50%

En algunas realizaciones, 7,5 veces el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina puede ser al menos alrededor de 7 a 11 semanas y todos los intervalos y subintervalos intermedios en pacientes que tienen una grasa corporal androide mayor de alrededor de 40%. En una realización, 7,5 veces el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina es al menos alrededor de 7 semanas en pacientes que tienen una grasa corporal androide mayor de alrededor de 40%. En algunas realizaciones, 7,5 veces el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina puede ser al menos alrededor de 6 a 8 semanas en pacientes que tienen una grasa corporal androide mayor de alrededor de 50%. En una realización, 7,5 veces el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina es al menos alrededor de 6 semanas en pacientes que tienen una grasa corporal androide mayor de alrededor de 50%.

En algunas realizaciones, 7,5 veces el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina puede ser al menos alrededor de 8 a 11 semanas en pacientes que tienen una grasa corporal ginoide mayor de alrededor de 40%. En una realización, 7,5 veces el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina es al menos alrededor de 8 semanas en pacientes que tienen una grasa corporal ginoide mayor de alrededor de 40%. En algunas realizaciones, 7,5 veces el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina puede ser al menos alrededor de 6 a 8 semanas en pacientes que tienen una grasa corporal ginoide mayor de alrededor de 50%. En una realización, 7,5 veces el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina es al menos alrededor de 6 semanas en pacientes que tienen una grasa corporal ginoide mayor de alrededor de 50%.

En algunas realizaciones, 7,5 veces el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina puede ser al menos alrededor de 8 a 11 semanas en pacientes que tienen una grasa corporal total mayor de alrededor de 40 kg. En una realización, 7,5 veces el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina es al menos alrededor de 8 semanas en pacientes que tienen una grasa corporal total mayor de alrededor de 40 kg. En algunas realizaciones, 7,5 veces el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina puede ser al menos alrededor de 8 a 11 semanas en pacientes que tienen una grasa corporal total mayor de alrededor de 50 kg. En una realización, 7,5 veces el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina es al menos alrededor de 8 semanas en pacientes que tienen una grasa corporal total mayor de alrededor de 50 kg.

En algunas realizaciones, 7,5 veces el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina puede ser al menos alrededor de 8 a 9 semanas en metabolizadores de CYP2D6 intermedios obesos. En una realización, 7,5 veces el $t_{1/2}$ máximo de vortioxetina es al menos alrededor de 8 semanas en metabolizadores de CYP2D6 intermedios obesos.

La presente divulgación también proporciona métodos para realizar la transición de un paciente obeso que está siendo tratado con vortioxetina a un tratamiento con un inhibidor de monoamina oxidasa (MAOI). En algunas realizaciones, los métodos comprenden (a) detener la administración de vortioxetina y (b) demorar la administración del MAOI después de la etapa (a). En algunas realizaciones, el paciente descrito en la presente tiene al menos una de las características de grasa corporal que se describen en la presente. En algunas realizaciones, el tiempo requerido para demorar la administración es al menos el tiempo requerido para que el nivel plasmático de reposo promedio del paciente obeso sea equivalente al nivel plasmático a los 21 días de un paciente normal.

La presente divulgación también proporciona métodos para cambiar a los pacientes o pacientes obesos hasta una monoamina oxidasa (MAOI) destinada a tratar trastornos psiquiátricos. En algunas realizaciones, los métodos comprenden (a) detener la administración de vortioxetina y (b) demorar la administración del MAOI después de la etapa (a). En algunas realizaciones, el tiempo requerido para demorar la administración es al menos el tiempo

requerido para que el nivel plasmático de reposo promedio del paciente obeso sea equivalente al nivel plasmático a los 21 días de un paciente normal. El paciente descrito en la presente tiene al menos una de las características de obesidad que se describen en la presente.

5 El nivel plasmático de vortioxetina en un paciente en un momento particular depende de la dosis administrada y la cantidad de tiempo que haya pasado entre la administración de la última dosis y la medida del nivel plasmático. Así, los niveles plasmáticos medidos en un paciente 21 días después del cese de la administración dependen de la dosis de vortioxetina administrada antes del cese de la administración. Por lo tanto, según se usa en la presente, "nivel plasmático a los 21 días promedio" se refiere al nivel plasmático de vortioxetina promedio 21 días después del cese 10 de la administración de una dosis de 5 mg de vortioxetina a un paciente normal (no obeso). Debido a que la cinética de la vortioxetina es lineal, estos resultados en cuanto a días para alcanzar la equivalencia para 21 días son extensibles a otras dosificaciones tales como 10 mg y 20 mg. En diversas realizaciones, el tiempo de demora entre el cese del tratamiento con vortioxetina y el inicio del tratamiento con un MAOI se puede determinar al comparar el nivel plasmático 15 de un paciente obeso según se describe en la presente con el nivel plasmático a los 21 días promedio de un paciente normal. El período de demora para un paciente obeso es el tiempo requerido para que el nivel plasmático promedio de pacientes obesos durante el período de reposo se haga equivalente al nivel plasmático a los 21 días promedio de un paciente normal.

