

MÉTODOS PARA MODULAR LOS NIVELES DE PLASMA DE METABOLITOS DE TETRABENAZINA UTILIZANDO BUPROPION

Inventor: Herriot Tabuteau

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos N° 62/682.998 presentada el 10 de junio de 2018 y N° 62/683.399 presentada el 11 de junio de 2018, que se incorporan por referencia en su totalidad.

RESUMEN

El uso de tetrabenazina (TBZ) es útil para el tratamiento de la corea asociada con la enfermedad de Huntington. La TBZ administrada por vía oral se convierte rápidamente en el hígado por la carbonil reductasa en sus metabolitos activos alfa-dihidrotetrabenazina (α -HTBZ) y beta-dihidrotetrabenazina (β -HTBZ), que se cree que median la eficacia in vivo de TBZ. Posteriormente, α -HTBZ y β -HTBZ son metabolizados principalmente por CYP2D6. Se desconoce el mecanismo preciso por el cual TBZ ejerce sus efectos anti-corea, pero se cree que está relacionado con su efecto como reductor reversible de monoaminas (como dopamina, serotonina, norepinefrina e histamina) de las terminales nerviosas. Los principales metabolitos circulantes (α -HTBZ y β -HTBZ) de TBZ, son inhibidores reversibles del transportador vesicular de monoaminas 2 (VMAT2), lo que provoca una disminución de la captación de monoaminas en las vesículas sinápticas y el agotamiento de las reservas de monoaminas. Los metabolitos α -HTBZ y β -HTBZ de TBZ son potentes inhibidores de VMAT2 en el sistema nervioso central y

contribuyen al beneficio terapéutico de ambas moléculas para la reducción de la corea en pacientes con enfermedad de Huntington. Los estudios in vitro de VMAT2, el principal objetivo farmacológico de TBZ, indican que los metabolitos HTBZ inhiben la unión de VMAT2.

La deutetrabenazina (también conocida como SD-809) es útil para el tratamiento de la corea asociada con la enfermedad de Huntington y la discinesia tardía. La deutetrabenazina es una forma selectivamente deuterada de TBZ en la que los dos grupos metilo unidos a O (CH₃) de la molécula de TBZ han sido reemplazados por dos grupos trideuterometilo (CD₃). Se espera que esta deuteración aumente la vida media de d6- α -HTBZ y d6- β -HTBZ y reduzca el impacto del estado de CYP2D6 debido al genotipo o al uso concomitante de medicamentos.

La valbenazina es útil para el tratamiento de la discinesia tardía. La valbenazina es un profármaco que es un éster de [+-]- α -HTBZ y L-valina, y se cree que tiene el mismo mecanismo de acción que la deutetrabenazina y la tetrabenazina.

Los compuestos antidepresivos, como el bupropión (por ejemplo, S-bupropión o R-bupropión en un exceso enantiomérico), hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos, se pueden utilizar para mejorar las propiedades terapéuticas, como en el tratamiento de trastornos neurológicos, de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina. El bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos,

independientemente de la estereoquímica, puede ser eficaz para inhibir o reducir el metabolismo de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina en seres humanos. Esto puede lograrse mediante la coadministración de bupropión (por ejemplo, *S*-bupropión o *R*-bupropión), hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos, y tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina, o beta-dihidrotetrabenazina.

Algunas realizaciones incluyen una composición farmacéutica, forma de dosificación o medicamento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina, una cantidad terapéuticamente eficaz de un antidepresivo, como bupropión (por ejemplo, *S*-bupropión o *R*-bupropión), hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión, o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Algunas realizaciones incluyen un kit con una composición farmacéutica, una forma de dosificación o un medicamento descrito acá, y una etiqueta con instrucciones sobre los métodos, dosis y otros detalles descritos acá con respecto a las composiciones farmacéuticas, formas de dosificación o medicamentos descritos acá.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Generalmente, esta descripción se refiere a la combinación de la tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina, o beta-dihidrotetrabenazina y un compuesto antidepresivo, por cualquiera de una serie de fines médicos o farmacológicos. La combinación de

tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina y un compuesto antidepresivo (por ejemplo, bupropión, *R*-bupropión, *S*-bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión o treohidroxibupropión) puede administrarse a un animal, incluido un ser humano, tanto en formas de dosificación individuales, por ejemplo, una forma de dosificación contiene el compuesto antidepresivo, y una segunda forma de dosificación contiene la tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina, o los dos compuestos pueden administrarse en una única forma de dosificación que contenga ambos compuestos.

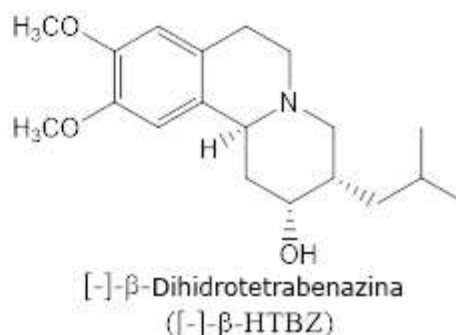
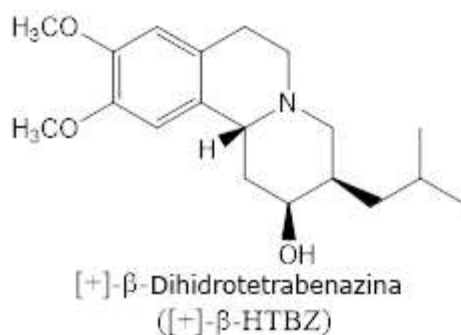
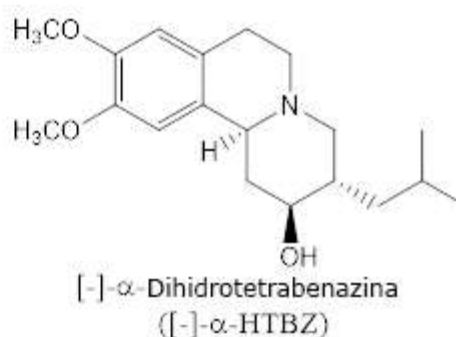
Los usos potenciales de la combinación de la tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina, o beta-dihidrotetrabenazina y un compuesto antidepresivo (por ejemplo, bupropión, *R*-bupropión, *S*-bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, o treohidroxibupropión) incluyen el tratamiento de trastornos neurológicos; el tratamiento del dolor; potenciar las propiedades terapéuticas de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina en el tratamiento de trastornos neurológicos; mejorar las propiedades terapéuticas de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina en el tratamiento de trastornos neurológicos; inhibir el metabolismo de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina; aumentar la vida metabólica de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina; aumentar la vida media de eliminación ($T_{1/2}$) de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina; corregir el metabolismo extenso de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina; u otros usos.

El bupropión puede usarse como una mezcla racémica, o con un exceso de enantiómero de *S*-bupropión, como un exceso enantiomérico de al menos 60%; al menos 70%; al menos 80%; al menos 90%; al menos 95%; al menos 97%; o al menos 99%; o con un exceso enantiómero de *R*-bupropión, como un exceso enantiomérico de al menos 60%; al menos 70%; al menos 80%; al menos 90%; al menos 95 %; al menos el 97% o al menos el 99%.

La coadministración de un compuesto antidepresivo, como bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, o un profármaco del compuesto antidepresivo, con tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina, puede ocurrir durante un solo día o más veces durante un día 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 14, 30, 60, 90 o más días consecutivos. En algunas realizaciones, la coadministración es al menos diaria durante al menos dos días consecutivos.

En algunas realizaciones, el ser humano que recibe la terapia de combinación no está recibiendo un antidepresivo antes de coadministrar el compuesto antidepresivo (tal como bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión o un profármaco del compuesto antidepresivo) con tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina, o beta-dihidrotetrabenazina. En algunas realizaciones, el ser humano que recibe la terapia de combinación no está recibiendo bupropión antes de coadministrar el compuesto antidepresivo, tal como bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión o un profármaco del compuesto antidepresivo, con tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina.

La tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina, y beta-dihidrotetrabenazina tiene la estructura s muestra a continuación. Para los propósitos de la presente divulgación, los términos tetrabenazina y TBZ se consideran equivalentes. Para los propósitos de la presente divulgación, los términos alfa-dihidrotetrabenazina y α -HTBZ se consideran equivalentes. Para los fines de la presente descripción, los términos beta-dihidrotetrabenazina y β -HTBZ se consideran equivalentes.



La TBZ, α -HTBZ, y β -HTBZ se metabolizan rápidamente en el hígado humano. Este metabolismo hepático rápido puede limitar la exposición sistémica al fármaco en individuos que son metabolizadores rápidos. Los seres humanos pueden ser: 1) metabolizadores extensivos de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ - aquellos que metabolizan rápidamente TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ; 2) metabolizadores lentos de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ - aquellos que solo metabolizan pobremente TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ; o 3) metabolizadores intermedios de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ - aquellos cuyo metabolismo de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ se encuentra entre el de un metabolizador extensivo y el de un metabolizador lento. Los metabolizadores extensivos también pueden ser metabolizadores ultrarrápidos. Los metabolizadores extensivos de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ son una parte importante de la población humana.

Cuando se administra la misma dosis oral de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ, los niveles plasmáticos de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ son significativamente más altos en los metabolizadores lentos o intermedios en comparación con los metabolizadores extensivos de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ. Las concentraciones plasmáticas bajas de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ pueden limitar su utilidad clínica como agente único para metabolizadores extensivos y posiblemente intermediarios de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ. Algunos antidepresivos, como el bupropión, inhiben el metabolismo de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ y, por lo tanto, pueden mejorar su eficacia terapéutica, como en un ser humano que es un metabolizador extensivo de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ.

De manera similar, los antidepresivos pueden permitir que se administren con menos frecuencia TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ, como una vez al día en lugar de dos veces al

día, una vez al día en lugar de tres veces al día, una vez al día en lugar de cuatro veces al día, dos veces al día en lugar de tres veces al día o dos veces al día en lugar de cuatro veces al día, sin pérdida de eficacia terapéutica.

La coadministración de un antidepresivo (como bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos) con TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ puede mejorar los mecanismos de acción o propiedades farmacológicas de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ.

Los mecanismos de acción de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ pueden incluir propiedades agonistas de sigma-1 y antagonistas de NMDA, bloqueo de los canales de calcio, unión muscarínica, inhibición del transportador de serotonina (5HTT) y potenciación del receptor mu. Algunas realizaciones incluyen la coadministración de un antidepresivo (como bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos), con TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ para agonizar, antagonizar o modular un receptor sigma-1 o un receptor NMDA; bloquear un canal de calcio; para unirse a un receptor muscarínico; para inhibir un transportador de serotonina (5HTT) o para potenciar un receptor mu.

Las propiedades farmacológicas de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ pueden incluir: inhibición del transportador de 5HTT y norepinefrina; antagonismo en el sitio de alta afinidad de NMDA, NMDR-2A y receptor funcional de NMDR-2B; estimulación sigma-1; activación putativa de mTOR (mediante estimulación sigma-1, potenciación de mu, estimulación de receptores beta adrenérgicos e inhibición de 5HTT), tráfico putativo del

receptor de AMPA (mediante activación de mTOR, antagonismo de PCP, estimulación sigma-1, estimulación beta, potenciación de mu e inhibición de 5HTT), posible estimulación del receptor de serotonina 5HT1b/d; y dendritogénesis, espinogénesis, sinaptogénesis y supervivencia neuronal por antagonismo de NMDA y señalización sigma-1 y mTOR.

Algunas realizaciones incluyen la coadministración de un antidepresivo (como bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos) con TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ para unirse, agonizar, antagonizar, estimular, activar, inhibir, influir en el tráfico o modular cualquiera de los siguientes: el transportador de 5HTT y/o norepinefrina; un sitio de alta afinidad de NMDA, NMDR-2A y/o un receptor NMDR-2B funcional; receptor sigma-1; un receptor putativo de mTOR (tal como estimulando sigma-1, potenciando un receptor mu, estimulando un adrenorreceptor beta o inhibiendo un 5HTT), o un receptor de AMPA putativo (tal como activando mTOR, antagonizando la actividad de PCP, estimulando un receptor sigma-1, estimulando un receptor adrenérgico beta, potenciando un receptor mu o inhibiendo 5HTT), receptor de serotonina 5HT1b/d; o cualquier combinación de éstos.

Algunas realizaciones incluyen la coadministración de un antidepresivo (tal como bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos), con TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ para causar, aumentar, disminuir o modular de otro modo la dendritogénesis, espinogénesis o sinaptogénesis. Algunas realizaciones incluyen la coadministración de un antidepresivo (tal como bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un

metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos), con TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ para causar, aumentar, disminuir o modular de otro modo la supervivencia neuronal mediante antagonismo de NMDA y/o señalización sigma-1 y/o mTOR.

Las propiedades farmacológicas adicionales para TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ pueden incluir posible antagonismo presináptico de los receptores adrenérgicos alfa-2 o estimulación alfa-2 postsináptica, estimulación beta y posible antagonismo muscarínico y mu. Algunas realizaciones incluyen la coadministración de un antidepresivo (como bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos), con TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ para unirse, agonizar, antagonizar, estimular, activar, inhibir, influir en el tráfico o modular un receptor adrenérgico alfa-2 presináptico, un receptor alfa-2 postsináptico, un receptor beta adrenérgico, un receptor muscarínico o un receptor mu. TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ pueden ser moduladores de células gliales. Algunas realizaciones incluyen la coadministración de un antidepresivo (tal como bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos), con TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ para modular las células gliales.

El dolor u otros trastornos neurológicos se pueden tratar mediante un método que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antidepresivo (como bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos), a una persona que lo necesite.

Ejemplos de trastornos neurológicos que pueden tratarse, o que pueden tratarse con mayor eficacia, mediante una combinación de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ y un antidepresivo (como bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos) incluyen pero no se limitan a: trastornos afectivos, trastornos psiquiátricos, trastornos de la función cerebral, trastornos del movimiento, demencias, enfermedades de las neuronas motoras, enfermedades neurodegenerativas, trastornos convulsivos y dolores de cabeza.

Los trastornos afectivos que pueden tratarse, o que pueden tratarse con mayor eficacia, mediante una combinación de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ y un antidepresivo (como bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos) incluyen pero no se limitan a depresión, depresión mayor, depresión resistente al tratamiento y depresión bipolar resistente al tratamiento, trastornos bipolares que incluyen ciclotimia, trastorno afectivo estacional, trastornos del estado de ánimo, depresión crónica (distimia), depresión psicótica, depresión posparto, trastorno disfórico premenstrual (PMDD), depresión situacional, depresión atípica, manía, trastornos de ansiedad, trastorno por déficit de atención (ADD), trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD) y trastorno por déficit de atención/hiperactividad (AD/HD), condiciones bipolares y maníacas, trastorno obsesivo-compulsivo, bulimia, obesidad o aumento de peso, narcolepsia, síndrome de fatiga crónica, síndrome premenstrual, adicción o abuso de sustancias, adicción a la nicotina, disfunción psico-sexual, afecto pseudobulbar y labilidad emocional.

La depresión puede manifestarse por síntomas depresivos. Estos síntomas pueden incluir cambios psicológicos como cambios de humor, sentimientos de tristeza intensa, desesperación, ralentización mental, pérdida de concentración, preocupación pesimista, agitación, ansiedad, irritabilidad, culpa, ira, sentimientos de inutilidad, comportamiento imprudente, pensamientos o intentos suicidas y autodesprecio. Los síntomas físicos de la depresión pueden incluir insomnio, anorexia, pérdida del apetito, pérdida de peso, aumento de peso, disminución de la energía y la libido, fatiga, inquietud, dolores, dolores de cabeza, calambres, problemas digestivos y ritmos circadianos hormonales anormales. La administración de una combinación de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ y un antidepresivo como bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión puede ser eficaz para mejorar, aliviar o reducir cualquiera de estos síntomas depresivos.

Algunos pacientes, incluso después del tratamiento con medicamentos como los antidepresivos, pueden tener una respuesta inadecuada o ninguna respuesta al tratamiento. La depresión resistente al tratamiento (TRD), o depresión refractaria al tratamiento, es una afección generalmente asociada con pacientes que han fallado el tratamiento con al menos dos antidepresivos. Parte del diagnóstico de TRD es que el paciente haya tenido una respuesta inadecuada al tratamiento con antidepresivos después de una dosis adecuada y un curso adecuado. La TRD puede ser más difícil de tratar debido a la comorbilidad de otras enfermedades médicas o psicológicas, como el abuso de drogas/alcohol o los trastornos alimentarios, o el diagnóstico erróneo de TRD.

En algunas realizaciones, la TRD se puede tratar mediante una combinación de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ y un antidepresivo (como bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos) y puede resultar en una reducción de los síntomas depresivos de al menos aproximadamente el 5%; al menos aproximadamente el 10%; al menos aproximadamente el 20%; al menos aproximadamente el 30%; al menos aproximadamente el 40%; al menos aproximadamente el 50%; al menos aproximadamente el 60%; al menos aproximadamente el 70%; al menos aproximadamente el 80%; al menos aproximadamente el 90%; hasta aproximadamente el 100%; o cualquier otra reducción en un intervalo limitado por cualquiera de estos valores.

Adicción y abuso de sustancias que pueden tratarse, o que pueden tratarse con mayor eficacia, mediante una combinación de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ y un antidepresivo (como bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos) incluye, pero no se limita a, drogodependencia, adicción a la cocaína, psicoestimulantes (por ejemplo, crack, cocaína, speed, metanfetamina), nicotina, alcohol, opioides, ansiolíticos e hipnóticos, cannabis (marihuana), anfetaminas, alucinógenos, fenciclidina, solventes volátiles y nitritos volátiles. La adicción a la nicotina incluye la adicción a la nicotina de todas sus formas conocidas, como fumar cigarrillos, puros y/o pipas, cigarrillos electrónicos, vapeo y adicción al tabaco de mascar.

En algunas realizaciones, la adicción puede tratarse mediante una combinación de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ y un antidepresivo (como bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos) y puede resultar en una reducción en el uso de la sustancia adictiva de al menos aproximadamente un 5%; al menos aproximadamente un 10%; al menos aproximadamente un 20%; al menos aproximadamente un 30%; al menos aproximadamente un 40%; al menos aproximadamente un 50%; al menos aproximadamente un 60% %; al menos aproximadamente el 70%; al menos aproximadamente el 80%; al menos aproximadamente el 90%; hasta aproximadamente el 100%; o cualquier otra reducción en un intervalo limitado por cualquiera de estos valores.