20 En algunas realizaciones, la demora en la etapa (b) es durante al menos el tiempo requerido para que el nivel plasmático en reposo máximo (es decir el nivel plasmático máximo en un momento particular después del cese de la administración de vortioxetina) de un paciente obeso sea equivalente al nivel plasmático a los 21 días de un paciente normal. Esto es, la demora en la etapa (b) es el tiempo requerido para que el nivel plasmático en reposo máximo en una población de pacientes obesos (según se describen en la presente) sea equivalente al nivel plasmático a los 21 días promedio de un paciente normal. En algunas realizaciones, el nivel plasmático a los 21 días promedio del paciente 25 normal es el nivel plasmático a los 21 días del paciente normal promedio al que se ha administrado una dosis diaria de 20 mg de vortioxetina y que exhibe un $t_{1/2}$ de 66 horas. En algunas realizaciones, el nivel plasmático a los 21 días promedio del paciente normal es el nivel plasmático a los 21 días de un paciente normal promedio al que se ha administrado una dosis diaria de 10 mg de vortioxetina y que exhibe un $t_{1/2}$ de 66 horas. En otras realizaciones, el nivel plasmático a los 21 días promedio del paciente normal es el nivel plasmático 30 de 21 de un paciente normal promedio al que se ha administrado una dosis diaria de 5 mg de vortioxetina y que exhibe un $t_{1/2}$ de 66 horas.

35 En algunas realizaciones, el período de demora o reposo en la etapa (b) es durante al menos el tiempo requerido para que el nivel plasmático del paciente (según se describe en la presente) sea equivalente al nivel plasmático a los 21 días de un paciente normal, suponiendo que un $t_{1/2}$ para el paciente sea el calculado usando la fórmula: $t_{1/2}$ de vortioxetina estimado = 1,025 (grasa corporal total en kg) + 17,3 (5 mg de concentración plasmática normalizada de vortioxetina en estado estacionario en ng/ml) – 55,4 (en donde el $t_{1/2}$ estimado es mayor de 66 horas) y el paciente normal tiene un $t_{1/2}$ de 66 horas o 54 horas. El nivel plasmático a los 21 días del paciente normal se puede calcular 40 usando métodos de regresión conocidos en la especialidad para un $t_{1/2}$ de 66 horas o 54 horas, y el tiempo de demora para el paciente según se describe en la presente se calcula usando la ecuación del $t_{1/2}$ de vortioxetina estimado divulgada anteriormente para calcular el tiempo requerido para que el nivel plasmático de vortioxetina del paciente 45 caiga hasta el nivel equivalente para 21 días del paciente normal.

50 En algunas realizaciones, el paciente obeso puede tener un nivel plasmático de vortioxetina en estado estacionario que varía de alrededor de 2 a 5 ng/ml, 5 a 13 ng/ml, por ejemplo alrededor de 2, alrededor de 3, alrededor de 4, alrededor de 5, alrededor de 6, alrededor de 7, alrededor de 8, alrededor de 9, alrededor de 10, alrededor de 11, alrededor de 12, o alrededor de 13 ng/ml, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios y cualquier nivel plasmático de vortioxetina en estado estacionario descrito en la presente. En una realización, el paciente obeso puede tener un nivel plasmático de vortioxetina en estado estacionario de alrededor de 10 ng/ml. En una realización, el paciente obeso tiene un nivel plasmático de vortioxetina en estado estacionario que varía de alrededor de 7 a 11 ng/ml.

55 En algunas realizaciones, el paciente obeso puede tener un nivel plasmático de vortioxetina en estado estacionario que varía de alrededor de 9 a 19 ng/ml, por ejemplo alrededor de 9, alrededor de 10, alrededor de 11, alrededor de 12, alrededor de 13, alrededor de 14, alrededor de 15, alrededor de 16, alrededor de 17, alrededor de 18 o alrededor de 19 ng/ml, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios. En algunas realizaciones, el paciente obeso tiene un nivel plasmático de vortioxetina en estado estacionario que varía de alrededor de 11 a 16 ng/ml.