Trastornos psiquiátricos que pueden tratarse, o que pueden tratarse con mayor eficacia, mediante una combinación de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ y un antidepresivo (como bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos), incluyen, entre otros, trastornos de ansiedad, incluidos, entre otros, fobias, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico, agorafobia, trastorno obsesivo compulsivo y trastorno de estrés postraumático (PTSD), manía, enfermedad maníaco depresiva, hipomanía, depresión unipolar, depresión, trastornos por estrés, trastornos somatomorfos, trastornos de la personalidad, psicosis, esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo, esquizotipia, agresión, agresión en la enfermedad de Alzheimer, agitación y agitación en la enfermedad de Alzheimer.

La agitación en la enfermedad de Alzheimer se produce a medida que avanza la enfermedad. La agitación puede presentarse como comportamientos verbales, emocionales y físicos inapropiados. Los comportamientos inapropiados pueden incluir, entre otros, balbuceos incoherentes, respuesta emocional inapropiada, demandas de atención, amenazas, irritabilidad, frustración, gritos, preguntas repetitivas, cambios de humor, maldiciones, lenguaje abusivo, arrebatos físicos, angustia emocional, inquietud, destrozos, alteraciones del sueño, delirios, alucinaciones, caminar de un lado a otro, deambular, buscar, rebuscar, movimientos corporales repetitivos, acaparamiento, sombrear, golpear, rascar, morder, combatividad, hiperactividad y patadas.

En algunas realizaciones, la agitación en la enfermedad de Alzheimer puede tratarse mediante una combinación de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ y un antidepresivo (como bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos) y puede resultar en una reducción de los síntomas relacionados con la agitación de al menos aproximadamente el 5%; al menos aproximadamente el 10%; al menos aproximadamente el 20%; al menos aproximadamente el 30%; al menos aproximadamente el 40%; al menos aproximadamente el 50%; al menos aproximadamente el 60%; al menos aproximadamente el 70%; al menos aproximadamente el 80%; al menos aproximadamente el 90%; hasta aproximadamente el 100%; o cualquier otra reducción en un intervalo limitado por cualquiera de estos valores.

Trastornos de la función cerebral que pueden tratarse, o que pueden tratarse con mayor eficacia, mediante una combinación de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ y un antidepresivo

(como bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos) incluyen, pero no se limitan a, trastornos que involucran déficits intelectuales como demencia senil, demencia tipo Alzheimer, trastornos relacionados con la memoria y la cognición, pérdida de memoria, amnesia/síndrome amnésico, epilepsia, alteraciones de la conciencia, coma, disminución de la atención, trastornos del habla, espasmos de voz, enfermedad de Parkinson, síndrome de Lennox-Gastaut, autismo, síndrome hiperkinético y esquizofrenia. Los trastornos de la función cerebral también incluyen trastornos causados por enfermedades cerebrovasculares que incluyen, pero no se limitan a, apoplejía, infarto cerebral, hemorragia cerebral, arteriosclerosis cerebral, trombosis venosa cerebral, lesiones en la cabeza y similares.

Los trastornos del movimiento que pueden tratarse, o que pueden tratarse con mayor eficacia, mediante una combinación de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ y un antidepresivo (como bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos) incluyen, pero no se limitan a, acatisia, acinesia, movimientos asociados, atetosis, ataxia, balismo, hemibalismo, bradicinesia, parálisis cerebral, corea, enfermedad de Huntington, corea reumática, corea de Sydenham, discinesia, discinesia tardía, distonía, blefaroespasmo, tortícolis espasmódica, distonía que responde a la dopamina, enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas (SPI), temblor, temblor esencial y síndrome de Tourette y enfermedad de Wilson.

Las demencias que pueden tratarse, o que pueden tratarse con mayor eficacia, mediante una combinación de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ y un antidepresivo (como bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquier de estos compuestos) incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy, demencia mixta, demencia fronto-temporal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, hidrocefalia de presión normal, enfermedad de Huntington, síndrome de Wernicke-Korsakoff y enfermedad de Pick.

Enfermedades de las neuronas motoras que pueden tratarse, o que pueden tratarse con mayor eficacia, mediante una combinación de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ y un antidepresivo (como bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco). de cualquiera de estos compuestos) incluyen, pero no se limitan a, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), parálisis bulbar progresiva, esclerosis lateral primaria (PLS), atrofia muscular progresiva, síndrome pospoliomielítico (PPS), atrofia muscular espinal (SMA), atrofas motoras espinales, enfermedad de Tay-Sach, enfermedad de Sandoff y paraplejía espástica hereditaria.

Enfermedades neurodegenerativas que pueden tratarse, o que pueden tratarse con mayor eficacia, mediante una combinación de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ y un antidepresivo (como bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos) incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, enfermedades relacionadas con priones, ataxia cerebelosa, ataxia espinocerebelosa (SCA), atrofia muscular espinal

(AME), atrofia muscular bulbar, ataxia de Friedrich, enfermedad de Huntington, enfermedad de cuerpos de Lewy, Enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA o enfermedad de Lou Gehrig), esclerosis múltiple (EM), atrofia multisistémica, síndrome de Shy-Drager, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Wilson, enfermedad de Menkes, adrenoleucodistrofia, arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL), distrofias musculares, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), parapares espásticos familiares es decir, neurofibromatosis, atrofia o degeneración cerebelosa olivopontina, degeneración estriatonigral, síndrome de Guillain-Barré y paraplesia espástica.

Los trastornos convulsivos que pueden tratarse, o que pueden tratarse con mayor eficacia, mediante una combinación de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ y un antidepresivo (como bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos) incluyen, pero no se limitan a, ataques epilépticos, ataques no epilépticos, epilepsia, ataques febriles; convulsiones parciales que incluyen, pero no se limitan a, convulsiones parciales simples, convulsiones jacksonianas, convulsiones parciales complejas y epilepsia parcial continua; convulsiones generalizadas que incluyen, pero no se limitan a, convulsiones tónico-clónicas generalizadas, convulsiones de ausencia, convulsiones atónicas, convulsiones mioclónicas, convulsiones mioclónicas juveniles y espasmos infantiles; y estado epiléptico.

Los tipos de dolores de cabeza que pueden tratarse con una combinación de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ y un antidepresivo (como bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos) incluyen, pero son sin limitarse a migraña, tensión y dolores de cabeza en racimo.

Otros trastornos neurológicos que pueden tratarse, o que pueden tratarse con mayor eficacia, mediante una combinación de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ y un antidepresivo (como bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos) incluyen síndrome de Rett, autismo, tinnitus, alteraciones de la conciencia, disfunción sexual, enfermedad de Huntington intratable o corea asociada con la enfermedad de Huntington, narcolepsia, cataplejía; trastornos de la voz debidos a espasmos musculares laríngeos incontrolados que incluyen, entre otros, disfonía espasmódica abductora, disfonía espasmódica aductora, disfonía de tensión muscular y temblor vocal; neuropatía diabética, neurotoxicidad inducida por quimioterapia, tal como neurotoxicidad por metotrexato; la incontinencia incluyendo, pero no limitado a, la incontinencia urinaria, incontinencia urinaria de urgencia, incontinencia fecal, y la disfunción eréctil.

En algunas realizaciones, se puede utilizar una combinación de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ y un antidepresivo (como bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos) para tratar o proporcionar alivio a cualquier tipo de dolor incluyendo, pero no limitado a, dolor musculoesquelético, dolor neuropático, dolor por cáncer-relacionada, dolor agudo,

dolor nociceptivo, dolor inflamatorio, dolor de artritis, dolor en las articulaciones, dolor asociado con la enfermedad de células falciformes, complejo regional síndrome de dolor, alodinia, hiperalgesia refractaria al tratamiento, etc.

Las propiedades analgésicas de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ pueden mejorarse mediante un método que comprende la coadministración de un antidepresivo (tal como bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos).

Las propiedades analgésicas del bupropión pueden mejorarse mediante un método que comprende la coadministración de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ con bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos.

En algunas realizaciones, la coadministración de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ con bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos puede usarse para tratar o reducir la inflamación o afecciones inflamatorias, tales como Enfermedad de Crohn, incluido el dolor asociado con la inflamación.

En algunas realizaciones, la coadministración de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ con bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos puede usarse para tratar psoriasis, cáncer, infección viral o como un tratamiento adyuvante para el mieloma múltiple.

Ejemplos de dolor musculoesquelético incluyen dolor lumbar (es decir, dolor lumbosacro), dismenorrea primaria y dolor artrítico, como dolor asociado con artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis, espondiloartritis axial incluyendo espondilitis anquilosante, dolor asociado con fracturas por aplastamiento vertebral, displasia fibrosa, osteogénesis imperfecta, enfermedad ósea de Paget, osteoporosis transitoria y osteoporosis transitoria de cadera, etc.

La artritis se refiere a enfermedades inflamatorias de las articulaciones que pueden estar asociadas con el dolor. Ejemplos de dolor de artritis incluyen dolor asociado con osteoartritis, osteoartritis erosiva, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artropatías seronegativas (no reumatoides), reumatismo no articular, trastornos periarticulares, artropatías neuropáticas incluyendo pie de Charcot, espondiloartritis axial incluyendo espondilitis anquilosante y síndrome SAPHO.

En algunas realizaciones, se puede administrar por vía oral una combinación de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ y un antidepresivo, como bupropión, para aliviar el dolor musculoesquelético, incluido el dolor lumbar y el dolor asociado con artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis., osteoartritis erosiva, artropatías seronegativas (no reumatoides), reumatismo no articular, trastornos periarticulares, espondiloartritis axial que incluye espondilitis anquilosante, enfermedad de Paget, displasia fibrosa, síndrome de SAPHO, osteoartritis transitoria de cadera, fracturas por aplastamiento vertebral, osteoporosis etc.

En algunas realizaciones, se usa una combinación de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ y un antidepresivo, tal como bupropión, para tratar el dolor musculoesquelético crónico.

En algunas realizaciones, se puede administrar una combinación de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ y un antidepresivo, como bupropión, para aliviar el síndrome de dolor regional complejo, como el síndrome de dolor regional complejo tipo I (CRPS-I), síndrome de dolor regional complejo tipo II (CRPS-II), CRPS-NOS u otro tipo de CRPS. CRPS es un tipo de dolor inflamatorio. CRPS también puede tener un componente neuropático. El síndrome de dolor regional complejo es un síndrome de dolor debilitante. Se caracteriza por dolor severo en una extremidad que puede ir acompañado de edema y cambios autonómicos, motores y sensoriales.

En algunas realizaciones, se puede administrar por vía oral una combinación de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ y un antidepresivo, tal como bupropión, para aliviar el dolor neuropático.

Ejemplos de dolor neuropático incluyen neuropatía periférica diabética, neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino, monoradiculopatías, dolor del miembro fantasma, dolor central, etc. Otras causas de dolor neuropático incluyen dolor relacionado con el cáncer, compresión de la raíz nerviosa lumbar, lesión de la médula espinal, dolor postoperatorio dolor por accidente cerebrovascular, dolor por esclerosis múltiple central, neuropatía asociada al VIH y neuropatía asociada a radioterapia o quimioterapia, etc.

En algunas realizaciones, se puede administrar una combinación de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ y un antidepresivo, como bupropión, para aliviar la fibromialgia.

El término "tratar" o "tratamiento" incluye el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedades en el hombre u otros animales, o cualquier actividad que de otra manera afecte la estructura o cualquier función del cuerpo del hombre u otros animales.

Puede usarse cualquier antidepresivo en combinación con TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ para mejorar las propiedades terapéuticas de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ. TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ y el compuesto antidepresivo pueden administrarse en composiciones o formas de dosificación separadas, o pueden administrarse en una única composición o forma de dosificación que comprenda ambas.

Los compuestos antidepresivos que se pueden coadministrar con TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ incluyen, pero no se limitan a, bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión, clomipramina, doxepina, fluoxetina, mianserina, imipramina, 2-clorimipramina, amitriptilina, amoxapina, desipramina, protriptilina, trimipramina, nortriptilina, maprotilina, fenelzina, isocarboxazida, tranilcipromina, paroxetina, trazodona, citalopram, sertralina, ariloxi indanamina, benactizina, escitalopram, fluvoxamina, venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, mirtazapina, nefazodona, selegilina, sibutramina, milnacipran, tesofensina, brasofensina, moclobemida, rasagilina, nialamida, iproniazida, iproclozida, toloxatona, butriptilina, iproamina, lipofetrina, depofetrina, etc. o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos.

Para una combinación de tesofensina y TBZ, α -HTBZ, o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 0,1-0,2 mg; aproximadamente 0,1-0,3 mg; aproximadamente 0,1-0,4 mg; aproximadamente 0,1-0,5 mg; aproximadamente 0,1-0,6 mg; aproximadamente 0,1-0,7 mg; aproximadamente 0,1-0,8 mg; aproximadamente 0,1-0,9 mg; aproximadamente 0,1-0,1 mg; aproximadamente 0,1-0,12 mg; 0,0 1-0,2 mg; aproximadamente 0,1-0,3 mg; aproximadamente 0,2-0,4 mg; aproximadamente 0,3-0,5 mg; aproximadamente 0,4-0,6 mg; aproximadamente 0,5-0,7 mg; aproximadamente 0,6-0,8 mg; aproximadamente 0,7-0,9 mg; aproximadamente 0,8-1 mg; aproximadamente 0,9-1,1 mg de tesofensina o cualquier dosis en un intervalo limitado por cualquiera de estos valores puede administrarse.

Para una combinación de brasofensina y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 0,01-0,2 mg; aproximadamente 0,2-0,4 mg; aproximadamente 0,4-0,6 mg; aproximadamente 0,6-0,8 mg; aproximadamente 0,8-1 mg; aproximadamente 1-1,2 mg; aproximadamente 1,2-1,4 mg; aproximadamente 1,4-1,6 mg; aproximadamente 1,6-1,8 mg; aproximadamente 1,8-2 mg; aproximadamente 2-2,2 mg; aproximadamente 2,2-2,4 mg; aproximadamente 2,4-2,6 mg; aproximadamente 2,6-2,8 mg; aproximadamente 2,8-3 mg; aproximadamente 3-3,2 mg; aproximadamente 3,2-3,4 mg; aproximadamente 3,4-3,6 mg; aproximadamente 3,6-3,8 mg; aproximadamente 3,8-4 mg; aproximadamente 3,9-4,1 mg; aproximadamente 4-4,2 mg; aproximadamente 0,2-0,4 mg; aproximadamente 0,2-0,6 mg; aproximadamente 0,2-0,8 mg; aproximadamente

0,2-1 mg; aproximadamente 0,2-1,2 mg; aproximadamente 0,2-1,4 mg; aproximadamente 0,2-1,6 mg; aproximadamente 0,2-1,8 mg; aproximadamente 0,2-2,0 mg; 0,2-2,5 mg; aproximadamente 0,2-3,0 mg; aproximadamente 0,2-3,5 mg; aproximadamente 0,2-4,0 mg de brasofensina o cualquier dosis en un intervalo limitado por cualquiera de estos valores puede administrarse.

Para una combinación de clomipramina y TBZ, α -HTBZ, o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 10-500 mg; aproximadamente 50-400 mg; aproximadamente 50-300 mg; aproximadamente 100-250 mg; aproximadamente 1-10 mg; aproximadamente 10-200 mg; aproximadamente 10-150 mg; aproximadamente 10-100 mg; aproximadamente 10-180 mg; aproximadamente 10-160 mg; aproximadamente 10-140 mg; aproximadamente 10-120 mg; aproximadamente 10-100 mg; aproximadamente 10-20 mg; aproximadamente 20-30 mg; aproximadamente 30-40 mg; aproximadamente 40-50 mg; aproximadamente 50-60 mg; aproximadamente 60-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 200-220 mg; aproximadamente 220-240 mg; aproximadamente 240-250 mg; aproximadamente 250-260 mg; aproximadamente 260-280 mg; aproximadamente 280-300 mg; se puede administrar aproximadamente 300-350 mg; aproximadamente 350-400 mg; aproximadamente 25 mg; aproximadamente 50 mg;

aproximadamente 100 mg; aproximadamente 250 mg de clomipramina o cualquier dosis en un intervalo limitado por cualquiera de estos valores puede administrarse.

Para una combinación de doxepina y TBZ, α -HTBZ, o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 1-500 mg; aproximadamente 1-10 mg; aproximadamente 1-40 mg; aproximadamente 1-30 mg; aproximadamente 1-20 mg; aproximadamente 1-18 mg; aproximadamente 1-16 mg; aproximadamente 1-14 mg; aproximadamente 1-12 mg; aproximadamente 1-10 mg; aproximadamente 10-150 mg; aproximadamente 10-125 mg; aproximadamente 10-100 mg; aproximadamente 10-75 mg; aproximadamente 10-70 mg; aproximadamente 10-60 mg; aproximadamente 10-50 mg; aproximadamente 10-40 mg; aproximadamente 10-30 mg; aproximadamente 10-20 mg; aproximadamente 20-30 mg; aproximadamente 30-40 mg; aproximadamente 40-50 mg; aproximadamente 50-60 mg; aproximadamente 60-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 200-220 mg; aproximadamente 220-240 mg; aproximadamente 240-250 mg; aproximadamente 250-260 mg; aproximadamente 260-280 mg; aproximadamente 280-300 mg; aproximadamente 300-320 mg; aproximadamente 320-350 mg; aproximadamente 350-400 mg; aproximadamente 400-500 mg; aproximadamente 25 mg; aproximadamente 50 mg; aproximadamente 75 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 150 mg; aproximadamente 250 mg; aproximadamente 300 mg de

doxepina o cualquier dosis en un rango limitado por cualquiera de estos valores puede administrarse.

Para una combinación de fluoxetina y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de una dosis diaria de aproximadamente 1-10 mg; aproximadamente 5-15 mg; aproximadamente 10-20 mg; aproximadamente 20-30 mg; aproximadamente 30-40 mg; aproximadamente 40-50 mg; aproximadamente 50-60 mg; aproximadamente 60-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-Se pueden administrar 200 mg; aproximadamente 10 mg; aproximadamente 20 mg; aproximadamente 60 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 150 mg de fluoxetina o cualquier dosis en un intervalo limitado por cualquiera de estos valores puede administrarse.

Para una combinación de mianserina y TBZ, α -HTBZ, o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 1-300 mg; aproximadamente 1-90 mg; aproximadamente 1-60 mg; aproximadamente 1-30 mg; aproximadamente 1-25 mg; aproximadamente 1-20 mg; aproximadamente 1-15 mg; aproximadamente 1-10 mg; aproximadamente 10-20 mg; aproximadamente 20-30 mg; aproximadamente 30-40 mg; aproximadamente 40-50 mg; aproximadamente 50-60 mg; aproximadamente 60-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 90-100 mg;

aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 30 mg; aproximadamente 60 mg; aproximadamente 90 mg; aproximadamente 120 mg; aproximadamente 150 mg de mianserina o cualquier dosis en un intervalo limitado por cualquiera de estos valores pueden administrarse.

Para una combinación de imipramina y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 1-10 mg; aproximadamente 5-150 mg; aproximadamente 5-125 mg; aproximadamente 5-100 mg; aproximadamente 5-75 mg; aproximadamente 5-60 mg; aproximadamente 5-50 mg; aproximadamente 5-40 mg; aproximadamente 5-30 mg; aproximadamente 5-25 mg; aproximadamente 5-20 mg; aproximadamente 5-15 mg; aproximadamente 10-20 mg; aproximadamente 20-25 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 30-40 mg; aproximadamente 40-50 mg; aproximadamente 50-60 mg; aproximadamente 60-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 200-220 mg; aproximadamente 220-240 mg; aproximadamente 240-250 mg; aproximadamente 250-260 mg; aproximadamente 260-280 mg; aproximadamente 280-300 mg; aproximadamente 300-320 mg; aproximadamente 320-350 mg; aproximadamente 350-400 mg; aproximadamente 400-500 mg; aproximadamente 25 mg; aproximadamente 50 mg; aproximadamente 75 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 150 mg;

aproximadamente 250 mg; aproximadamente 300 mg de imipramina o cualquier dosis en un rango limitado por cualquiera de estos valores puede administrarse.

Para una combinación de 2-cloroimipramina y TBZ, α -HTBZ, o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 0,1-0,25 mg; aproximadamente 0,25-0,5 mg; aproximadamente 0,5-0,75 mg; aproximadamente 0,75-1 mg; aproximadamente 1-5 mg; aproximadamente 5-10 mg; aproximadamente 10-15 mg; aproximadamente 15 -20 mg; aproximadamente 20-25 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 30-40 mg; aproximadamente 40-50 mg; aproximadamente 50-60 mg; aproximadamente 60-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-150 mg; aproximadamente 150-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 200-220 mg; aproximadamente 220-240 mg; aproximadamente 240-250 mg; aproximadamente 250-260 mg; aproximadamente 260-280 mg; aproximadamente 280-300 mg; aproximadamente 300-320 mg; aproximadamente 320-350 mg; aproximadamente 350-400 mg; aproximadamente 400-450 mg; aproximadamente 450-500 mg; aproximadamente 500-550 mg; aproximadamente 550-600 mg; aproximadamente 600-650 mg; aproximadamente 650-700 mg; aproximadamente 700-800 mg; aproximadamente 800-1000 mg; aproximadamente 25 mg; aproximadamente 50 mg; aproximadamente 75 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 150 mg; aproximadamente 250 mg; aproximadamente 300 mg; aproximadamente 400 mg; aproximadamente 600 mg de 2-

cloroimipramina o cualquier dosis en un intervalo limitado por cualquiera de estos valores pueden administrarse.

Para una combinación de amitriptilina y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 1-10 mg; aproximadamente 5-100 mg; aproximadamente 5-70 mg; aproximadamente 5-60 mg; aproximadamente 5-50 mg; aproximadamente 5-40 mg; aproximadamente 5-35 mg; aproximadamente 5-30 mg; aproximadamente 5-25 mg; aproximadamente 5-20 mg; aproximadamente 10-20 mg; aproximadamente 20-30 mg; aproximadamente 30-40 mg; aproximadamente 40-50 mg; aproximadamente 50-60 mg; aproximadamente 60-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 200-220 mg; aproximadamente 220-240 mg; aproximadamente 240-250 mg; aproximadamente 250-260 mg; aproximadamente 260-280 mg; aproximadamente 280-300 mg; aproximadamente 300-320 mg; aproximadamente 320-350 mg; aproximadamente 350-400 mg; aproximadamente 400-500 mg; aproximadamente 10 mg; aproximadamente 25 mg; aproximadamente 50 mg; aproximadamente 75 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 150 mg; aproximadamente 250 mg; aproximadamente 300 mg de amitriptilina o cualquier dosis en un rango limitado por cualquiera de estos valores puede administrarse.

Para una combinación de amoxapina y TBZ, α -HTBZ, o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 1-10 mg; aproximadamente 10-20 mg; aproximadamente 10-300 mg; aproximadamente 10-250 mg; aproximadamente 10-200 mg; aproximadamente 10-150 mg; aproximadamente 10-120 mg; aproximadamente 10-100 mg; aproximadamente 10-80 mg; aproximadamente 10-60 mg; aproximadamente 10-40 mg; aproximadamente 20-25 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 30-40 mg; aproximadamente 40-50 mg; aproximadamente 50-60 mg; aproximadamente 60-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 200-220 mg; aproximadamente 220-240 mg; aproximadamente 240-250 mg; aproximadamente 250-260 mg; aproximadamente 260-280 mg; aproximadamente 280-300 mg; aproximadamente 300-320 mg; aproximadamente 320-350 mg; aproximadamente 350-400 mg; aproximadamente 400-500 mg; aproximadamente 500-600 mg; aproximadamente 600-700 mg; aproximadamente 700-800 mg; aproximadamente 25 mg; aproximadamente 50 mg; aproximadamente 75 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 150 mg; aproximadamente 250 mg; aproximadamente 300 mg; aproximadamente 400 mg de amoxapina o cualquier dosis en un rango delimitado por un cualquiera de estos valores puede administrarse.

Para una combinación de desipramina y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 1-10 mg; 1-15 mg; aproximadamente 10-20 mg; 10-25 mg; aproximadamente 10-30 mg; aproximadamente 10-40 mg; aproximadamente 10-50 mg; aproximadamente 10-60 mg; aproximadamente 10-70 mg; aproximadamente 10-80 mg; aproximadamente 10-90 mg; aproximadamente 10-100 mg; aproximadamente 10-120 mg; aproximadamente 10-140 mg; aproximadamente 10-150 mg; aproximadamente 10-180 mg; aproximadamente 10-200 mg; aproximadamente 20-30 mg; aproximadamente 20-40 mg; aproximadamente 30-40 mg; aproximadamente 40-50 mg; aproximadamente 40-60 mg; aproximadamente 50-60 mg; aproximadamente 60-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 90-110 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 180-220 mg; aproximadamente 200-220 mg; aproximadamente 220-240 mg; aproximadamente 240-250 mg; aproximadamente 250-260 mg; aproximadamente 260-280 mg; aproximadamente 280-300 mg; aproximadamente 280-320 mg; aproximadamente 300-350 mg; aproximadamente 350-400 mg; aproximadamente 100-200 mg; aproximadamente 25-100 mg; aproximadamente 25 mg; aproximadamente 50 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 200 mg; aproximadamente 250 mg de desipramina o cualquier dosis en un rango limitado por cualquiera de estos valores puede administrarse.

Para una combinación de protriptilina y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 5-100 mg; aproximadamente 2-5 mg; aproximadamente 2-6 mg; aproximadamente 2-7 mg; aproximadamente 2-8 mg; aproximadamente 2-9 mg; aproximadamente 2-10 mg; aproximadamente 2-11 mg; aproximadamente 2-12 mg; aproximadamente 2-13 mg; aproximadamente 2-14 mg; aproximadamente 2-15 mg; aproximadamente 2-20 mg; aproximadamente 2-21 mg; aproximadamente 2-22 mg; aproximadamente 2-23 mg; aproximadamente 2-24 mg; aproximadamente 2-25 mg; aproximadamente 2-26 mg; aproximadamente 2-27 mg; aproximadamente 2-28 mg; aproximadamente 2-29 mg; aproximadamente 2-30 mg; aproximadamente 2-35 mg; aproximadamente 2-40 mg; aproximadamente 15-60 mg; aproximadamente 1-5 mg; aproximadamente 5-10 mg; aproximadamente 10-15 mg; aproximadamente 15-20 mg; aproximadamente 20-25 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 30-35 mg; aproximadamente 35-40 mg; aproximadamente 40-45 mg; aproximadamente 45-50 mg; aproximadamente 50-55 mg; aproximadamente 55-60 mg; aproximadamente 60-65 mg; aproximadamente 65-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 10 mg; aproximadamente 20 mg; aproximadamente 30 mg; aproximadamente 60 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 150 mg de protriptilina o cualquier dosis en un rango limitado por cualquiera de estos valores puede administrarse.

Para una combinación de trimipramina y TBZ, α -HTBZ, o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de 20-300 mg; 1-10 mg; aproximadamente 5-20 mg; aproximadamente 5-25 mg; aproximadamente 5-30 mg; aproximadamente 5-35 mg; aproximadamente 5-40 mg; aproximadamente 5-45 mg; aproximadamente 5-50 mg; aproximadamente 5-55 mg; aproximadamente 5-60 mg; aproximadamente 5-65 mg; aproximadamente 5-70 mg; aproximadamente 5-75 mg; aproximadamente 5-100 mg; aproximadamente 5-125 mg; aproximadamente 5-150 mg; aproximadamente 10-20 mg; aproximadamente 20-30 mg; aproximadamente 30-40 mg; aproximadamente 40-50 mg; aproximadamente 50-60 mg; aproximadamente 60-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 100-200 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 180-220 mg; aproximadamente 200-220 mg; aproximadamente 220-240mg; aproximadamente 240-250 mg; aproximadamente 250-260 mg; aproximadamente 260-280 mg; aproximadamente 280-300 mg; aproximadamente 300-320 mg; aproximadamente 320-350 mg; aproximadamente 350-400 mg; aproximadamente 400-500 mg; aproximadamente 10 mg; aproximadamente 25 mg; aproximadamente 50 mg; aproximadamente 75 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 150 mg; aproximadamente 250 mg; aproximadamente 300 mg de trimipramina o cualquier dosis en un rango limitado por cualquiera de estos valores puede administrarse.

Para una combinación de nortriptilina y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 1-5 mg; aproximadamente 5-10 mg; aproximadamente 5-20 mg; aproximadamente 5-25 mg; aproximadamente 5-30 mg; aproximadamente 5-35 mg; aproximadamente 5-40 mg; aproximadamente 5-45 mg; aproximadamente 5-50 mg; aproximadamente 5-55 mg; aproximadamente 5-60 mg; aproximadamente 5-65 mg; aproximadamente 5-70 mg; aproximadamente 5-75 mg; aproximadamente 5-100 mg; aproximadamente 5-125 mg; aproximadamente 5-150 mg; aproximadamente 10-15 mg; aproximadamente 15-20 mg; aproximadamente 20-25 mg; aproximadamente 20-30 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 30-35 mg; aproximadamente 30-50 mg; aproximadamente 35-40 mg; aproximadamente 40-45 mg; aproximadamente 45-50 mg; aproximadamente 50-150 mg; aproximadamente 50-55 mg; aproximadamente 55-60 mg; aproximadamente 60-65 mg; aproximadamente 65-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; 80-120 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 10 mg; aproximadamente 20 mg; aproximadamente 30 mg; aproximadamente 60 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 150 mg de nortriptilina o cualquier dosis en un rango limitado por cualquiera de estos valores puede administrarse.

Para una combinación de maprotilina y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una

dosis diaria de aproximadamente 1-5 mg; aproximadamente 5-10 mg; aproximadamente 5-20 mg; aproximadamente 5-25 mg; aproximadamente 5-30 mg; aproximadamente 5-35 mg; aproximadamente 5-40 mg; aproximadamente 5-45 mg; aproximadamente 5-50 mg; aproximadamente 5-55 mg; aproximadamente 5-60 mg; aproximadamente 5-65 mg; aproximadamente 5-70 mg; aproximadamente 5-75 mg; aproximadamente 5-100 mg; aproximadamente 5-125 mg; aproximadamente 5-150 mg; aproximadamente 10-15 mg; aproximadamente 10-250 mg; aproximadamente 10-75 mg; aproximadamente 10-50 mg; aproximadamente 15-20 mg; aproximadamente 20-25 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 30-35 mg; aproximadamente 35-40 mg; aproximadamente 40-45 mg; aproximadamente 45-50 mg; aproximadamente 50-55 mg; aproximadamente 55-60 mg; aproximadamente 60-65 mg; aproximadamente 60-90 mg; aproximadamente 65-70 mg; aproximadamente 70-75 mg; aproximadamente 75-80 mg; aproximadamente 80-85 mg; aproximadamente 80-120 mg; aproximadamente 85-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 100-150 mg; aproximadamente 120-125 mg; aproximadamente 125-140 mg; aproximadamente 140-150 mg; aproximadamente 150-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 200-225 mg; aproximadamente 210-240 mg; aproximadamente 200-250 magnesio, aproximadamente 10 mg; aproximadamente 25 mg; aproximadamente 30 mg; aproximadamente 50 mg; aproximadamente 75 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 150 mg; aproximadamente 225 mg de maprotilina o cualquier dosis en un rango limitado por cualquiera de estos valores puede administrarse.

Para una combinación de fenelzina y TBZ, α -HTBZ, o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 1-5 mg; aproximadamente 5-10 mg; aproximadamente 5-20 mg; aproximadamente 5-25 mg; aproximadamente 5-30 mg; aproximadamente 5-35 mg; aproximadamente 5-40 mg; aproximadamente 5-45 mg; aproximadamente 5-50 mg; aproximadamente 5-55 mg; aproximadamente 5-60 mg; aproximadamente 5-65 mg; aproximadamente 5-70 mg; aproximadamente 5-75 mg; aproximadamente 5-90 mg; aproximadamente 10-15 mg; aproximadamente 15-20 mg; aproximadamente 20-25 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 30-35 mg; aproximadamente 35-40 mg; aproximadamente 40-45 mg; aproximadamente 40-50 mg; aproximadamente 45-50 mg; aproximadamente 50-55 mg; aproximadamente 50-70 mg; aproximadamente 50-200 mg; aproximadamente 55-60 mg; aproximadamente 60-65 mg; aproximadamente 60-90 mg; aproximadamente 65-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; 80-120 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 100-150 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 10 mg; aproximadamente 15 mg; aproximadamente 30 mg; aproximadamente 60 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 150 mg de fenelzina o cualquier dosis en un rango limitado por cualquiera de estos valores puede administrarse.

Para una combinación de isocarboxazida y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio),

una dosis diaria de aproximadamente 1-5 mg; aproximadamente 2-5 mg; aproximadamente 2-6 mg; aproximadamente 2-7 mg; aproximadamente 2-8 mg; aproximadamente 2-9 mg; aproximadamente 2-10 mg; aproximadamente 2-11 mg; aproximadamente 2-12 mg; aproximadamente 2-13 mg; aproximadamente 2-14 mg; aproximadamente 2-15 mg; aproximadamente 2-16 mg; aproximadamente 2-17 mg; aproximadamente 2-18 mg; aproximadamente 2-19 mg; aproximadamente 2-20 mg; aproximadamente 2-21 mg; aproximadamente 2-22 mg; aproximadamente 2-23 mg; aproximadamente 2-24 mg; aproximadamente 2-25 mg; aproximadamente 2-26 mg; aproximadamente 2-27 mg; aproximadamente 2-28 mg; aproximadamente 2-29 mg; aproximadamente 2-30 mg; aproximadamente 2-35 mg; aproximadamente 2-40 mg; aproximadamente 2-45 mg; aproximadamente 2-50 mg; aproximadamente 2-55 mg; aproximadamente 2-60 mg; aproximadamente 5-10 mg; aproximadamente 5-15 mg; aproximadamente 10-15 mg; aproximadamente 10-60 mg; aproximadamente 15-20 mg; aproximadamente 20-25 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 30-35 mg; aproximadamente 30-50 mg; aproximadamente 35-40 mg; aproximadamente 40-45 mg; aproximadamente 45-50 mg; aproximadamente 50-55 mg; aproximadamente 50-70 mg; aproximadamente 55-60 mg; aproximadamente 60-65 mg; aproximadamente 65-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 90-100 mg, aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 10 mg; aproximadamente 15 mg; aproximadamente 30 mg; aproximadamente 60 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 150 mg de

isocarboxazida o cualquier dosis en un intervalo limitado por cualquiera de estos valores puede administrarse.

Para una combinación de tranilcipromina y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 1-5 mg; aproximadamente 1-30 mg; aproximadamente 1-25 mg; aproximadamente 1-20 mg; aproximadamente 2-5 mg; aproximadamente 2-6 mg; aproximadamente 2-7 mg; aproximadamente 2-8 mg; aproximadamente 2-9 mg; aproximadamente 2-10 mg; aproximadamente 2-11 mg; aproximadamente 2-12 mg; aproximadamente 2-13 mg; aproximadamente 2-14 mg; aproximadamente 2-15 mg; aproximadamente 2-16 mg; aproximadamente 2-17 mg; aproximadamente 2-18 mg; aproximadamente 2-19 mg; aproximadamente 2-20 mg; aproximadamente 2-21 mg; aproximadamente 2-22 mg; aproximadamente 2-23 mg; aproximadamente 2-24 mg; aproximadamente 2-25 mg; aproximadamente 2-26 mg; aproximadamente 2-27 mg; aproximadamente 2-28 mg; aproximadamente 2-29 mg; aproximadamente 2-30 mg; aproximadamente 2-35 mg; aproximadamente 2-40 mg; aproximadamente 2-45 mg; aproximadamente 2-50 mg; aproximadamente 2-55 mg; aproximadamente 2-60 mg; aproximadamente 5-10 mg; aproximadamente 10-15 mg; aproximadamente 15-20 mg; aproximadamente 20-25 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 30-35 mg; aproximadamente 35-40 mg; aproximadamente 40-45 mg; aproximadamente 45-50 mg; aproximadamente 50-55 mg; aproximadamente 55-60 mg; aproximadamente 60-65 mg; aproximadamente 65-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-120

mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 10 mg; aproximadamente 15 mg; aproximadamente 30 mg; aproximadamente 60 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 150 mg de tranilcipromina o cualquier dosis en un rango limitado por cualquiera de estos valores puede administrarse.