60 En algunas realizaciones, el paciente obeso puede tener un nivel plasmático de vortioxetina en estado estacionario mayor de alrededor de 13 ng/ml, mayor de alrededor de 14 ng/ml, mayor de alrededor de 16 ng/ml, mayor de alrededor de 17 ng/ml, mayor de alrededor de 18 ng/ml, mayor de alrededor de 19 ng/ml, mayor de alrededor de 20 ng/ml, mayor de alrededor de 21 ng/ml, mayor de alrededor de 22 ng/ml, mayor de alrededor de 23 ng/ml, mayor de alrededor de 24 ng/ml, mayor de alrededor de 25 ng/ml, mayor de alrededor de 26 ng/ml, mayor de alrededor de 27 ng/ml, mayor de alrededor de 28 ng/ml, mayor de alrededor de 29 ng/ml, mayor de alrededor de 30 ng/ml, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios y cualquier nivel plasmático de vortioxetina en estado estacionario descrito en la presente. En una realización, el paciente obeso tiene un nivel plasmático de vortioxetina en estado estacionario 65 mayor de alrededor de 16 ng/ml.

En diversas realizaciones, los pacientes obesos descritos en la presente pueden ser un metabolizador de CYP2D6 intensivo, un metabolizador de CYP2D6 intermedio o un metabolizador de CYP2D6 pobre.

En algunas realizaciones, el período de reposo apropiado para pacientes obesos (es decir pacientes que tienen las características fisiológicas que se describen en la presente) según la presente divulgación se puede calcular basándose en 7,5 veces el $t_{1/2}$ de vortioxetina estimado en el paciente, en donde $t_{1/2}$ se calcula mediante la siguiente ecuación: $t_{1/2}$ de vortioxetina estimado = $1,025 \times (\text{grasa corporal total en kg}) + 17,3 \times (\text{concentración plasmática de vortioxetina en estado estacionario en ng/ml normalizada a una dosis de 5 mg de vortioxetina}) - 55,4$, en donde dicho paciente tiene una semivida estimada de más de 66 horas.

La grasa corporal total en kilogramos puede ser cualquiera de los valores descritos en la presente, y la concentración plasmática de vortioxetina en estado estacionario normalizada a una dosis de 5 mg puede ser cualquiera de los valores descritos en la presente en cualquier combinación con los valores de grasa corporal total descritos en la presente. El $t_{1/2}$ de vortioxetina estimado puede ser al menos alrededor de 80 a alrededor de 250 horas, incluyendo alrededor de 80, alrededor de 85, alrededor de 90, alrededor de 95, alrededor de 100, alrededor de 105, alrededor de 10, alrededor de 115, alrededor de 120, alrededor de 25, alrededor de 130, alrededor de 135, alrededor de 140, alrededor de 145, alrededor de 150, alrededor de 155, alrededor de 160, alrededor de 165, alrededor de 170, alrededor de 175, alrededor de 180, alrededor de 185, alrededor de 190, alrededor de 195, alrededor de 100 200, alrededor de 205, alrededor de 210, alrededor de 215, alrededor de 220, alrededor de 225, alrededor de 230, alrededor de 235, alrededor de 240, alrededor de 245 o alrededor de 250 horas, incluyendo todos los intervalos y subintervalos intermedios.

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

EJEMPLO 1

Para probar si los pacientes obesos requerirían directrices de reposo diferentes para prevenir el síndrome serotonínico, 16 sujetos obesos ($\text{BMI} > 35$) y 13 sujetos normales ($\text{BMI} < 25$) completaron una prueba clínica en la que se les administraron diariamente dosis bajas (5 mg/día) de vortioxetina durante 29 días en un estudio controlado. Todos los sujetos fueron seguidos posteriormente durante 28 días después de interrumpir la vortioxetina el día 29. Se recogieron muestras de sangre y se procesaron según técnicas estándar.

El peso, el BMI, la medida de la cintura, el % de peso corporal, el % de grasa total, el % de grasa androide, el % de grasa ginoide, la grasa total, el estado metabolizador y la semivida medida de cada sujeto en muestra en la Tabla 1, posteriormente.

Tabla 1: Semivida de Vortioxetina y Características de los Sujetos

Sujeto	T _{1/2} (h)	C _{ss} (ng/ml)	Peso (kg)	BMI (kg/m ²)	Cintura (pulgadas)	% de IBW	% Grasa Total	% Grasa Androide	% Grasa Ginoide	Grasa Total (kg)	Estado Metab.	Cohorte
01_008	63,9	5,42	63,0	22,6	30,7	107,7	38,2	38,1	40,5	24,1	EM	Normal
01_009	52,8	4,14	62,7	21,7	31,5	102,3	39,1	40,4	42,9	24,5	EM	Normal
01_010	50,7	3,13	62,2	23,6	31,5	105,4	28,4	37,4	34,5	17,7	EM	Normal
01_014	40,9	2,01	66,6	24,4	30,7	117,2	25,5	30,2	30,5	17,0	EM	Normal
01_016	42,1	3,31	63,9	24,2	29,9	117,5	39,4	45,8	38,3	25,2	EM	Normal
01_017	71,8	7,8	48,6	19,0	26,0	93,0	28,4	27,1	36,8	13,8	IM	Normal
01_019	48,6	3,29	75,9	24,0	33,7	104,4	29,1	36,7	30,2	22,1	EM	Normal
01_021	64,6	3,51	76,3	24,9	37,4	115,9	39,2	45,0	43,4	29,9	EM	Normal
01_032	48,3	4,06	65,3	24,7	31,5	119,8	43,0	45,6	44,6	28,1	EM	Normal
01_034	53,5	3,21	76,2	23,4	31,1	101,6	14,1	13,0	16,5	10,7	EM	Normal
01_037	30,3	1,4	82,7	23,4	32,0	101,1	24,9	29,7	26,9	20,6	EM	Normal
01_039	51,2	1,54	53,6	18,5	27,2	81,4	17,7	21,1	24,6	9,5	EM	Normal
01_043	79,8	5,24	75,4	23,9	33,1	110,6	39,4	44,8	44,0	29,7	EM	Normal
01_003	129	4,32	167,8	54,8	51,0	255,5	62,0	62,0	62,0	104,0	EM	Obeso
01_005	67,8	4,58	95,4	41,1	48,0	209,9	50,6	51,4	43,9	48,3	EM	Obeso
01_006	57,8	2,08	134,1	43,7	48,0	203,6	53,2	55,7	52,0	71,3	EM	Obeso
01_013	93,9	4,57	101,3	36,1	42,9	171,5	52,3	57,3	53,6	53,0	EM	Obeso
01_020	68,5	1,97	136,3	51,6	51,2	250,1	53,6	56,7	46,2	73,1	EM	Obeso
01_024	53,9	3,44	109,0	35,5	44,1	165,5	48,2	51,1	46,8	52,5	EM	Obeso
01_026	76,7	4,8	117,2	37,1	43,9	161,2	39,9	46,3	41,7	46,8	EM	Obeso
01_033	74,0	4,75	107,2	38,6	44,1	184,0	51,0	51,0	51,5	54,7	EM	Obeso
01_045	66,9	4,1	131,8	44,2	48,4	207,2	55,0	57,3	57,4	72,5	EM	Obeso
01_046	71,0	3,22	150,4	57,0	54,0	276,0	49,3	53,5	48,1	74,1	EM	Obeso
01_047	84,6		99,0	35,2	42,9	167,6	48,9	49,1	48,9	48,4	EM	Obeso
01_048	56,3	3,39	109,0	35,5	42,5	165,5	45,9	50,4	42,8	50,0	EM	Obeso
01_050	55,9	3,38	91,3	39,3	45,0	200,9	47,4	55,3	47,4	43,3	EM	Obeso
01_051	171	9,27	135,4	44,1	48,0	192,3	41,3	50,5	38,1	55,9	IM	Obeso
01_052	54,5	4,66	90,9	37,9	44,9	190,6	50,3	55,9	50,0	45,7	EM	Obeso
01_053	83,7	4,85	123,1	36,8	46,5	159,5	38,4	50,2	42,0	47,3	EM	Obeso

La semivida de eliminación plasmática de la vortioxetina se correlacionó con el BMI de los sujetos. La semivida de vortioxetina en sujetos normales variaba de alrededor de 30 a 80 horas con un promedio de alrededor de 54 horas mientras que la semivida de la vortioxetina en sujetos obesos variaba de alrededor de 54 a 171 horas con un promedio de alrededor de 79 horas.

5 Los sujetos obesos a los que se han administrado 5 mg/día de vortioxetina continuaban teniendo concentraciones plasmáticas medibles al menos 28 días después de interrumpir la vortioxetina, que eran tan altos como las concentraciones plasmáticas más altas de los sujetos normales después de 2 semanas de reposo. Por lo tanto, los estudios mostraban que los sujetos obesos pueden requerir un período de reposo más prolongado después de interrumpir la vortioxetina y antes de iniciar los inhibidores de monoamina oxidasa.

10

Según se muestra en la Tabla 2 y la Fig. 1, los presentes Solicitantes han encontrado que los pacientes "obesos" exhibían una semivida de eliminación sustancialmente superior en comparación con los pacientes "normales".