Para una combinación de paroxetina y TBZ, α -HTBZ, o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 1-5 mg; aproximadamente 1-50 mg; aproximadamente 1-20 mg; aproximadamente 1-15 mg; aproximadamente 1-10 mg; aproximadamente 2-5 mg; aproximadamente 2-6 mg; aproximadamente 2-7 mg; aproximadamente 2-8 mg; aproximadamente 2-9 mg; aproximadamente 2-10 mg; aproximadamente 2-11 mg; aproximadamente 2-12 mg; aproximadamente 2-13 mg; aproximadamente 2-14 mg; aproximadamente 2-15 mg; aproximadamente 2-16 mg; aproximadamente 2-17 mg; aproximadamente 2-18 mg; aproximadamente 2-19 mg; aproximadamente 2-20 mg; aproximadamente 2-30 mg; aproximadamente 2-40 mg; aproximadamente 2-50 mg; aproximadamente 5-10 mg; aproximadamente 10-15 mg; aproximadamente 15-20 mg; aproximadamente 20-25 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 30-35 mg; aproximadamente 35-40 mg; aproximadamente 40-45 mg; aproximadamente 45-50 mg; aproximadamente 50-55 mg; aproximadamente 55-60 mg; aproximadamente 60-65 mg; aproximadamente 65-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-160 mg; aproximadamente 160-180 mg;

aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 10 mg; aproximadamente 15 mg; aproximadamente 20 mg; aproximadamente 30 mg; aproximadamente 60 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 150 mg de paroxetina o cualquier dosis en un intervalo limitado por cualquiera de estos valores puede administrarse.

Para una combinación de trazodona y TBZ, α -HTBZ, o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 1-10 mg; aproximadamente 10-20 mg; aproximadamente 10-30 mg; aproximadamente 10-40 mg; aproximadamente 10-50 mg; aproximadamente 10-60 mg; aproximadamente 10-70 mg; aproximadamente 10-80 mg; aproximadamente 10-90 mg; aproximadamente 10-100 mg; aproximadamente 10-120 mg; aproximadamente 10-140 mg; aproximadamente 10-150 mg; aproximadamente 10-180 mg; aproximadamente 10-200 mg; aproximadamente 10-250 mg; aproximadamente 10-300 mg; aproximadamente 20-25 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 30-40 mg; aproximadamente 40-50 mg; aproximadamente 50-60 mg; aproximadamente 60-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-150 mg; aproximadamente 150-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 200-220 mg; aproximadamente 220-240 mg; aproximadamente 240-250 mg; aproximadamente 250-260 mg; aproximadamente 260-280 mg; aproximadamente 280-300 mg; aproximadamente 300-320 mg; aproximadamente 320-350 mg; aproximadamente 350-400 mg; aproximadamente 400 -450 mg; aproximadamente 450-500 mg;

aproximadamente 500-550 mg; aproximadamente 550-600 mg; aproximadamente 600-650 mg; aproximadamente 650-700 mg; aproximadamente 25 mg; aproximadamente 50 mg; aproximadamente 75 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 150 mg; aproximadamente 250 mg; aproximadamente 300 mg; aproximadamente 400 mg; aproximadamente 600 mg de trazodona o cualquier dosis en un rango limitado por cualquiera de estos valores puede administrarse.

Para una combinación de citalopram y TBZ, α -HTBZ, o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 1-5 mg; aproximadamente 1-20 mg; aproximadamente 1-15 mg; aproximadamente 1-10 mg; aproximadamente 2-5 mg; aproximadamente 2-6 mg; aproximadamente 2-7 mg; aproximadamente 2-8 mg; aproximadamente 2-9 mg; aproximadamente 2-10 mg; aproximadamente 2-11 mg; aproximadamente 2-12 mg; aproximadamente 2-13 mg; aproximadamente 2-14 mg; aproximadamente 2-15 mg; aproximadamente 2-20 mg; aproximadamente 2-25 mg; aproximadamente 2-30 mg; aproximadamente 2-35 mg; aproximadamente 2-40 mg; aproximadamente 5-10 mg; aproximadamente 10-15 mg; aproximadamente 15-20 mg; aproximadamente 20-25 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 30-35 mg; aproximadamente 35-40 mg; aproximadamente 40-45 mg; aproximadamente 45-50 mg; aproximadamente 50-55 mg; aproximadamente 55-60 mg; aproximadamente 60-65 mg; aproximadamente 65-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg;

aproximadamente 10 mg; aproximadamente 15 mg; aproximadamente 20 mg; aproximadamente 30 mg; aproximadamente 40 mg; aproximadamente 60 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 150 mg de citalopram o cualquier dosis en un rango limitado por cualquiera de estos valores puede administrarse.

Para una combinación de sertralina y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 1-5 mg; aproximadamente 1-50 mg; aproximadamente 1-45 mg; aproximadamente 1-40 mg; aproximadamente 1-30 mg; aproximadamente 1-20 mg; aproximadamente 2-5 mg; aproximadamente 2-6 mg; aproximadamente 2-7 mg; aproximadamente 2-8 mg; aproximadamente 2-9 mg; aproximadamente 2-10 mg; aproximadamente 2-11 mg; aproximadamente 2-12 mg; aproximadamente 2-13 mg; aproximadamente 2-14 mg; aproximadamente 2-15 mg; aproximadamente 2-16 mg; aproximadamente 2-17 mg; aproximadamente 2-18 mg; aproximadamente 2-19 mg; aproximadamente 2-20 mg; aproximadamente 2-21 mg; aproximadamente 2-22 mg; aproximadamente 2-23 mg; aproximadamente 2-24 mg; aproximadamente 2-25 mg; aproximadamente 2-26 mg; aproximadamente 2-27 mg; aproximadamente 2-28 mg; aproximadamente 2-29 mg; aproximadamente 2-30 mg; aproximadamente 2-35 mg; aproximadamente 2-40 mg; aproximadamente 2-45 mg; aproximadamente 2-50 mg; aproximadamente 5-10 mg; aproximadamente 10-15 mg; aproximadamente 15-20 mg; aproximadamente 20-25 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 30-35 mg; aproximadamente 35-40 mg; aproximadamente 40-45 mg; aproximadamente 45-50 mg; aproximadamente 50-55 mg; aproximadamente 55-60 mg; aproximadamente 60-65 mg;

aproximadamente 65-70 mg; aproximadamente 70-75 mg; aproximadamente 75-80 mg; aproximadamente 80-85 mg; aproximadamente 85-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-125 mg; aproximadamente 125-140 mg; aproximadamente 140-150 mg; aproximadamente 150-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 200 - 300 mg; aproximadamente 10 mg; aproximadamente 25 mg; aproximadamente 30 mg; aproximadamente 50 mg; aproximadamente 75 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 150 mg; aproximadamente 200 mg; aproximadamente 225 mg de sertralina o cualquier dosis en un rango limitado por cualquiera de estos valores puede administrarse.

Para una combinación de ariloxi indanamina y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 0,1-0,25 mg; aproximadamente 0,25-0,5 mg; aproximadamente 0,5-0,75 mg; aproximadamente 0,75-1 mg; aproximadamente 1-5 mg; aproximadamente 5-10 mg; aproximadamente 10-15 mg; aproximadamente 15-20 mg; aproximadamente 20-25 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 30-40 mg; aproximadamente 40-50 mg; aproximadamente 50-60 mg; aproximadamente 60-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-150 mg; aproximadamente 150-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 200-220 mg; aproximadamente 220 - 240, aproximadamente 240-250 mg; aproximadamente 250-260 mg; aproximadamente

260-280 mg; aproximadamente 280-300 mg; aproximadamente 300-320 mg; aproximadamente 320-350 mg; aproximadamente 350-400 mg; aproximadamente 400-450 mg; aproximadamente 450-500 mg; aproximadamente 500-550 mg; aproximadamente 550-600 mg; aproximadamente 600-650 mg; aproximadamente 650-700 mg; aproximadamente 700-800 mg; aproximadamente 800-1000 mg; aproximadamente 25 mg; aproximadamente 50 mg; aproximadamente 75 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 150 mg; aproximadamente 250 mg; aproximadamente 300 mg; aproximadamente 400 mg; aproximadamente 600 mg de ariloxi indanamina o cualquier dosis en un rango limitado por cualquiera de estos valores puede administrarse.

Para una combinación de benactizina y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 0,1-0,25 mg; aproximadamente 0,25-0,5 mg; aproximadamente 0,5-0,75 mg; aproximadamente 0,75-1 mg; aproximadamente 1-5 mg; aproximadamente 5-10 mg; aproximadamente 10-15 mg; aproximadamente 15-20 mg; aproximadamente 20-25 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 30-40 mg; aproximadamente 40-50 mg; aproximadamente 50-60 mg; aproximadamente 60-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-150 mg; aproximadamente 150-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 200-220 mg; aproximadamente 220-240 mg; aproximadamente 240-250 mg; aproximadamente 250-260 mg;

aproximadamente 260-280 mg; aproximadamente 280-300 mg; aproximadamente 300-320 mg; aproximadamente 320-350 mg; aproximadamente 350-400 mg; aproximadamente 400-450 mg; aproximadamente 450-500 mg; aproximadamente 500-550 mg; aproximadamente 550-600 mg; aproximadamente 600-650 mg; aproximadamente 650-700 mg; aproximadamente 700-800 mg; aproximadamente 800-1000 mg; aproximadamente 25 mg; aproximadamente 50 mg; aproximadamente 75 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 150 mg; aproximadamente 250 mg; aproximadamente 300 mg; aproximadamente 400 mg; aproximadamente 600 mg de benactyzine o cualquier dosis en un rango limitado por cualquiera de estos valores puede administrarse.

Para una combinación de escitalopram y TBZ, α -HTBZ, o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 1-5 mg; aproximadamente 2-5 mg; aproximadamente 2-6 mg; aproximadamente 2-7 mg; aproximadamente 2-8 mg; aproximadamente 2-9 mg; aproximadamente 2-10 mg; aproximadamente 2-12 mg; aproximadamente 2-14 mg; aproximadamente 2-15 mg; aproximadamente 2-20 mg; aproximadamente 5-10 mg; aproximadamente 5-15 mg; aproximadamente 10-15 mg; aproximadamente 10-30 mg; aproximadamente 15-20 mg; aproximadamente 15-30 mg; aproximadamente 20-25 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 30-35 mg; aproximadamente 35-40 mg; aproximadamente 40-45 mg; aproximadamente 45-50 mg; aproximadamente 50-55 mg; aproximadamente 55-60 mg; aproximadamente 60-65 mg; aproximadamente 65-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg;

aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-200 mg; aproximadamente 5 mg; aproximadamente 10 mg; aproximadamente 15 mg; aproximadamente 20 mg; aproximadamente 25 mg; aproximadamente 30 mg; aproximadamente 35 mg; aproximadamente 40 mg; aproximadamente 50 mg de escitalopram o cualquier dosis en un intervalo limitado por cualquiera de estos valores puede administrarse.

Para una combinación de fluvoxamina y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de 50-300 mg; 1-10 mg; aproximadamente 10-20 mg; aproximadamente 10-30 mg; aproximadamente 10-40 mg; aproximadamente 10-50 mg; aproximadamente 10-60 mg; aproximadamente 10-70 mg; aproximadamente 10-80 mg; aproximadamente 10-90 mg; aproximadamente 10-100 mg; aproximadamente 10-120 mg; aproximadamente 10-140 mg; aproximadamente 10-150 mg; aproximadamente 10-180 mg; aproximadamente 10-200 mg; aproximadamente 10-250 mg; aproximadamente 10-300 mg; aproximadamente 20-30 mg; aproximadamente 30-40 mg; aproximadamente 40-50 mg; aproximadamente 50-60 mg; aproximadamente 60-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 90-110 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 180-220 mg; aproximadamente 200-220 mg; aproximadamente 220-240 mg; aproximadamente 240-250 mg; aproximadamente 240-260 mg; aproximadamente 250-260 mg; aproximadamente 260-280 mg; aproximadamente 280-300 mg; aproximadamente 280-320 mg; aproximadamente 300-

320 mg; aproximadamente 320-350 mg; aproximadamente 350-400 mg; aproximadamente 400-500 mg; aproximadamente 10 mg; aproximadamente 25 mg; aproximadamente 50 mg; aproximadamente 75 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 150 mg; aproximadamente 250 mg; aproximadamente 300 mg de fluvoxamina o cualquier dosis en un intervalo limitado por cualquiera de estos valores pueden administrarse.

Para una combinación de venlafaxina y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 1-10 mg; aproximadamente 5-20 mg; aproximadamente 5-25 mg; aproximadamente 5-30 mg; aproximadamente 5-35 mg; aproximadamente 5-40 mg; aproximadamente 5-45 mg; aproximadamente 5-50 mg; aproximadamente 5-55 mg; aproximadamente 5-60 mg; aproximadamente 5-65 mg; aproximadamente 5-70 mg; aproximadamente 5-75 mg; aproximadamente 5-100 mg; aproximadamente 5-125 mg; aproximadamente 5-150 mg; aproximadamente 10-20 mg; aproximadamente 20-25 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 30-40 mg; aproximadamente 40-50 mg; aproximadamente 50-60 mg; aproximadamente 60-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-150 mg; aproximadamente 120-180 mg; aproximadamente 150-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 200-220 mg; aproximadamente 220-240 mg; aproximadamente 240-250 mg; aproximadamente 250-260 mg; aproximadamente 260-280 mg; aproximadamente 280-300 mg; aproximadamente 300-

320 mg; aproximadamente 320-350 mg; aproximadamente 350 -400 mg; aproximadamente 400-450 mg; aproximadamente 450-500 mg; aproximadamente 500-550 mg; aproximadamente 550-600 mg; aproximadamente 25 mg; aproximadamente 50 mg; aproximadamente 75 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 150 mg; aproximadamente 225, aproximadamente 250 mg; aproximadamente 375 mg; aproximadamente 400 mg; aproximadamente 600 mg de venlafaxina o cualquier dosis en un intervalo limitado por cualquiera de estos valores pueden administrarse.

Para una combinación de desvenlafaxina y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ (incluyendo TBZ modificada con deuterio, α -HTBZ o β -HTBZ y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 2-5 mg; aproximadamente 2-6 mg; aproximadamente 2-7 mg; aproximadamente 2-8 mg; aproximadamente 2-9 mg; aproximadamente 2-10 mg; aproximadamente 2-11 mg; aproximadamente 2-12 mg; aproximadamente 2-13 mg; aproximadamente 2-14 mg; aproximadamente 2-15 mg; aproximadamente 2-20 mg; aproximadamente 2-21 mg; aproximadamente 2-22 mg; aproximadamente 2-23 mg; aproximadamente 2-24 mg; aproximadamente 2-25 mg; aproximadamente 2-30 mg; aproximadamente 2-35 mg; aproximadamente 2-40 mg; aproximadamente 2-45 mg; aproximadamente 2-50 mg; aproximadamente 2-75 mg; aproximadamente 2-100 mg; aproximadamente 1-5 mg; aproximadamente 5-10 mg; aproximadamente 10-15 mg; aproximadamente 15-20 mg; aproximadamente 20-25 mg; aproximadamente 20-30 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 30-35 mg; aproximadamente 35-40 mg; aproximadamente 40-45 mg; aproximadamente 40-60 mg; aproximadamente 45-50 mg; aproximadamente 50-55 mg; aproximadamente 55-60 mg;

aproximadamente 60-65 mg; aproximadamente 65-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 80-120 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 10 mg; aproximadamente 15 mg; aproximadamente 20 mg; aproximadamente 30 mg; aproximadamente 40 mg; aproximadamente 60 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 150 mg de desvenlafaxina o cualquier dosis en un intervalo limitado por cualquiera de estos valores puede administrarse.

Para una combinación de duloxetina y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 1-5 mg; aproximadamente 2-5 mg; aproximadamente 2-6 mg; aproximadamente 2-7 mg; aproximadamente 2-8 mg; aproximadamente 2-9 mg; aproximadamente 2-10 mg; aproximadamente 2-11 mg; aproximadamente 2-12 mg; aproximadamente 2-13 mg; aproximadamente 2-14 mg; aproximadamente 2-15 mg; aproximadamente 2-20 mg; aproximadamente 2-21 mg; aproximadamente 2-22 mg; aproximadamente 2-23 mg; aproximadamente 2-24 mg; aproximadamente 2-25 mg; aproximadamente 2-26 mg; aproximadamente 2-27 mg; aproximadamente 2-28 mg; aproximadamente 2-29 mg; aproximadamente 2-30 mg; aproximadamente 2-35 mg; aproximadamente 2-40 mg; aproximadamente 2-45 mg; aproximadamente 2-60 mg; aproximadamente 2-90 mg; aproximadamente 2-120 mg; aproximadamente 5-10 mg; aproximadamente 10-15 mg; aproximadamente 15-20 mg; aproximadamente 20-25 mg; aproximadamente 20-40 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 30-35 mg;

aproximadamente 30-50 mg; aproximadamente 35-40 mg; aproximadamente 40-45 mg; aproximadamente 45-50 mg; aproximadamente 50-55 mg; aproximadamente 50-70 mg; aproximadamente 55-60 mg; aproximadamente 60-65 mg; aproximadamente 65-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 10 mg; aproximadamente 15 mg; aproximadamente 20 mg; aproximadamente 30 mg; aproximadamente 40 mg; aproximadamente 60 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 120 mg de duloxetina o cualquier dosis en un rango limitado por cualquiera de estos valores puede administrarse.

Para una combinación de mirtazapina y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 2-5 mg; aproximadamente 2-6 mg; aproximadamente 2-7 mg; aproximadamente 2-8 mg; aproximadamente 2-9 mg; aproximadamente 2-10 mg; aproximadamente 2-11 mg; aproximadamente 2-12 mg; aproximadamente 2-13 mg; aproximadamente 2-14 mg; aproximadamente 2-15 mg; aproximadamente 2-20 mg; aproximadamente 2-25 mg; aproximadamente 2-30 mg; aproximadamente 2-35 mg; aproximadamente 2-40 mg; aproximadamente 2-45 mg; aproximadamente 1-5 mg; aproximadamente 5-10 mg; aproximadamente 5-100 mg; aproximadamente 10-15 mg; aproximadamente 10-50 mg; aproximadamente 15-20 mg; aproximadamente 15-45 mg; aproximadamente 20-25 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 30-35 mg; aproximadamente 35-40 mg; aproximadamente 40-45 mg; aproximadamente 45-50 mg;

aproximadamente 50-55 mg; aproximadamente 55-60 mg; aproximadamente 60-65 mg; aproximadamente 65-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 10 mg; aproximadamente 15 mg; aproximadamente 20 mg; aproximadamente 30 mg; aproximadamente 40 mg; aproximadamente 45 mg; aproximadamente 60 mg; aproximadamente 75 mg de mirtazapina o cualquier dosis en un rango limitado por cualquiera de estos valores puede administrarse.