15 Tabla 2: Semivida en Horas

Semivida en Horas			
Cohorte	Mín	Promedio	Máx
Normal	30,3	53,7	79,8
Obeso	53,9	78,7	171,0

20 El período de "demora" de 21 días (entre el cese de la administración de vortioxetina y el inicio de la administración de MAOI) proporcionado en la etiqueta de TRINTELLIX es aproximadamente 7,5 veces la semivida de eliminación. Si los valores de semivida presentados en la Tabla 2 y la Fig. 1 se presentan como períodos de demora recomendados, la demora recomendada promedio para pacientes "obesos" sería superior a 21 días, y para algunos pacientes sería más de dos veces más prolongada (casi 8 semanas según se muestra por los valores "Máx" en la Tabla 3 y la Fig. 2).

25 Tabla 3: Demora en Semanas

Demora para MAOI al 7,5 X Semivida (Semanas)			
Cohorte	Mín	Promedio	Máx
Normal	1,4	2,4	3,6
Obeso	2,4	3,5	7,6

30 Otro modo de observar el impacto de la obesidad sobre los niveles de vortioxetina durante el período de "reposo" después de cesar la administración de vortioxetina es determinar el tiempo de demora requerido para que un paciente "obeso" ($BMI \geq 35$) alcance el mismo nivel plasmático de vortioxetina que un paciente "normal" ($BMI < 25$) después de un período de "reposo" de 21 días. El análisis se llevó a cabo suponiendo un estado metabolizador de CYP2D6 normal y bien una semivida de 66 horas según se presente en la etiqueta de TRINTELLIX o bien la semivida de aproximadamente 54 horas medida en el estudio de los Solicitantes, anteriormente. Los resultados se muestran en la FIG. 4. De forma similar, el número promedio de semanas requerido para que los niveles plasmáticos de pacientes obesos alcancen "equivalencia para 21 días" con pacientes normales es superior a las 3 semanas especificadas en la etiqueta de TRINTELLIX, requiriendo la mayoría de los pacientes obesos un período de "reposo" sustancialmente más prolongado, tanto como más de 3 veces más prolongado.

35

EJEMPLO 2

40 Los datos obtenidos en el estudio descrito en el Ejemplo 1 y la Tabla 1 proporcionaron la base para un modelo de regresión (que tiene un valor de r^2 de 88%) basado en la grasa corporal total y la concentración plasmática de vortioxetina en estado estacionario. Debido a que la concentración plasmática en estado estacionario de vortioxetina se correlaciona con el estado metabolizador, esta regresión proporciona un medio para estimar la semivida de vortioxetina para pacientes basándose en la grasa corporal total y el estado metabolizador de CYP2D6. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Estimaciones de Semivida (h) Basadas en la Grasa Corporal Total (kg) y el Estado Metabolizador

Estado Metabolizador		Grasa Total (kg)									
		10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Intensivo ^(a)	21	32	42	52	62	73	83	93	103	114	
Intensivo ^(b)	39	49	59	70	80	90	100	111	121	131	
IM ^(c)	102	112	123	133	143	153	164	174	184	194	
IM ^(d)	116	126	136	147	157	167	177	188	198	208	
PM ^(e)	215	225	235	245	256	266	276	286	297	307	

(a) promedio de concentración en estado estacionario en obesos para metabolizadores intensivos
 (b) pico de metabolizadores intensivos
 (c) promedio de valores de metabolizadores intermedios (IM)
 (d) pico de valores de IM
 (e) metabolizador pobre estimado (valores de PM).

Nótese que los pacientes metabolizadores intermedios (IM) y pobres (PM) con niveles muy bajos de grasa total (10-20 kg) muestran semividas sustancialmente elevadas en comparación con pacientes metabolizadores intensivos con niveles similares de grasa corporal total. Esto indica que los pacientes no obesos con función de la enzima CYP2D6 intermedia o más pobre requieren períodos de reposo sustancialmente más prolongados entre la detención de la administración de vortioxetina y el inicio de la administración de MAOI a fin de reducir el riesgo de síndrome serotoniníngico hasta niveles de riesgo encontrados aceptable en estudios previos.

Los valores de semivida de la Tabla 4 se puede expresar alternativamente como las semanas de "reposo" o demora entre el cese de la administración de vortioxetina y el inicio de la administración de MAOI, basándose en 7,5 X la semivida calculada (Tabla 5), la equivalencia para 21 días con pacientes normales con una semivida de vortioxetina de 66 horas (Tabla 6) y la equivalencia para 21 días con pacientes normales con una semivida de vortioxetina de 54 horas (Tabla 7). Alternativamente, el período de demora se puede calcular basándose en cualesquier valores particulares de la Tabla 1 o cualquier parámetro estadístico para caracterizar la población de sujetos de la Tabla, tal como la media aritmética, la media geométrica, el máximo, el mínimo, el intervalo de confianza al 90% máximo o mínimo, etc. de la semivida (p. ej., 7,5 x el $t_{1/2}$ promedio, 7,5 x el $t_{1/2}$ máximo, etc., o la equivalencia para 21 días con un sujeto metabolizar intensivo de peso normal, basándose en el $t_{1/2}$ promedio o el $t_{1/2}$ máximo o cualquiera de los susodichos parámetros estadísticos).