Para una combinación de nefazodona y TBZ, α -HTBZ, o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 1-10 mg; aproximadamente 10-20 mg; aproximadamente 20-40 mg; aproximadamente 20-50 mg; aproximadamente 20-60 mg; aproximadamente 20-70 mg; aproximadamente 20-80 mg; aproximadamente 20-90 mg; aproximadamente 20-100 mg; aproximadamente 20-120 mg; aproximadamente 20-140 mg; aproximadamente 20-160 mg; aproximadamente 20-180 mg; aproximadamente 20-200 mg; aproximadamente 20-250 mg; aproximadamente 20-300 mg; aproximadamente 20-450 mg; aproximadamente 20-600 mg; aproximadamente 20-25 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 30-40 mg; aproximadamente 40-50 mg; aproximadamente 50-60 mg; aproximadamente 60-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 80-120 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente

140-150 mg; aproximadamente 150-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 160-240 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 200-220 mg; aproximadamente 220-240 mg; aproximadamente 240-250 mg; aproximadamente 250-260 mg; aproximadamente 260-280 mg; aproximadamente 280-300 mg; aproximadamente 300 -320 mg; aproximadamente 320-350 mg; aproximadamente 350-400 mg; aproximadamente 400-450 mg; aproximadamente 450-500 mg; aproximadamente 500-550 mg; aproximadamente 550 -600 mg; aproximadamente 600-650 mg; aproximadamente 650-700 mg; aproximadamente 700-1000 mg; aproximadamente 1000-1500 mg; aproximadamente 25 mg; aproximadamente 50 mg; aproximadamente 75 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 150 mg; aproximadamente 250 mg; aproximadamente 300 mg; aproximadamente 400 mg; aproximadamente 600 mg de nefazodona o cualquier dosis en un intervalo limitado por cualquiera de estos valores puede administrarse.

Para una combinación de selegilina y TBZ, α -HTBZ, o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 0,5-2 mg; aproximadamente 2-5 mg; aproximadamente 1-10 mg; aproximadamente 1-9 mg; aproximadamente 1-8 mg; aproximadamente 1-7 mg; aproximadamente 1-6 mg; aproximadamente 1-5 mg; aproximadamente 1-3 mg; aproximadamente 3-5 mg; aproximadamente 5-10 mg; aproximadamente 5-15 mg; aproximadamente 10-15 mg; aproximadamente 15-25 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 30-35 mg; aproximadamente 35-40 mg; aproximadamente 40-45 mg; aproximadamente 45-50 mg; aproximadamente 5 mg; aproximadamente 10 mg;

aproximadamente 15 mg; aproximadamente 20 mg; aproximadamente 30 mg; aproximadamente 40 mg de selegilina o cualquier dosis en un rango limitado por cualquiera de estos valores puede administrarse.

Para una combinación de sibutramina y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 1-5 mg; aproximadamente 1-15 mg; aproximadamente 1-10 mg; aproximadamente 1-8 mg; aproximadamente 5-10 mg; aproximadamente 10-15 mg; aproximadamente 15-20 mg; aproximadamente 20-25 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 30-35 mg; aproximadamente 35 -40 mg; aproximadamente 40-45 mg; aproximadamente 45-50 mg; aproximadamente 50-55 mg; aproximadamente 55-60 mg; aproximadamente 60-65 mg; aproximadamente 65-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 5 mg; aproximadamente 10 mg; aproximadamente 15 mg; aproximadamente 20 mg; aproximadamente 30 mg; aproximadamente 40 mg; aproximadamente 60 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 120 mg de sibutramina o cualquier dosis en un intervalo limitado por cualquiera de estos valores puede administrarse.

Para una combinación de rasagilina y TBZ, α -HTBZ, o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 0,1-0,3 mg; aproximadamente 0,3-0,5 mg; aproximadamente 0,3-0,7 mg; aproximadamente 0,5-0,7 mg; aproximadamente 0,5-1,5 mg; aproximadamente 0,7-0,9 mg; aproximadamente 0,9-1,0 mg; aproximadamente 1,0-

1,5 mg; aproximadamente 1,5-2,0 mg; aproximadamente 2,0-3,0 mg; aproximadamente 0,1 mg; aproximadamente 0,25 mg; aproximadamente 0,5 mg; aproximadamente 0,75 mg; aproximadamente 1 mg; aproximadamente 2 mg de rasagilina o cualquier dosis en un rango limitado por cualquier de estos valores pueden administrarse.

Para una combinación de milnacipran y TBZ, α -HTBZ, o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 1-7,5 mg; aproximadamente 7,5-12,5 mg; aproximadamente 5-20 mg; aproximadamente 5-100 mg; aproximadamente 5-90 mg; aproximadamente 5-80 mg; aproximadamente 5-70 mg; aproximadamente 5-60 mg; aproximadamente 5-50 mg; aproximadamente 5-40 mg; aproximadamente 12,5-15 mg; aproximadamente 15-20 mg; aproximadamente 20-30 mg; aproximadamente 20-25 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 30-35 mg; aproximadamente 35-40 mg; aproximadamente 40-45 mg; aproximadamente 45-50 mg; aproximadamente 50-55 mg; aproximadamente 40-60 mg; aproximadamente 55-60 mg; aproximadamente 60-65 mg; aproximadamente 65-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 80-120 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 180-220 mg; aproximadamente 200-300 mg; aproximadamente 300-400 mg; aproximadamente 7,5 mg; aproximadamente 12,5 mg; aproximadamente 25 mg; aproximadamente 50 mg; aproximadamente 75 mg; aproximadamente 60 mg; aproximadamente 100 mg;

aproximadamente 200 mg de milnaciprán o cualquier dosis en un rango limitado por cualquiera de estos valores puede administrarse.

Para una combinación de moclobemida y TBZ, α -HTBZ, o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 1-10 mg; aproximadamente 10-20 mg; aproximadamente 20-25 mg; aproximadamente 20-450 mg; aproximadamente 20-300 mg; aproximadamente 20-250 mg; aproximadamente 20-200 mg; aproximadamente 20-150 mg; aproximadamente 20-100 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 30-40 mg; aproximadamente 40-50 mg; aproximadamente 50-60 mg; aproximadamente 60-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-150 mg; aproximadamente 150-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 200-220 mg; aproximadamente 220-240 mg; aproximadamente 240-250 mg; aproximadamente 250-260 mg; aproximadamente 260-280 mg; aproximadamente 280-320 mg; aproximadamente 280-300 mg; aproximadamente 300-320 mg; aproximadamente 320-350 mg; aproximadamente 350-400 mg; aproximadamente 430-470 mg; aproximadamente 400-450 mg; aproximadamente 450-500 mg; aproximadamente 500-550 mg; aproximadamente 550-600 mg; aproximadamente 600-650 mg; aproximadamente 650-700 mg; aproximadamente 25 mg; aproximadamente 50 mg; aproximadamente 75 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 150 mg; aproximadamente 250 mg; aproximadamente 300 mg; aproximadamente 400 mg;

aproximadamente 600 mg de moclobemida o cualquier dosis en un rango limitado por cualquiera de estos valores puede administrarse.

Para una combinación de nialamida y TBZ, α -HTBZ, o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 0,1-0,25 mg; aproximadamente 0,25-0,5 mg; aproximadamente 0,5-0,75 mg; aproximadamente 0,75-1 mg; aproximadamente 1-5 mg; aproximadamente 5-10 mg; aproximadamente 10-15 mg; aproximadamente 15-20 mg; aproximadamente 20-25 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 30-40 mg; aproximadamente 40-50 mg; aproximadamente 50-60 mg; aproximadamente 60-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-150 mg; aproximadamente 150-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 200-220 mg; aproximadamente 220-240 mg; aproximadamente 240-250 mg; aproximadamente 250-260 mg; aproximadamente 260-280 mg; aproximadamente 280-300 mg; aproximadamente 300-320 mg; aproximadamente 320-350 mg; aproximadamente 350-400 mg; aproximadamente 400-450 mg; aproximadamente 450-500 mg; aproximadamente 500-550 mg; aproximadamente 550-600 mg; aproximadamente 600-650 mg; aproximadamente 650-700 mg; aproximadamente 700-800 mg; aproximadamente 800-1000 mg; aproximadamente 25 mg; aproximadamente 50 mg; aproximadamente 75 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 150 mg; aproximadamente 250 mg; aproximadamente 300 mg; aproximadamente 400 mg; aproximadamente 600 mg de

nialamida o cualquier dosis en un intervalo limitado por cualquiera de estos valores pueden administrarse.

Para una combinación de iproniazida y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 0,1-0,25 mg; aproximadamente 0,25-0,5 mg; aproximadamente 0,5-0,75 mg; aproximadamente 0,75-1 mg; aproximadamente 1-5 mg; aproximadamente 5-10 mg; aproximadamente 10-15 mg; aproximadamente 15-20 mg; aproximadamente 20-25 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 30-40 mg; aproximadamente 40-50 mg; aproximadamente 50-60 mg; aproximadamente 60-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-150 mg; aproximadamente 150-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 200-220 mg; aproximadamente 220-240 mg; aproximadamente 240-250 mg; aproximadamente 250-260 mg; aproximadamente 260-280 mg; aproximadamente 280-300 mg; aproximadamente 300-320 mg; aproximadamente 320-350 mg; aproximadamente 350-400 mg; aproximadamente 400-450 mg; aproximadamente 450-500 mg; aproximadamente 500-550 mg; aproximadamente 550-600 mg; aproximadamente 600-650 mg; aproximadamente 650-700 mg; aproximadamente 700-800 mg; aproximadamente 800-1000 mg; aproximadamente 25 mg; aproximadamente 50 mg; aproximadamente 75 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 150 mg; aproximadamente 250 mg; aproximadamente 300 mg; aproximadamente 400 mg; aproximadamente 600 mg de

iproniazida o cualquier dosis en un rango limitado por cualquiera de estos valores pueden administrarse.

Para una combinación de iproclozida y TBZ, α -HTBZ, o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 0,1-0,25 mg; aproximadamente 0,25-0,5 mg; aproximadamente 0,5-0,75 mg; aproximadamente 0,75-1 mg; aproximadamente 1-5 mg; aproximadamente 5-10 mg; aproximadamente 10-15 mg; aproximadamente 15-20 mg; aproximadamente 20-25 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 30-40 mg; aproximadamente 40-50 mg; aproximadamente 50-60 mg; aproximadamente 60-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-150 mg; aproximadamente 150-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 200-220 mg; aproximadamente 220-240 mg; aproximadamente 240-250 mg; aproximadamente 250-260 mg; aproximadamente 260-280 mg; aproximadamente 280-300 mg; aproximadamente 300-320 mg; aproximadamente 320-350 mg; aproximadamente 350-400 mg; aproximadamente 400-450 mg; aproximadamente 450-500 mg; aproximadamente 500-550 mg; aproximadamente 550-600 mg; aproximadamente 600-650 mg; aproximadamente 650-700 mg; aproximadamente 700-800 mg; aproximadamente 800-1000 mg; aproximadamente 25 mg; aproximadamente 50 mg; aproximadamente 75 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 150 mg; aproximadamente 250 mg; aproximadamente 300 mg; aproximadamente 400 mg; aproximadamente 600 mg de

iproclozida o cualquier dosis en un rango limitado por cualquiera de estos valores pueden administrarse.

Para una combinación de toloxatona y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 0,1-0,25 mg; aproximadamente 0,25-0,5 mg; aproximadamente 0,5-0,75 mg; aproximadamente 0,75-1 mg; aproximadamente 1-5 mg; aproximadamente 5-10 mg; aproximadamente 10-15 mg; aproximadamente 15-20 mg; aproximadamente 20-25 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 30-40 mg; aproximadamente 40-50 mg; aproximadamente 50-60 mg; aproximadamente 60-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-150 mg; aproximadamente 150-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 200-220 mg; aproximadamente 220-240 mg; aproximadamente 240-250 mg; aproximadamente 250-260 mg; aproximadamente 260-280 mg; aproximadamente 280-300 mg; aproximadamente 300-320 mg; aproximadamente 320-350 mg; aproximadamente 350-400 mg; aproximadamente 400-450 mg; aproximadamente 450-500 mg; aproximadamente 500-550 mg; aproximadamente 550-600 mg; aproximadamente 600-650 mg; aproximadamente 650-700 mg; aproximadamente 700-800 mg; aproximadamente 800-1000 mg; aproximadamente 25 mg; aproximadamente 50 mg; aproximadamente 75 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 150 mg; aproximadamente 250 mg; aproximadamente 300 mg; aproximadamente 400 mg; aproximadamente 600 mg de

toloxatona o cualquier dosis en un intervalo limitado por cualquiera de estos valores pueden administrarse.

Para una combinación de butriptilina y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 0,1-0,25 mg; aproximadamente 0,25-0,5 mg; aproximadamente 0,5-0,75 mg; aproximadamente 0,75-1 mg; aproximadamente 1-5 mg; aproximadamente 5-10 mg; aproximadamente 10-15 mg; aproximadamente 15-20 mg; aproximadamente 20-25 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 30-40 mg; aproximadamente 40-50 mg; aproximadamente 50-60 mg; aproximadamente 60-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-150 mg; aproximadamente 150-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 200-220 mg; aproximadamente 220-240 mg; aproximadamente 240-250 mg; aproximadamente 250-260 mg; aproximadamente 260-280 mg; aproximadamente 280-300 mg; aproximadamente 300-320 mg; aproximadamente 320-350 mg; aproximadamente 350-400 mg; aproximadamente 400-450 mg; aproximadamente 450-500 mg; aproximadamente 500-550 mg; aproximadamente 550-600 mg; aproximadamente 600-650 mg; aproximadamente 650-700 mg; aproximadamente 700-800 mg; aproximadamente 800-1000 mg; aproximadamente 25 mg; aproximadamente 50 mg; aproximadamente 75 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 150 mg; aproximadamente 250 mg; aproximadamente 300 mg; aproximadamente 400 mg; aproximadamente 600 mg de

butriptilina o cualquier dosis en un rango limitado por cualquiera de estos valores pueden administrarse.

Para una combinación de dosulepina y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 0,1-0,25 mg; aproximadamente 0,25-0,5 mg; aproximadamente 0,5-0,75 mg; aproximadamente 0,75-1 mg; aproximadamente 1-5 mg; aproximadamente 5-10 mg; aproximadamente 10-15 mg; aproximadamente 15-20 mg; aproximadamente 20-25 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 30-40 mg; aproximadamente 40-50 mg; aproximadamente 50-60 mg; aproximadamente 60-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-150 mg; aproximadamente 150-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 200-220 mg; aproximadamente 220-240 mg; aproximadamente 240-250 mg; aproximadamente 250-260 mg; aproximadamente 260-280 mg; aproximadamente 280-300 mg; aproximadamente 300-320 mg; aproximadamente 320-350 mg; aproximadamente 350-400 mg; aproximadamente 400-450 mg; aproximadamente 450-500 mg; aproximadamente 500-550 mg; aproximadamente 550-600 mg; aproximadamente 600-650 mg; aproximadamente 650-700 mg; aproximadamente 700-800 mg; aproximadamente 800-1000 mg; aproximadamente 25 mg; aproximadamente 50 mg; aproximadamente 75 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 150 mg; aproximadamente 250 mg; aproximadamente 300 mg; aproximadamente 400 mg; aproximadamente 600 mg de

dosulepina o cualquier dosis en un rango limitado por cualquiera de estos valores pueden administrarse.

Para una combinación de dibenzepina y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 0,1-0,25 mg; aproximadamente 0,25-0,5 mg; aproximadamente 0,5-0,75 mg; aproximadamente 0,75-1 mg; aproximadamente 1-5 mg; aproximadamente 5-10 mg; aproximadamente 10-15 mg; aproximadamente 15-20 mg; aproximadamente 20-25 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 30-40 mg; aproximadamente 40-50 mg; aproximadamente 50-60 mg; aproximadamente 60-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-150 mg; aproximadamente 150-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 200-220 mg; aproximadamente 220-240 mg; aproximadamente 240-250 mg; aproximadamente 250-260 mg; aproximadamente 260-280 mg; aproximadamente 280-300 mg; aproximadamente 300-320 mg; aproximadamente 320-350 mg; aproximadamente 350-400 mg; aproximadamente 400-450 mg; aproximadamente 450-500 mg; aproximadamente 500-550 mg; aproximadamente 550-600 mg; aproximadamente 600-650 mg; aproximadamente 650-700 mg; aproximadamente 700-800 mg; aproximadamente 800-1000 mg; aproximadamente 25 mg; aproximadamente 50 mg; aproximadamente 75 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 150 mg; aproximadamente 250 mg; aproximadamente 300 mg; aproximadamente 400 mg; aproximadamente 600 mg de

dibenzepina o cualquier dosis en un rango limitado por cualquiera de estos valores pueden administrarse.

Para una combinación de iprindol y TBZ, α -HTBZ, o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 0,1-0,25 mg; aproximadamente 0,25-0,5 mg; aproximadamente 0,5-0,75 mg; aproximadamente 0,75-1 mg; aproximadamente 1-5 mg; aproximadamente 5-10 mg; aproximadamente 10-15 mg; aproximadamente 15-20 mg; aproximadamente 20-25 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 30-40 mg; aproximadamente 40-50 mg; aproximadamente 50-60 mg; aproximadamente 60-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-150 mg; aproximadamente 150-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 200-220 mg; aproximadamente 220-240 mg; aproximadamente 240-250 mg; aproximadamente 250-260 mg; aproximadamente 260-280 mg; aproximadamente 280-300 mg; aproximadamente 300-320 mg; aproximadamente 320-350 mg; aproximadamente 350-400 mg; aproximadamente 400-450 mg; aproximadamente 450-500 mg; aproximadamente 500-550 mg; aproximadamente 550-600 mg; aproximadamente 600-650 mg; aproximadamente 650-700 mg; aproximadamente 700-800 mg; aproximadamente 800-1000 mg; aproximadamente 25 mg; aproximadamente 50 mg; aproximadamente 75 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 150 mg; aproximadamente 250 mg; aproximadamente 300 mg; aproximadamente 400 mg; aproximadamente 600 mg de

iprindol, o cualquier dosis en un rango limitado por cualquiera de estos valores pueden administrarse.