Tabla 5: Semanas de Demora (7,5 X semivida) Basadas en la Grasa Corporal Total (Kg) y el Estado Metabolizador

Estado Metabolizador		Grasa total (kg)									
		10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Intensivo ^(a)							3,2	3,7	4,2	4,6	5,1
Intensivo ^(b)					3,1	3,6	4,0	4,5	4,9	5,4	5,9
IM ^(c)	4,6	5,0	5,5	5,9	6,4	6,8	7,3	7,8	8,2	8,7	
IM ^(d)	5,2	5,6	6,1	6,5	7,0	7,5	7,9	8,4	8,8	9,3	
PM ^(e)	9,6	10.0	10.5	11.0	11.4	11.9	12.3	12.8	13.2	13.7	

(a) promedio de concentración en estado estacionario en obesos para metabolizadores intensivos
 (b) pico de metabolizadores intensivos
 (c) promedio de valores de metabolizadores intermedios (IM)
 (d) pico de valores de IM
 (e) metabolizador pobre estimado (valores de PM).

Tabla 6: Semanas de Demora (equivalencia para 21 días con Normal, semivida de 66 h) Basándose en la Grasa Corporal Total (Kg) y el Estado Metabolizador

Estado Metabolizador	Grasa total (kg)										
		10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Intensivo ^(a)						3,3	3,8	4,2	4,7	5,2	
Intensivo ^(b)				3,2	3,6	4,1	4,6	5,0	5,5	6,0	
IM ^(c)	4,6	5,1	5,6	6,0	6,5	7,0	7,4	7,9	8,4	8,8	
IM ^(d)	5,3	5,7	6,2	6,7	7,1	7,6	8,1	8,5	9,0	9,5	
PM ^(e)	9,8	10,2	10,7	11,2	11,6	12,1	12,5	13,0	13,5	13,9	

^(a) promedio de concentración en estado estacionario en obesos para metabolizadores intensivos
^(b) pico de metabolizadores intensivos
^(c) promedio de valores de metabolizadores intermedios (IM)
^(d) pico de valores de IM
^(e) metabolizador pobre estimado (valores de PM).

5 Tabla 7: Semanas de Demora (equivalencia a 21 días con Normal, semivida de 54 h) Basándose en la Grasa Corporal Total (Kg) y el Estado Metabolizador

Estado Metabolizador	Grasa total (Kg)										
		10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Intensivo ^(a)					3,5	4,1	4,6	5,2	5,8	6,4	
Intensivo ^(b)			3,3	3,9	4,5	5,0	5,6	6,2	6,7	7,3	
IM ^(c)	5,7	6,3	6,8	7,4	8,0	8,6	9,1	9,7	10,3	10,8	
IM ^(d)	6,5	7,0	7,6	8,2	8,8	9,3	9,9	10,5	11,0	11,6	
PM ^(e)	12,0	12,6	13,1	13,7	14,3	14,8	15,4	16,0	16,6	17,1	

^(a) promedio de concentración en estado estacionario en obesos para metabolizadores intensivos
^(b) pico de metabolizadores intensivos
^(c) promedio de valores de metabolizadores intermedios (IM)
^(d) pico de valores de IM
^(e) metabolizador pobre estimado (valores de PM).

REIVINDICACIONES

1. Vortioxetina para el uso en un método para tratar un trastorno psiquiátrico en un paciente en combinación con un inhibidor de monoamina oxidasa (MAOI), comprendiendo el método:

5 (a) administrar vortioxetina; a continuación
10 (b) detener la administración de vortioxetina; y
15 (c) administrar la primera dosis de un MAOI más de 24 días después de la etapa (b);
20 en donde el trastorno psiquiátrico se selecciona del grupo que consiste en depresión, trastorno depresivo mayor, trastorno disfórico premenstrual, episodios depresivos agudos con trastorno bipolar I, depresión resistente al tratamiento, trastorno de ansiedad general, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, trastorno de ansiedad social, bulimia nerviosa, disfunción cognitiva en el trastorno disfórico premenstrual, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención en pacientes adultos, y sus combinaciones;
25 y en donde dicho paciente es obeso y tiene al menos una de las siguientes características:
30 i) un BMI de al menos 35;
35 ii) un % de IBW de al menos 150%;
40 iii) una talla de cintura mayor de 106,68 cm (42 pulgadas);
45 iv) un % de grasa corporal mayor de 40%;
50 v) un % de grasa corporal androide mayor de 40%;
55 vi) un % de grasa corporal ginoide mayor de 40%; y
60 vii) una grasa corporal total mayor de 40 kg.
2. Vortioxetina para el uso en un método según la reivindicación 1, en donde dicho trastorno psiquiátrico es trastorno depresivo mayor.
3. Vortioxetina para el uso en un método según la reivindicación 1, en donde el MAOI es un MAOI destinado a tratar trastornos psiquiátricos.
4. Vortioxetina para el uso en un método según la reivindicación 1, en donde el paciente tiene:
45 i) un BMI de al menos 40;
50 ii) un BMI de al menos 50;
55 iii) un % de IBW de al menos 250%;
60 iv) una talla de cintura mayor de 121,92 cm (48 pulgadas);
i) un % de grasa corporal de al menos 50%;
ii) un % de grasa corporal androide de al menos 50%;
iii) un % de grasa corporal ginoide de al menos 50%; y/o
iv) una grasa corporal total de al menos 50 kg.
5. Vortioxetina para el uso en un método según la reivindicación 1, en donde el método comprende administrar la primera dosis de MAOI:
i) al menos 4 semanas después de la etapa (b); o
ii) al menos 5 semanas después de la etapa (b).

6. Un MAOI para el uso en un método para tratar un trastorno psiquiátrico en un paciente que esté siendo tratado con vortioxetina, comprendiendo dicho método realizar la transición del paciente al tratamiento con un MAOI destinado a tratar trastornos psiquiátricos al:

5 (a) detener la administración de vortioxetina; y

10 (b) administrar la primera dosis del MAOI más de 24 días después de la etapa (a);

15 en donde el trastorno psiquiátrico se selecciona del grupo que consiste en depresión, trastorno depresivo mayor, trastorno disfórico premenstrual, episodios depresivos agudos con trastorno bipolar I, depresión resistente al tratamiento, trastorno de ansiedad general, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, trastorno de ansiedad social, bulimia nerviosa, disfunción cognitiva en el trastorno disfórico premenstrual, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención en pacientes adultos, y sus combinaciones;

20 en donde dicho paciente es obeso y tiene al menos una de las siguientes características:

25 i) un BMI de al menos 35;

30 ii) un % de IBW de al menos 150%;

35 iii) una talla de cintura mayor de 106,68 cm (42 pulgadas);

40 iv) un % de grasa corporal mayor de 40%;

45 v) un % de grasa corporal androide mayor de 40%;

50 vi) un % de grasa corporal ginoide mayor de 40%; y

55 vii) una grasa corporal total mayor de 40 kg.

60 7. Un MAOI para el uso en un método según la reivindicación 6, en donde el método comprende administrar la primera dosis de MAOI en la etapa (b):

65 i) al menos 4 semanas después de etapa (a); o

70 ii) al menos 5 semanas después de etapa (a).

75 8. Un MAOI para el uso en un método según la reivindicación 6, en donde el paciente tiene un BMI de al menos 35.

80 9. Un MAOI para el uso en un método según una cualquiera de las reivindicaciones 6-8, en donde el paciente tiene:

85 i) un BMI de al menos 40;

90 ii) un BMI de al menos 50;

95 iii) un % de IBW de al menos 250%;

100 iv) una talla de cintura mayor de 121,92 cm (48 pulgadas);

105 v) un % de grasa corporal de al menos 50%;

110 vi) un % de grasa corporal androide de al menos 50%;

115 vii) un % de grasa corporal ginoide de al menos 50%; y/o

120 viii) una grasa corporal total de al menos 50 kg.

125 10. Un MAOI para el uso en un método para tratar un trastorno psiquiátrico en un paciente al que previamente se haya administrado vortioxetina, comprendiendo el método administrar la primera dosis del MAOI más de 24 días después de que se detenga la administración de vortioxetina;

130 en donde el trastorno psiquiátrico se selecciona del grupo que consiste en depresión, trastorno depresivo mayor, trastorno disfórico premenstrual, episodios depresivos agudos con trastorno bipolar I, depresión resistente al tratamiento, trastorno de ansiedad general, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, trastorno de ansiedad social, bulimia nerviosa, disfunción cognitiva en el

trastorno disfórico premenstrual, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención en pacientes adultos, y sus combinaciones;

5 y en donde dicho paciente es obeso y tiene al menos una de las siguientes características:

10 i) un BMI de al menos 35;

15 ii) un % de IBW de al menos 150%;

15 iii) una talla de cintura mayor de 106,68 cm (42 pulgadas);

iv) un % de grasa corporal mayor de 40%;

v) un % de grasa corporal androide mayor de 40%;

15 vi) un % de grasa corporal ginoide mayor de 40%; y

vii) una grasa corporal total mayor de 40 kg.