Para una combinación de lofepramina y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 0,1-0,25 mg; aproximadamente 0,25-0,5 mg; aproximadamente 0,5-0,75 mg; aproximadamente 0,75-1 mg; aproximadamente 1-5 mg; aproximadamente 5-10 mg; aproximadamente 10-15 mg; aproximadamente 15-20 mg; aproximadamente 20-25 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 30-40 mg; aproximadamente 40-50 mg; aproximadamente 50-60 mg; aproximadamente 60-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-150 mg; aproximadamente 150-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 200-220 mg; aproximadamente 220-240 mg; aproximadamente 240-250 mg; aproximadamente 250-260 mg; aproximadamente 260-280 mg; aproximadamente 280-300 mg; aproximadamente 300-320 mg; aproximadamente 320-350 mg; aproximadamente 350-400 mg; aproximadamente 400-450 mg; aproximadamente 450-500 mg; aproximadamente 500-550 mg; aproximadamente 550-600 mg; aproximadamente 600-650 mg; aproximadamente 650-700 mg; aproximadamente 700-800 mg; aproximadamente 800-1000 mg; aproximadamente 25 mg; aproximadamente 50 mg; aproximadamente 75 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 150 mg; aproximadamente 250 mg; aproximadamente 300 mg; aproximadamente 400 mg; aproximadamente 600 mg de

lofepramina o cualquier dosis en un rango limitado por cualquiera de estos valores pueden administrarse.

Para una combinación de pipramol y TBZ, α -HTBZ, o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 0,1-0,25 mg; aproximadamente 0,25-0,5 mg; aproximadamente 0,5-0,75 mg; aproximadamente 0,75-1 mg; aproximadamente 1-5 mg; aproximadamente 5-10 mg; aproximadamente 10-15 mg; aproximadamente 15-20 mg; aproximadamente 20-25 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 30-40 mg; aproximadamente 40-50 mg; aproximadamente 50-60 mg; aproximadamente 60-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-150 mg; aproximadamente 150-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 200-220 mg; aproximadamente 220-240 mg; aproximadamente 240-250 mg; aproximadamente 250-260 mg; aproximadamente 260-280 mg; aproximadamente 280-300 mg; aproximadamente 300-320 mg; aproximadamente 320-350 mg; aproximadamente 350-400 mg; aproximadamente 400-450 mg; aproximadamente 450-500 mg; aproximadamente 500-550 mg; aproximadamente 550-600 mg; aproximadamente 600-650 mg; aproximadamente 650-700 mg; aproximadamente 700-800 mg; aproximadamente 800-1000 mg; aproximadamente 25 mg; aproximadamente 50 mg; aproximadamente 75 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 150 mg; aproximadamente 250 mg; aproximadamente 300 mg; aproximadamente 400 mg; aproximadamente 600 mg de

opipramol o cualquier dosis en un rango limitado por cualquiera de estos valores pueden administrarse.

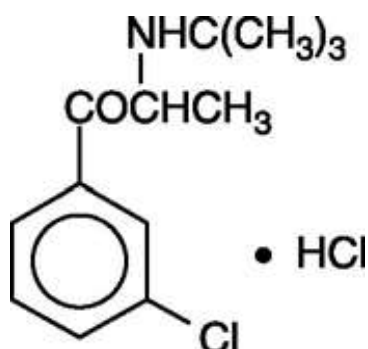
Para una combinación de norfluoxetina y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 0,1-0,25 mg; aproximadamente 0,25-0,5 mg; aproximadamente 0,5-0,75 mg; aproximadamente 0,75-1 mg; aproximadamente 1-5 mg; aproximadamente 5-10 mg; aproximadamente 10-15 mg; aproximadamente 15-20 mg; aproximadamente 20-25 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 30-40 mg; aproximadamente 40-50 mg; aproximadamente 50-60 mg; aproximadamente 60-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-150 mg; aproximadamente 150-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 200-220 mg; aproximadamente 220-240 mg; aproximadamente 240-250 mg; aproximadamente 250-260 mg; aproximadamente 260-280 mg; aproximadamente 280-300 mg; aproximadamente 300-320 mg; aproximadamente 320-350 mg; aproximadamente 350-400 mg; aproximadamente 400-450 mg; aproximadamente 450-500 mg; aproximadamente 500-550 mg; aproximadamente 550-600 mg; aproximadamente 600-650 mg; aproximadamente 650-700 mg; aproximadamente 700-800 mg; aproximadamente 800-1000 mg; aproximadamente 25 mg; aproximadamente 50 mg; aproximadamente 75 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 150 mg; aproximadamente 250 mg; aproximadamente 300 mg; aproximadamente 400 mg; aproximadamente 600 mg de

norfluoxetina o cualquier dosis en un rango limitado por cualquiera de estos valores pueden administrarse.

Para una combinación de dapoxetina y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ (incluyendo TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificada con deuterio y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin deuterio), una dosis diaria de aproximadamente 0,1-0,25 mg; aproximadamente 0,25-0,5 mg; aproximadamente 0,5-0,75 mg; aproximadamente 0,75-1 mg; aproximadamente 1-5 mg; aproximadamente 5-10 mg; aproximadamente 10-15 mg; aproximadamente 15-20 mg; aproximadamente 20-25 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 30-40 mg; aproximadamente 40-50 mg; aproximadamente 50-60 mg; aproximadamente 60-70 mg; aproximadamente 70-80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-150 mg; aproximadamente 150-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 200-220 mg; aproximadamente 220-240 mg; aproximadamente 240-250 mg; aproximadamente 250-260 mg; aproximadamente 260-280 mg; aproximadamente 280-300 mg; aproximadamente 300-320 mg; aproximadamente 320-350 mg; aproximadamente 350-400 mg; aproximadamente 400-450 mg; aproximadamente 450-500 mg; aproximadamente 500-550 mg; aproximadamente 550-600 mg; aproximadamente 600-650 mg; aproximadamente 650-700 mg; aproximadamente 700-800 mg; aproximadamente 800-1000 mg; aproximadamente 25 mg; aproximadamente 50 mg; aproximadamente 75 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 150 mg; aproximadamente 250 mg; aproximadamente 300 mg; aproximadamente 400 mg; aproximadamente 600 mg de

dapoxetina o cualquier dosis en un rango limitado por cualquiera de estos valores pueden administrarse.

El bupropión tiene la estructura que se muestra a continuación (se muestra la forma de hidrocloreto de bupropión).



La combinación de bupropión con TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ puede proporcionar una mayor eficacia, como un mayor alivio del dolor, de lo que se lograría de otra manera administrando cualquiera de los componentes solos. En metabolizadores rápidos, TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ pueden metabolizarse rápida y extensamente, lo que produce una exposición sistémica baja incluso a dosis altas. El bupropión, además de poseer propiedades antidepresivas y analgésicas, es un inhibidor del metabolismo de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ. El bupropión es un inhibidor de la recaptación de dopamina y norepinefrina. También puede ser un antagonista del receptor nicotínico de acetilcolina y puede modular las citocinas asociadas con enfermedades inflamatorias. El bupropión puede afectar los niveles de factor de necrosis tumoral alfa e interferón gamma. Los metabolitos de bupropión, que incluyen hidroxibupropión, treohidroxibupropión (también conocido como treohidrobupropión o, treodihidrobupropión), y eritrohidroxibupropión

(también conocido como eritrohidrobupropión o eritrodihidrobupropión), son también inhibidores de TBZ, α -HTBZ, o β -HTBZ metabolismo. Por tanto, el bupropión, que incluye una forma de bupropión que se convierte rápidamente en el cuerpo (como una sal, hidrato, solvato, polimorfo, etc.), es un profármaco de hidroxibupropión, treohidrobupropión y eritrohidrobupropión. Los profármacos de bupropión pueden incluir N-metilbupropión y N-bencilbupropión.

Como se explicó anteriormente, esta inhibición puede aumentar los niveles plasmáticos de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ, lo que da como resultado una eficacia aditiva o sinérgica, como el alivio de trastornos neurológicos que incluyen dolor, depresión, abandono del hábito de fumar, etc. Así, mientras que la inhibición del metabolismo de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ es sólo uno de los muchos beneficios potenciales de la combinación; la coadministración de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ con bupropión puede, por lo tanto, mejorar la eficacia del bupropión en muchos individuos. La coadministración de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ con bupropión puede mejorar las propiedades analgésicas del bupropión en muchas personas. La coadministración de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ con bupropión también puede mejorar las propiedades antidepresivas del bupropión en muchas personas, incluido un inicio de acción más rápido.

Otro beneficio potencial de la coadministración de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ y bupropión es que puede ser útil para reducir la posibilidad de un evento adverso, como somnolencia, asociado con el tratamiento con TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ. Esto puede ser útil, por ejemplo, en pacientes humanos con riesgo de experimentar el evento adverso como resultado de ser tratados con TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ.

Otro beneficio potencial de la coadministración de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ y bupropión es que puede ser útil para reducir la posibilidad de un evento adverso, como convulsiones, asociado con el tratamiento con bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos. Esto puede ser útil, por ejemplo, en pacientes humanos con riesgo de experimentar el evento adverso como resultado de ser tratados con bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos.

Con respecto a la TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ, bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos, la coadministración puede reducir un evento adverso del sistema nervioso central o periférico, un evento gastrointestinal u otro tipo de evento adverso asociado con cualquiera de estos compuestos. Los eventos adversos del sistema nervioso central (SNC) o del sistema nervioso periférico incluyen, pero no se limitan a, depresión, depresión agitada, sueños anormales, agitación, ideación suicida, compulsiones, comportamiento impulsivo, trastorno del sueño, acatisia/inquietud, trastorno cognitivo, babeo, discinesia, migraña, pérdida del conocimiento, síncope, ansiedad, irritabilidad, reacción obsesiva, disminución del apetito nerviosismo, mareos, insomnio, aturdimiento, temblor, alucinaciones, convulsiones, depresión del SNC, miedo, ansiedad, dolor de cabeza, aumento de la irritabilidad o excitación, tinnitus, somnolencia, mareos, sedación, somnolencia, confusión, desorientación, lasitud, falta de coordinación, fatiga, euforia, nerviosismo, insomnio, trastornos del sueño, convulsiones, excitación,

estados de tipo catatónico, histeria, alucinaciones, delirios, paranoia, dolores de cabeza y/o migraña y síntomas extrapiramidales como crisis oculógira, tortícolis, hiperexcitabilidad, aumento del tono muscular, ataxia, protrusión de la lengua, acatisia, dificultad de equilibrio, parkinsonismo, bradicinesia, mareos, disartria, marcha inestable y dolor de cabeza.

Los eventos adversos gastrointestinales incluyen, entre otros, náuseas, vómitos, dolor abdominal, dolor abdominal superior, evacuaciones intestinales frecuentes, dolor gastrointestinal, hipersecreción salival, colecistitis, disfagia, dispepsia, diarrea, distensión abdominal, flatulencia, úlceras pépticas con sangrado, heces blandas, estreñimiento, dolor de estómago, ardor de estómago, gases, pérdida de apetito, sensación de plenitud en el estómago, indigestión, hinchazón, hiperacidez, sequedad de boca, trastornos gastrointestinales y dolor gástrico.

Otros eventos adversos que pueden reducirse incluyen irritabilidad, fatiga, alteración de la marcha, dolor de pecho, resaca, caídas, laceraciones, equimosis, dificultad para respirar, bronquitis, exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o EPOC y disuria.

La coadministración de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ y un antidepresivo (como bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos) no requiere necesariamente la administración de los dos compuestos en la misma forma de dosificación. Por ejemplo, los dos compuestos pueden administrarse en una única forma de dosificación o pueden

administrarse en dos formas de dosificación separadas. Además, los dos compuestos se pueden administrar al mismo tiempo, pero esto no es necesario. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar en momentos diferentes cuando ambos están en un cuerpo humano al mismo tiempo durante al menos una parte del tiempo en que se lleva a cabo el tratamiento por coadministración.

En algunas realizaciones, la coadministración de una combinación de bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ da como resultado a bupropión, hidroxibupropión, eritrohidrohidrato, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos, y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ contribuyendo a las propiedades analgésicas de la combinación. Por ejemplo, la combinación puede tener propiedades analgésicas mejoradas en comparación con bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos, solo o en comparación con TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ solo, incluyendo un inicio de acción potencialmente más rápido.

En algunas realizaciones, la combinación puede tener propiedades analgésicas mejoradas de al menos aproximadamente 0,5%; al menos aproximadamente 1%; al menos aproximadamente 10%; al menos aproximadamente 20%; al menos aproximadamente 30%; al menos aproximadamente 50%; al menos 100%; hasta aproximadamente 500% o hasta 1000%; aproximadamente 0,5% hasta aproximadamente 1000%; aproximadamente 10% hasta aproximadamente 20%; aproximadamente 20% hasta aproximadamente 30%; aproximadamente 30% hasta

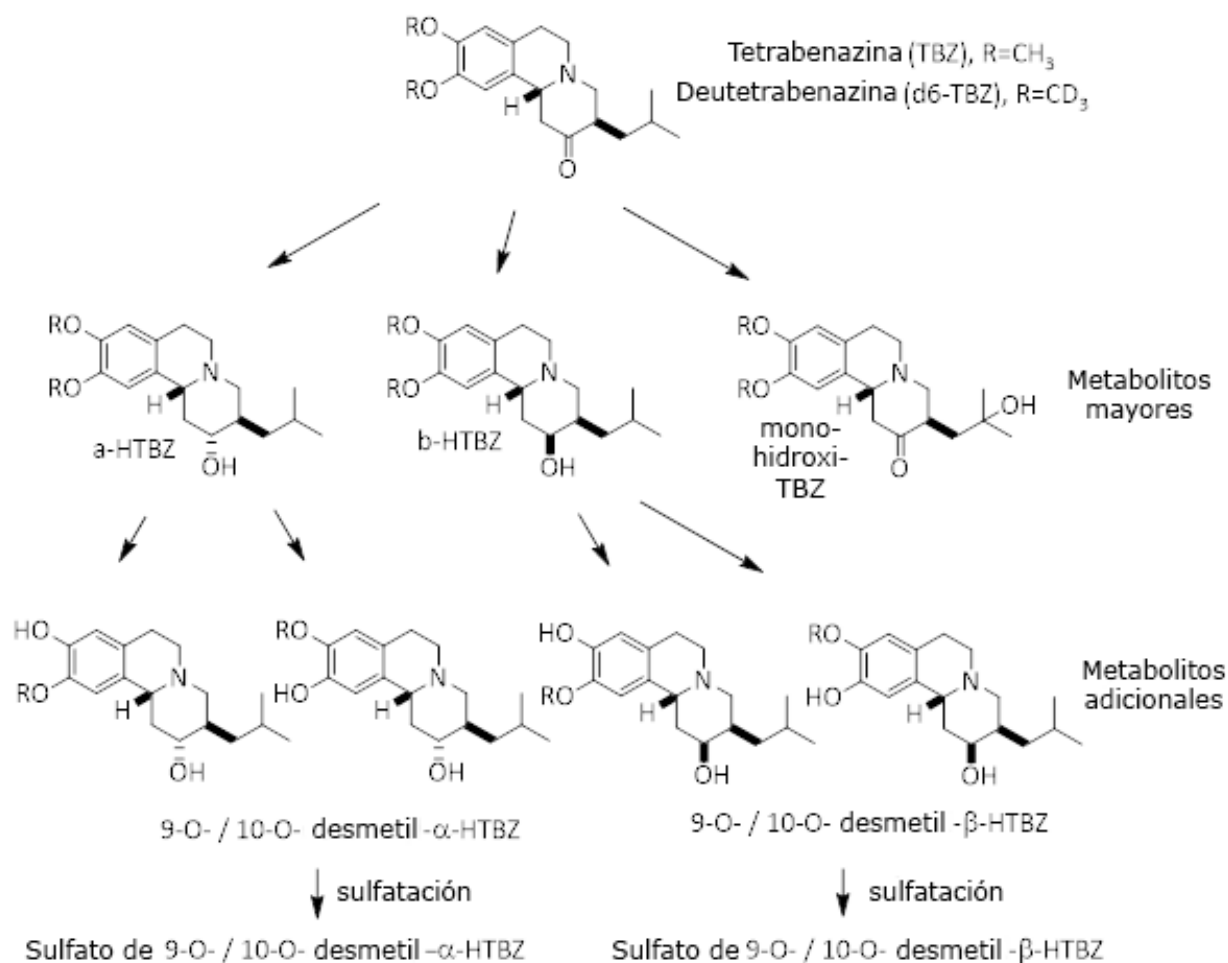
aproximadamente 40%; aproximadamente 40% hasta aproximadamente 50%; aproximadamente 50% hasta aproximadamente 60%; aproximadamente 60% hasta aproximadamente 70%; aproximadamente 70% hasta aproximadamente 80%; aproximadamente 80% hasta aproximadamente 90%; aproximadamente 90% hasta aproximadamente 100%; aproximadamente 100% hasta aproximadamente 110%; aproximadamente 110% hasta aproximadamente 120%; aproximadamente 120% hasta aproximadamente 130%; aproximadamente 130% hasta aproximadamente 140%; aproximadamente 140% hasta aproximadamente 150%; aproximadamente 150% hasta aproximadamente 160%; aproximadamente 160% hasta aproximadamente 170%; aproximadamente 170% hasta aproximadamente 180%; aproximadamente 180% hasta aproximadamente 190%; aproximadamente 190% hasta aproximadamente 200% o cualquier cantidad de alivio del dolor en un rango limitado por, o entre, cualquiera de estos valores, en comparación con el bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos, solo.

En algunas realizaciones, la combinación puede tener propiedades analgésicas mejoradas de al menos aproximadamente 0,5%; al menos aproximadamente 1%; al menos aproximadamente 10%; al menos aproximadamente 20%; al menos aproximadamente 30%; al menos aproximadamente 50%; al menos 100%; hasta aproximadamente 500% o hasta 1000%; aproximadamente 0,5% hasta aproximadamente 1000%; aproximadamente 10% hasta aproximadamente 20%; aproximadamente 20% hasta aproximadamente 30%; aproximadamente 30% hasta

aproximadamente 40%; aproximadamente 40% hasta aproximadamente 50%; aproximadamente 50% hasta aproximadamente 60%; aproximadamente 60% hasta aproximadamente 70%; aproximadamente 70% hasta aproximadamente 80%; aproximadamente 80% hasta aproximadamente 90%; aproximadamente 90% hasta aproximadamente 100%; aproximadamente 100% hasta aproximadamente 110%; aproximadamente 110% hasta aproximadamente 120%; aproximadamente 120% hasta aproximadamente 130%; aproximadamente 130% hasta aproximadamente 140%; aproximadamente 140% hasta aproximadamente 150%; aproximadamente 150% hasta aproximadamente 160%; aproximadamente 160% hasta aproximadamente 170%; aproximadamente 170% hasta aproximadamente 180%; aproximadamente 180% hasta aproximadamente 190%; aproximadamente 190% hasta aproximadamente 200% o cualquier cantidad de alivio del dolor en un rango limitado por, o entre, cualquiera de estos valores, en comparación con TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sola.

A menos que se indique lo contrario, cualquier referencia a un compuesto acá, como TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ, bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión, por estructura, nombre o cualquier otro medio, incluye sales farmacéuticamente aceptables; formas sólidas alternas, tales como polimorfos, solvatos, hidratos, etc.; tautómeros; compuestos modificados con deuterio, tales como TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificadas con deuterio; o cualquier especie química que pueda convertirse rápidamente en un compuesto descrito acá en condiciones en las que los compuestos se utilizan como se describe acá.

Los ejemplos de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ modificadas con deuterio incluyen, pero no se limitan a, deutetrabenzazina, d6- α -HTBZ o d6- β -HTBZ, y los que se muestran a continuación.



Una forma de dosificación o una composición puede ser una combinación o mezcla de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ y un compuesto que inhibe el metabolismo de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ, (como bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos),

ya sea solo o dentro de un vehículo. Por ejemplo, TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ y bupropión pueden dispersarse entre sí o dispersarse juntos dentro de un vehículo. Una dispersión puede incluir una mezcla de materiales sólidos en la que las partículas individuales pequeñas son sustancialmente un compuesto, pero las partículas pequeñas se dispersan entre sí, como podría ocurrir si dos polvos de dos fármacos diferentes se mezclan con un material vehículo sólido y la mezcla se realiza en forma sólida. En algunas realizaciones, TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ y bupropión pueden dispersarse de manera sustancialmente uniforme dentro de una composición o forma de dosificación. Alternativamente, TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ y bupropión pueden estar en dominios o fases separados dentro de una composición o forma de dosificación. Por ejemplo, un fármaco puede estar en un recubrimiento y otro fármaco puede estar en un núcleo dentro del recubrimiento. Por ejemplo, se puede formular un fármaco para una liberación sostenida y otro fármaco se puede formular para una liberación inmediata.

Algunas realizaciones incluyen la administración de un comprimido que contenga bupropión en una forma que proporcione liberación sostenida y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ en una forma que proporcione liberación inmediata. Aunque hay muchas formas de lograr la liberación sostenida de bupropión, en algunas realizaciones el bupropión se combina con hidroxipropilmetilcelulosa. Por ejemplo, las partículas de hidrocloreuro de bupropión podrían mezclarse con celulosa microcristalina e hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, METHOCEL®) para formar una mezcla de polvos mezclados. Esto luego podría combinarse con TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ de liberación inmediata en una sola tableta.

La TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ y/o un antidepresivo, como bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión y eritrohidroxibupropión, o un antidepresivo que no sea bupropión (todos los cuales se denominan colectivamente acá como "compuestos terapéuticos" por conveniencia) pueden combinarse con un vehículo farmacéutico seleccionado sobre la base de la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar como se describe, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 2005. Las proporciones relativas de ingrediente activo y vehículo pueden determinarse, por ejemplo, por la solubilidad y naturaleza química de los compuestos, vía de administración elegida y práctica farmacéutica estándar.

Los compuestos terapéuticos pueden administrarse por cualquier medio que pueda dar como resultado el contacto del agente o agentes activos con el sitio o sitios de acción deseados en el cuerpo de un paciente. Los compuestos pueden administrarse por cualquier medio convencional disponible para su uso junto con productos farmacéuticos, ya sea como agentes terapéuticos individuales o en una combinación de agentes terapéuticos. Por ejemplo, se pueden administrar como los únicos agentes activos en una composición farmacéutica o se pueden utilizar en combinación con otros ingredientes terapéuticamente activos.

Los compuestos terapéuticos se pueden administrar a un paciente humano en una variedad de formas adaptadas a la vía de administración elegida, por ejemplo, por vía oral o parenteral. La administración parenteral a este respecto incluye la administración por las siguientes vías: intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraocular, intrasinoval, transepitelial incluyendo transdérmica, oftálmica, sublingual y bucal; tópicamente

incluyendo inhalación oftálmica, dérmica, ocular, rectal y nasal vía insuflación, aerosol y sistémica rectal.

La proporción de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ con respecto al bupropión puede variar. En algunas realizaciones, la relación en peso de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ a bupropión puede ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10; aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2; aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1; aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5; aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,3; aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,4; aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,5; aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,7; aproximadamente 0,7 a aproximadamente 1; aproximadamente 0,2, aproximadamente 0,3; aproximadamente 0,4, aproximadamente 0,45; aproximadamente 0,6, aproximadamente 0,9 o cualquier proporción en un rango limitado por, o entre, cualquiera de estos valores. Una relación de 0,1 indica que el peso de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ es 1/10 del del bupropión. Una proporción de 10 indica que el peso de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ es 10 veces mayor que el del bupropión.

Cualquier cantidad adecuada de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ puede estar presente en una composición terapéutica. Por ejemplo, algunas composiciones líquidas pueden comprender aproximadamente 0,0001% (p/v) hasta aproximadamente 50% (p/v); aproximadamente 0,01% (p/v) hasta aproximadamente 20% (p/v); aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 10 % (p/v); aproximadamente 0,001% (p/v) hasta aproximadamente 1% (p/v); aproximadamente 0,1% (p/v) hasta aproximadamente 0,5% (p/v); aproximadamente 1% (p/v) hasta aproximadamente 3% (p/v); aproximadamente

3% (p/v) hasta aproximadamente 5% (p/v); aproximadamente 5% (p/v) hasta aproximadamente 7% (p/v); aproximadamente 7% (p/v) hasta aproximadamente el 10% (p/v); aproximadamente el 10% (p/v) hasta aproximadamente el 15% (p/v); aproximadamente el 15% (p/v) hasta aproximadamente el 20% (p/v); aproximadamente 20% (p/v) hasta aproximadamente 30% (p/v); aproximadamente 30% (p/v) hasta aproximadamente 40% (p/v); o aproximadamente 40% (p/v) hasta aproximadamente 50% (p/v) de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ.

Algunas formas de dosificación líquidas pueden contener aproximadamente 5-30 mg; aproximadamente 5-20 mg; aproximadamente 5-8 mg; aproximadamente 7-10 mg; aproximadamente 9-12 mg; aproximadamente 11-14 mg; aproximadamente 12-13 mg; aproximadamente 5 -10 mg; aproximadamente 10-15 mg; aproximadamente 15-20 mg; aproximadamente 20-25 mg; aproximadamente 20-24 mg; aproximadamente 23-27 mg; aproximadamente 24-26 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 25-28 mg, aproximadamente 20-30 mg; aproximadamente 10-500 mg; de aproximadamente 30-350 mg; de aproximadamente 50-200 mg; aproximadamente 50-70 mg; aproximadamente 20-50 mg; aproximadamente 30-60 mg; aproximadamente 40-50 mg; aproximadamente 40-42 mg; aproximadamente 42-44 mg; aproximadamente 44-46 mg; aproximadamente 46-48 mg; aproximadamente 48-50 mg; aproximadamente 80-100 mg; aproximadamente 110-130 mg; aproximadamente 170-190 mg; aproximadamente 45 mg; aproximadamente 60 mg; aproximadamente 90 mg; aproximadamente 120 mg o aproximadamente 180 mg de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ, o cualquier cantidad de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ en un rango

limitado por, o entre, cualquiera de estos valores. Los rangos que abarcan 12,5 mg y 25 mg son de particular interés.

Algunas composiciones sólidas pueden comprender al menos aproximadamente 5% (p/p); al menos aproximadamente 10% (p/p); al menos aproximadamente 20% (p/p); al menos aproximadamente 50% (p/p); a al menos aproximadamente el 70% (p/p); al menos aproximadamente el 80%; aproximadamente el 10% (p/p) a aproximadamente el 30% (p/p); aproximadamente el 10% (p/p) a aproximadamente el 20% (p/p); aproximadamente 20% (p/p) a aproximadamente 30% (p/p); aproximadamente 30% (p/p) a aproximadamente 50% (p/p); aproximadamente 30% (p/p) a aproximadamente 40% (p/p); aproximadamente 40% (p/p) a aproximadamente 50% (p/p); aproximadamente 50% (p/p) a aproximadamente 80% (p/p); aproximadamente 50% (p/p) a aproximadamente 60% (p/p); aproximadamente 70% (p/p) a aproximadamente 80% (p/p) o aproximadamente 80% (p/p) a aproximadamente 90% (p/p) de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ.

Algunas formas de dosificación sólidas pueden contener aproximadamente 5-30 mg; aproximadamente 5-20 mg; aproximadamente 5-8 mg; aproximadamente 7-10 mg; aproximadamente 9-12 mg; aproximadamente 11-14 mg; aproximadamente 12-13 mg; aproximadamente 5 -10 mg; aproximadamente 10-15 mg; aproximadamente 15-20 mg; aproximadamente 20-25 mg; aproximadamente 20-24 mg; aproximadamente 23-27 mg; aproximadamente 24-26 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 25-28 mg; aproximadamente 20-30 mg; aproximadamente 10-500 mg; aproximadamente 30-350 mg; aproximadamente 20-50 mg; aproximadamente 30-60 mg; aproximadamente 40-50 mg; aproximadamente 40-42 mg; aproximadamente 42-44 mg; aproximadamente 44-46

mg; aproximadamente 46-48 mg; aproximadamente 48-50 mg; aproximadamente 50-200 mg; aproximadamente 50-70 mg; aproximadamente 80-100 mg; aproximadamente 110-130 mg; aproximadamente 170-190 mg; aproximadamente 60 mg; aproximadamente 90 mg; aproximadamente 120 mg o aproximadamente 180 mg de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ, o cualquier cantidad de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ en un rango delimitado por, o entre, cualquier de estos valores. Los rangos que abarcan 12,5 mg y 25 mg son de particular interés.

En una composición terapéutica puede estar presente cualquier cantidad adecuada de bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos. Si se desea aumentar el nivel plasmático de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ, bupropión (incluido el bupropión que tiene un exceso enantiomérico de *R*-bupropión o *S*-bupropión), hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquier de estos compuestos, deben administrarse en una cantidad que aumente el nivel plasmático de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ. Por ejemplo, bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión, o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos, puede administrarse en una cantidad que dé como resultado una concentración plasmática de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ en el ser humano, el día 8, es decir al menos aproximadamente 2 veces, al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 15 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 30 veces, al menos aproximadamente 40 veces, al menos aproximadamente 50 veces, al menos

aproximadamente 60 veces, al menos aproximadamente 70 veces, o al menos aproximadamente 80 veces, la concentración plasmática de la misma cantidad de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ administrada sin bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión, o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos.

En algunas realizaciones, el bupropión (incluido el bupropión que tiene un exceso enantiomérico de *R*-bupropión o *S*-bupropión), hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos, puede administrarse a un ser humano en una cantidad que resulte en $AUC_{0-\infty}$, o un AUC medido durante un período de tiempo diferente, como 12 horas o 24 horas, de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ, el día 8, es decir, al menos aproximadamente 2 veces, al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 15 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 30 veces, al menos aproximadamente 40 veces, al menos aproximadamente 50 veces, al menos aproximadamente 60 veces, al menos aproximadamente 70 veces, o al menos aproximadamente 80 veces la concentración plasmática de la misma cantidad de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ administrada sin bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos.

En algunas realizaciones, el bupropión (incluido el bupropión que tiene un exceso enantiomérico de *R*-bupropión o *S*-bupropión), hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos, puede administrarse a un ser humano en una cantidad que resulte en un área de 12 horas

bajo la curva desde el momento de la dosificación (AUC_{0-12}) o la concentración plasmática promedio en el ser humano durante las 12 horas siguientes a la dosificación (C_{media}) de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ, el día 8, es decir al menos aproximadamente 2 veces, al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 15 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 30 veces, al menos aproximadamente 40 veces, al menos aproximadamente 50 veces, al menos aproximadamente 60 veces, al menos aproximadamente 70 veces, o al menos aproximadamente 80 veces la concentración plasmática de la misma cantidad de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ administrada sin bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos.

En algunas realizaciones, el bupropión (incluido el bupropión que tiene un exceso enantiomérico de *R*-bupropión o *S*-bupropión), hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos, puede administrarse a un ser humano en una cantidad que resulte en una concentración plasmática máxima (C_{max}) de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ en el ser humano, el día 8 del tratamiento, que es al menos aproximadamente 2 veces, al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 15 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 30 veces o al menos aproximadamente 40 veces la concentración plasmática de la misma cantidad de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ administrada sin bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, treohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos.

Para la coadministración de bupropión (incluido el bupropión que tiene un exceso enantiomérico de *R*-bupropión o *S*-bupropión), hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos, un aumento del nivel plasmático de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ puede ocurrir el primer día en que se administra bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos, en comparación con la misma cantidad de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ administrado sin bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión o un metabolito de profármaco de cualquiera de estos compuestos. Por ejemplo, el nivel plasmático de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ el primer día en que se administra bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos, puede ser al menos aproximadamente 1,5 veces, al menos aproximadamente al menos 2 veces, al menos aproximadamente 2,5 veces, al menos aproximadamente 3 veces, al menos aproximadamente 4 veces, al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 6 veces al menos aproximadamente 7 veces, al menos aproximadamente 8 veces, en al menos aproximadamente 9 veces, o al menos aproximadamente 10 veces el nivel que se lograría administrando la misma cantidad de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de los estos compuestos.

En algunas realizaciones, el AUC de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ el primer día en que se administra bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión o

un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos, puede ser al menos el doble del AUC que se lograría administrando la misma cantidad de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos.

En algunas realizaciones, el AUC_{0-12} de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ en el primer día en que se administra bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos, puede ser al menos aproximadamente 15 ng • h/ml; al menos aproximadamente 17 ng • h/ml; al menos aproximadamente 19 ng • h/ml; al menos aproximadamente 20 ng • h/ml; al menos aproximadamente 22 ng • h/ml; al menos aproximadamente 23 ng • h/ml; al menos aproximadamente 24 ng • h/ml; al menos aproximadamente 25 ng • h/ml; al menos aproximadamente 26 ng • h/ml; al menos aproximadamente 27 ng • h/ml; al menos aproximadamente 28 ng • h/ml; al menos aproximadamente 29 ng • h/ml; al menos aproximadamente 30 ng • h/ml; al menos aproximadamente 31 ng • h/ml; al menos aproximadamente 32 ng • h/ml; al menos aproximadamente 33 ng • h/ml; al menos aproximadamente 34 ng • h/ml; al menos aproximadamente 35 ng • h/ml; al menos aproximadamente 36 ng • h/ml; al menos aproximadamente 37 ng • h/ml; al menos aproximadamente 38 ng • h/ml; al menos aproximadamente 39 ng • h/ml; al menos aproximadamente 40 ng • h/ml; al menos aproximadamente 41 ng • h/ml; al menos aproximadamente 42 ng • h/ml; al menos aproximadamente 43 ng • h/ml; al menos aproximadamente 44 ng • h/ml; al menos aproximadamente 45 ng • h/ml; al menos aproximadamente 46 ng • h/ml; al menos aproximadamente 47 ng • h/ml; al menos

aproximadamente 48 ng • h/ml; al menos aproximadamente 49 ng • h/ml; en al menos aproximadamente 50 ng • h/ml; al menos aproximadamente 51 ng • h/ml; al menos aproximadamente 52 ng • h/ml; al menos aproximadamente 53 ng • h/ml; al menos aproximadamente 54 ng • h/ml; en al menos aproximadamente 55 ng • h/ml; al menos aproximadamente 56 ng • h/ml; al menos aproximadamente o 56,7 ng • h/ml y puede ser de hasta 10000 ng • h/ml.

En algunas realizaciones, el AUC₀₋₁₂ de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ en el octavo día en que se administra bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos, puede ser al menos aproximadamente 40 ng • h/ml; al menos aproximadamente 50 ng • h/ml; al menos aproximadamente 60 ng • h/ml; al menos aproximadamente 70 ng • h/ml; al menos aproximadamente 80 ng • h/ml; al menos aproximadamente 90 ng • h/ml; al menos aproximadamente 100 ng • h/ml; al menos aproximadamente 150 ng • h/ml; al menos aproximadamente 200 ng • h/ml; al menos aproximadamente 250 ng • h/ml; al menos aproximadamente 300 ng • h/ml; al menos aproximadamente 350 ng • h/ml; al menos aproximadamente 400 ng • h/ml; al menos aproximadamente 450 ng • h/ml; al menos aproximadamente 500 ng • h/ml; al menos aproximadamente 550 ng • h/ml; al menos aproximadamente 600 ng • h/ml; al menos aproximadamente 650 ng • h/ml; al menos aproximadamente 700 ng • h/ml; al menos aproximadamente 750 ng • h/ml; al menos aproximadamente 800 ng • h/ml; aproximadamente 400 ng • h/ml a aproximadamente 450 ng • h/ml; aproximadamente 450 ng • h/ml a aproximadamente 500 ng • h/ml; aproximadamente 500 ng • h/ml a aproximadamente 525 ng • h/ml;

aproximadamente 550 ng • h/ml a aproximadamente 600 ng • h/ml; aproximadamente 600 ng • h/ml a aproximadamente 650 ng • h/ml; aproximadamente 650 ng • h/ml a aproximadamente 700 ng • h/ml; aproximadamente 700 ng • h/ml hasta aproximadamente 750 ng • h/ml; aproximadamente 750 ng • h/ml hasta aproximadamente 800 ng • h/ml; aproximadamente 850 ng • h/ml hasta aproximadamente 900 ng • h/ml; aproximadamente 850 ng • h/ml hasta aproximadamente 875 ng • h/ml; aproximadamente 875 ng • h/ml hasta aproximadamente 900 ng • h/ml; aproximadamente 300 ng • h/ml hasta aproximadamente 400 ng • h/ml; aproximadamente 400 ng • h/ml hasta aproximadamente 500 ng • h/ml; aproximadamente 500 ng • h/ml hasta aproximadamente 600 ng • h/ml; aproximadamente 600 ng • h/ml hasta aproximadamente 700 ng • h/ml; aproximadamente 700 ng • h/ml hasta aproximadamente 800 ng • h/ml; aproximadamente 800 ng • h/ml hasta aproximadamente 900 ng • h/ml; al menos aproximadamente 850 ng • h/ml; al menos aproximadamente 900 ng • h/ml; al menos aproximadamente 950 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1000 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1050 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1100 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1150 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1200 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1250 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1300 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1350 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1400 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1450 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1500 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1550 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1600 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1625 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1650 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1675 ng • h/ml; o al menos aproximadamente 1686,3 ng • h/ml y, en algunas realizaciones, puede ser de hasta aproximadamente 50000 ng • h/ml.