20 11. Un MAOI para el uso en un método según la reivindicación 10, en donde dicho trastorno psiquiátrico es orden depresivo mayor.

25 12. Un MAOI para el uso en un método según la reivindicación 10, en donde el MAOI es un MAOI destinado a tratar trastornos psiquiátricos.

25 13. Un MAOI para el uso en un método según la reivindicación 10, en donde el paciente tiene:

30 i) un BMI de al menos 40;

ii) un BMI de al menos 50;

35 iii) un % de IBW de al menos 250%;

iv) una talla de cintura mayor de 121,92 cm (48 pulgadas);

35 v) un % de grasa corporal de al menos 50%;

vi) un % de grasa corporal androide de al menos 50%;

40 vii) un % de grasa corporal ginoide de al menos 50%; y/o

viii) una grasa corporal total de al menos 50 kg.

45 14. Un MAOI para el uso en un método según la reivindicación 10, en donde el método comprende administrar la primera dosis de MAOI al menos 4 semanas después de que se detenga la administración de vortioxetina.

45 15. Un MAOI para el uso en un método según la reivindicación 10, en donde el método comprende administrar la primera dosis de MAOI al menos 5 semanas después de que se detenga la administración de vortioxetina.

FIG. 1

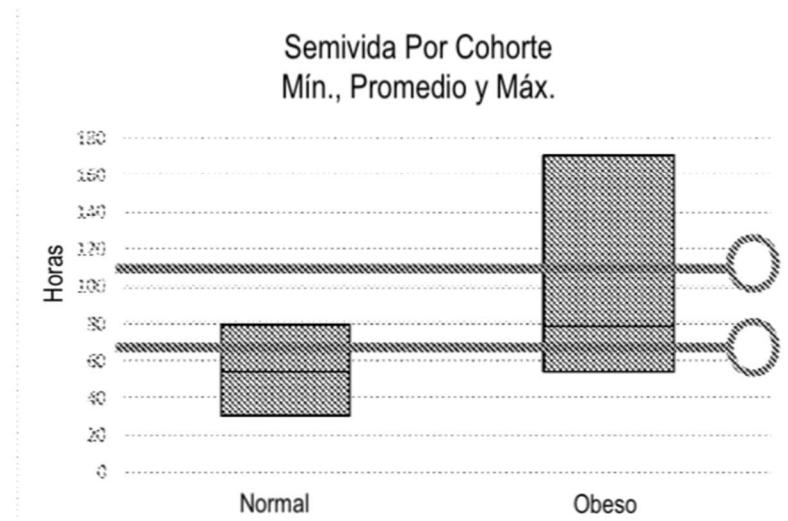


FIG. 2

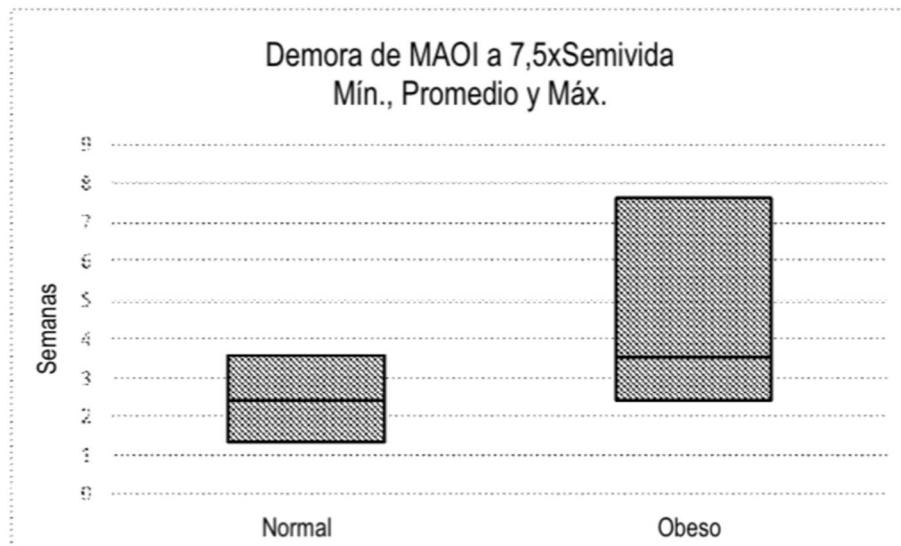


FIG. 3

Semanas para Alcanzar la Equivalencia a 21 Días a
Semividas de 66 h y 54 h (Mín., Prom. y Máx.)