En algunas realizaciones, el AUC_{0-24} de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ en el octavo día en que se administra bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos, puede ser al menos aproximadamente 50 ng • h/ml; al menos aproximadamente 75 ng • h/ml; al menos aproximadamente 100 ng • h/ml; al menos aproximadamente 200 ng • h/ml; al menos aproximadamente 300 ng • h/ml; al menos aproximadamente 400 ng • h/ml; al menos aproximadamente 500 ng • h/ml; al menos aproximadamente 600 ng • h/ml; al menos aproximadamente 700 ng • h/ml; al menos aproximadamente 800 ng • h/ml; al menos aproximadamente 900 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1000 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1100 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1200 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1300 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1400 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1500 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1600 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1700 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1800 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1900 ng • h/ml; al menos aproximadamente 2000 ng • h/ml; al menos aproximadamente 2100 ng • h/ml; al menos aproximadamente 2200 ng • h/ml; al menos aproximadamente 2300 ng • h/ml; al menos aproximadamente 2400 ng • h/ml, al menos aproximadamente 2500 ng • h/ml; al menos aproximadamente 2600 ng • h/ml; al menos aproximadamente 2700 ng • h/ml; al menos aproximadamente 2800 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1850 ng • h/ml; al menos aproximadamente 2900 ng • h/ml; al menos aproximadamente 2950 ng • h/ml; o al menos aproximadamente 2975,3 ng • h/ml y, en algunas realizaciones, puede ser hasta aproximadamente 100000 ng • h/ml.

En algunas realizaciones, el AUC_{0-inf} de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ en el octavo día en que se administra bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos, puede ser al menos aproximadamente 75 ng • h/ml; al menos aproximadamente 100 ng • h/ml; al menos aproximadamente 200 ng • h/ml; al menos aproximadamente 300 ng • h/ml; al menos aproximadamente 400 ng • h/ml; al menos aproximadamente 500 ng • h/ml; al menos aproximadamente 600 ng • h/ml; al menos aproximadamente 700 ng • h/ml; al menos aproximadamente 800 ng • h/ml; al menos aproximadamente 900 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1000 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1100 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1200 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1300 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1400 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1500 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1600 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1700 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1800 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1900 ng • h/ml; al menos aproximadamente 2000 ng • h/ml; al menos aproximadamente 2100 ng • h/ml; al menos aproximadamente 2200 ng • h/ml; al menos aproximadamente 2300 ng • h/ml; al menos aproximadamente 2400 ng • h/ml; al menos aproximadamente 2500 ng • h/ml; al menos aproximadamente 2600 ng • h/ml; al menos aproximadamente 2700 ng • h/ml; al menos aproximadamente 2800 ng • h/ml; al menos aproximadamente 2900 ng • h/ml; al menos aproximadamente 3000 ng • h/ml; al menos aproximadamente 3100 ng • h/ml; al menos aproximadamente 3200 ng • h/ml; al menos aproximadamente 3300 ng • h/ml; al menos aproximadamente 3400 ng • h/ml; al menos aproximadamente 3500 ng • h/ml; al menos aproximadamente 3600 ng • h/ml; al menos aproximadamente 3700 ng • h/ml; al menos aproximadamente 3800 ng • h/ml; al menos aproximadamente 3900 ng •

h/ml; al menos aproximadamente 4000 ng • h/ml; al menos aproximadamente 4100 ng •
 h/ml; al menos aproximadamente 4200 ng • h/ml; al menos aproximadamente 4300 ng •
 h/ml; al menos aproximadamente 4400 ng • h/ml; al menos aproximadamente 4500 ng •
 h/ml; al menos aproximadamente 4600 ng • h/ml; al menos aproximadamente 4700 ng •
 h/ml; al menos aproximadamente 4800 ng • h/ml; al menos aproximadamente 4900 ng •
 h/ml; al menos aproximadamente 5000 ng • h/ml; al menos aproximadamente 5100 ng •
 h/ml; al menos aproximadamente 5200 ng • h/ml; al menos aproximadamente 5300 ng •
 h/ml; al menos aproximadamente 5400 ng • h/ml; al menos aproximadamente 5500 ng •
 h/ml; al menos aproximadamente 5600 ng • h/ml; al menos aproximadamente 5700 ng •
 h/ml; al menos aproximadamente 5800 ng • h/ml; a al menos aproximadamente 5900 ng
 • h/ml; al menos aproximadamente 6000 ng • h/ml; al menos aproximadamente 6100 ng
 • h/ml; al menos aproximadamente 6200 ng • h/ml; al menos aproximadamente 6300 ng
 • h/ml; al menos aproximadamente 6400 ng • h/ml; al menos aproximadamente 6500 ng
 • h/ml; al menos aproximadamente 6600 ng • h/ml; al menos aproximadamente 6700 ng
 • h/ml; al menos aproximadamente 6800 ng • h/ml; al menos aproximadamente 6900 ng
 • h/ml; al menos aproximadamente 7000 ng • h/ml; al menos aproximadamente 7100 ng
 • h/ml; al menos aproximadamente 7150 ng • h/ml; al menos aproximadamente 7200 ng
 • h/ml; o al menos aproximadamente 7237,3 ng • h/ml y, en algunas realizaciones, puede
 ser de hasta aproximadamente 100000 ng • h/ml.

En algunas realizaciones, la $C_{\max}$ de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ el primer día en que se administra bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos, puede ser al menos el

doble de la $C_{\max}$ que se lograría administrando la misma cantidad de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos.

En algunas realizaciones, la $C_{\max}$ de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ el primer día en que se administra bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos, puede ser de al menos aproximadamente 1,0 ng/ml; al menos aproximadamente 1,5 ng/ml; al menos aproximadamente 2,0 ng/ml; al menos aproximadamente 2,5 ng/ml; al menos aproximadamente 3,0 ng/ml; al menos aproximadamente 3,1 ng/ml; al menos aproximadamente 3,2 ng/ml; al menos aproximadamente 3,3 ng/ml; al menos aproximadamente 3,4 ng/ml; al menos aproximadamente 3,5 ng/ml; al menos aproximadamente 3,6 ng/ml; al menos aproximadamente 3,7 ng/ml; al menos aproximadamente 3,8 ng/ml; al menos aproximadamente 3,9 ng/ml; al menos aproximadamente 4,0 ng/ml; al menos aproximadamente 4,1 ng/ml; al menos aproximadamente 4,2 ng/ml; al menos aproximadamente 4,3 ng/ml; al menos aproximadamente 4,4 ng/ml; al menos aproximadamente 4,5 ng/ml; al menos aproximadamente 4,6 ng/ml; al menos aproximadamente 4,7 ng/ml; al menos aproximadamente 4,8 ng/ml; al menos aproximadamente 4,9 ng/ml; al menos aproximadamente 5,0 ng/ml; al menos aproximadamente 5,1 ng/ml; al menos aproximadamente 5,2 ng/ml; al menos aproximadamente 5,3 ng/ml; al menos aproximadamente 5,4 ng/ml; al menos aproximadamente 5,5 ng/ml; al menos aproximadamente 5,6 ng/ml; al menos aproximadamente 5,7 ng/ml; al menos

aproximadamente 5,8 ng/ml; al menos aproximadamente 5,9 ng/ml; al menos
aproximadamente 6,0 ng/ml; al menos aproximadamente 6,1 ng/ml; al menos
aproximadamente 6,2 ng/ml; al menos aproximadamente 6,3 ng/ml; al menos
aproximadamente 6,4 ng/ml; al menos aproximadamente 6,5 ng/ml; al menos
aproximadamente 6,6 ng/ml; al menos aproximadamente 6,7 ng/ml; al menos
aproximadamente 6,8 ng/ml; al menos aproximadamente 6,9 ng/ml; al menos
aproximadamente 7,0 ng/ml; al menos aproximadamente 7,1 ng/ml; al menos
aproximadamente 7,2 ng/ml; al menos aproximadamente 7,3 ng/ml; al menos
aproximadamente 7,4 ng/ml; al menos aproximadamente 7,5 ng/ml; al menos
aproximadamente 7,6 ng/ml; al menos aproximadamente 7,7 ng/ml; al menos
aproximadamente 7,8 ng/ml; al menos aproximadamente 7,9 ng/ml; al menos
aproximadamente 8,0 ng/ml; al menos aproximadamente 8,1 ng/ml; al menos
aproximadamente 8,2 ng/ml; al menos aproximadamente 8,3 ng/ml; al menos
aproximadamente 8,4 ng/ml; al menos aproximadamente 8,5 ng/ml; al menos
aproximadamente 8,6 ng/ml; o al menos aproximadamente 8,7 ng/ml y, en algunas
realizaciones, puede ser de hasta aproximadamente 1000 ng/ml.

En algunas realizaciones, la $C_{\max}$ de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ en el octavo día en
que se administra bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión,
eritrohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos,
puede ser de aproximadamente 50 ng/ml hasta aproximadamente 60 ng/ml;
aproximadamente 50 ng/ml hasta aproximadamente 55 ng/ml; aproximadamente 55
ng/ml hasta aproximadamente 60 ng/ml; aproximadamente 70 ng/ml hasta

aproximadamente 80 ng/ml; aproximadamente 80 ng/ml hasta aproximadamente 90 ng/ml; aproximadamente 80 ng/ml hasta aproximadamente 85 ng/ml; aproximadamente 85 ng/ml hasta aproximadamente 90 ng/ml; al menos aproximadamente 6,0 ng/ml; al menos aproximadamente 7,0 ng/ml; al menos aproximadamente 8,0 ng/ml; al menos aproximadamente 9,0 ng/ml; al menos aproximadamente 10 ng/ml; al menos aproximadamente 15 ng/ml; al menos aproximadamente 20 ng/ml; al menos aproximadamente 25 ng/ml; al menos aproximadamente 30 ng/ml; al menos aproximadamente 35 ng/ml; al menos aproximadamente 40 ng/ml; al menos aproximadamente 45 ng/ml; al menos aproximadamente 50 ng/ml; al menos aproximadamente 55 ng/ml; al menos aproximadamente 60 ng/ml; al menos aproximadamente 65 ng/ml; al menos aproximadamente 70 ng/ml; al menos aproximadamente 75 ng/ml; al menos aproximadamente 80 ng/ml; al menos aproximadamente 85 ng/ml; al menos aproximadamente 90 ng/ml; al menos aproximadamente 95 ng/ml; al menos aproximadamente 100 ng/ml; al menos aproximadamente 105 ng/ml; al menos aproximadamente 110 ng/ml; al menos aproximadamente 115 ng/ml; al menos aproximadamente 120 ng/ml; al menos aproximadamente 125 ng/ml; al menos aproximadamente 130 ng/ml; al menos aproximadamente 135 ng/ml; al menos aproximadamente 140 ng/ml; al menos aproximadamente 145 ng/ml; al menos aproximadamente 150 ng/ml; al menos aproximadamente 155 ng/ml o al menos aproximadamente 158,1 ng/ml y, en algunas realizaciones, puede ser de hasta aproximadamente 10000 ng/ml.

En algunas realizaciones, se administra bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos, en una cantidad que da como resultado una C_{media} de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ, durante el período comprendido entre dos administraciones separadas y consecutivas de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ (por ejemplo, durante un período de doce horas), es decir, al menos aproximadamente 4,0 ng/ml; al menos aproximadamente 5,0 ng/ml; al menos aproximadamente 6,0 ng/ml; al menos aproximadamente 7,0 ng/ml; al menos aproximadamente 8,0 ng/ml; al menos aproximadamente 9,0 ng/ml; al menos aproximadamente 10 ng/ml; al menos aproximadamente 15 ng/ml; al menos aproximadamente 20 ng/ml; al menos aproximadamente 25 ng/ml; al menos aproximadamente 30 ng/ml; al menos aproximadamente 35 ng/ml; al menos aproximadamente 40 ng/ml; al menos aproximadamente 45 ng/ml; al menos aproximadamente 50 ng/ml; al menos aproximadamente 55 ng/ml; al menos aproximadamente 60 ng/ml; al menos aproximadamente 65 ng/ml; al menos aproximadamente 70 ng/ml; al menos aproximadamente 75 ng/ml; al menos aproximadamente 80 ng/ml; al menos aproximadamente 85 ng/ml; al menos aproximadamente 90 ng/ml; al menos aproximadamente 95 ng/ml; al menos aproximadamente 100 ng/ml; al menos aproximadamente 105 ng/ml; al menos aproximadamente 110 ng/ml; al menos aproximadamente 115 ng/ml; al menos aproximadamente 120 ng/ml; al menos aproximadamente 125 ng/ml; al menos aproximadamente 130 ng/ml; al menos aproximadamente 135 ng/ml; al menos aproximadamente 140 ng/ml o al menos aproximadamente 140,5 ng/ml y, en algunas realizaciones, puede ser de hasta aproximadamente 10000 ng/ml. Por ejemplo, si se

administra TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ a las 8 am y a las 8 pm el día 1, y no se administra TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ después de las 8 am y antes de las 8 pm del día 1, el período entre dos administraciones separadas y consecutivas de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ es desde inmediatamente después de las 8 am hasta inmediatamente antes de las 8 pm del día 1.

En algunas realizaciones, la C_{media} de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ en el octavo día en que se administra bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos, puede ser de al menos aproximadamente 4,0 ng/ml; al menos aproximadamente 5,0 ng/ml; al menos aproximadamente 6,0 ng/ml; al menos aproximadamente 7,0 ng/ml; al menos aproximadamente 8,0 ng/ml; al menos aproximadamente 9,0 ng/ml; al menos aproximadamente 10 ng/ml; al menos aproximadamente 15 ng/ml; al menos aproximadamente 20 ng/ml; al menos aproximadamente 25 ng/ml; al menos aproximadamente 30 ng/ml; al menos aproximadamente 35 ng/ml; al menos aproximadamente 40 ng/ml; al menos aproximadamente 45 ng/ml; al menos aproximadamente 50 ng/ml; al menos aproximadamente 55 ng/ml; al menos aproximadamente 60 ng/ml; al menos aproximadamente 65 ng/ml; al menos aproximadamente 70 ng/ml; al menos aproximadamente 75 ng/ml; al menos aproximadamente 80 ng/ml; al menos aproximadamente 85 ng/ml; al menos aproximadamente 90 ng/ml; al menos aproximadamente 95 ng/ml; al menos aproximadamente 100 ng/ml; al menos aproximadamente 105 ng/ml; al menos aproximadamente 110 ng/ml; al menos aproximadamente 115 ng/ml; al menos

aproximadamente 120 ng/ml; al menos aproximadamente 125 ng/ml; a al menos aproximadamente 130 ng/ml; al menos aproximadamente 135 ng/ml; al menos aproximadamente 140 ng/ml; o al menos aproximadamente 140,5 ng/ml y, en algunas realizaciones, puede ser de hasta aproximadamente 10000 ng/ml. Los valores C_{media} dados anteriormente pueden ser para el período entre dos administraciones separadas y consecutivas de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ, o si TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ se administra solo una vez el día 8, la C_{media} puede ser de 12 horas después de la primera dosis de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ.

En algunas realizaciones, el nivel mínimo de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ (por ejemplo, el nivel en plasma 12 horas después de la administración; también denominado acá " C_{min} ") el primer día que bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión o el metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos, puede ser al menos el doble del nivel mínimo que se lograría administrando la misma cantidad de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos.

En algunas realizaciones, la C_{min} de TBZ, α -HTBZ, o β -HTBZ en el primer día que el bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos se administra, puede ser al menos aproximadamente 0,8 ng/ml; al menos aproximadamente 0,9 ng/ml; al menos aproximadamente 1,0 ng/ml; al menos aproximadamente 1,1 ng/ml; al menos aproximadamente 1,2 ng/ml; al menos aproximadamente 1,3 ng/ml; al menos

aproximadamente 1,4 ng/ml; al menos aproximadamente 1,5 ng/ml; al menos aproximadamente 1,6 ng/ml; al menos aproximadamente 1,7 ng/ml; al menos aproximadamente 1,8 ng/ml; al menos aproximadamente 1,9 ng/ml; al menos aproximadamente 2,0 ng/ml; al menos aproximadamente 2,1 ng/ml; al menos aproximadamente 2,2 ng/ml; al menos aproximadamente 2,3 ng/ml; al menos aproximadamente 2,4 ng/ml; al menos aproximadamente 2,5 ng/ml; y puede ser de hasta aproximadamente 100 ng/ml.

En algunas realizaciones, la C_{min} de TBZ, α -HTBZ, o β -HTBZ en el quinto día que el bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos se administra, puede ser al menos aproximadamente 1,5 ng/ml; al menos aproximadamente 2,0 ng/ml; al menos aproximadamente 3,0 ng/ml; al menos aproximadamente 4,0 ng/ml; al menos aproximadamente 5,0 ng/ml; al menos aproximadamente 6,0 ng/ml; al menos aproximadamente 7,0 ng/ml; al menos aproximadamente 8,0 ng/ml; al menos aproximadamente 9,0 ng/ml; al menos aproximadamente 10 ng/ml; al menos aproximadamente 15 ng/ml; al menos aproximadamente 20 ng/ml; al menos aproximadamente 25 ng/ml; al menos aproximadamente 30 ng/ml; al menos aproximadamente 35 ng/ml; al menos aproximadamente 40 ng/ml; al menos aproximadamente 45 ng/ml; al menos aproximadamente 50 ng/ml; al menos aproximadamente 55 ng/ml; al menos aproximadamente 60 ng/ml; al menos aproximadamente 65 ng/ml; al menos aproximadamente 70 ng/ml; al menos

aproximadamente 75 ng/ml; al menos aproximadamente 80 ng/ml o al menos aproximadamente 80,9 ng/ml; y puede ser hasta aproximadamente 10000 ng/ml.

En algunas realizaciones, la $C_{\min}$ de TBZ, α -HTBZ, o β -HTBZ en el sexto día que el bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos se administra, puede ser al menos aproximadamente 1,5 ng/ml; al menos aproximadamente 2,0 ng/ml; al menos aproximadamente 3,0 ng/ml; al menos aproximadamente 4,0 ng/ml; al menos aproximadamente 5,0 ng/ml; al menos aproximadamente 6,0 ng/ml; al menos aproximadamente 7,0 ng/ml; al menos aproximadamente 8,0 ng/ml; al menos aproximadamente 9,0 ng/ml; al menos aproximadamente 10 ng/ml; al menos aproximadamente 15 ng/ml; al menos aproximadamente 20 ng/ml; al menos aproximadamente 25 ng/ml; al menos aproximadamente 30 ng/ml; al menos aproximadamente 35 ng/ml; al menos aproximadamente 40 ng/ml; al menos aproximadamente 45 ng/ml; al menos aproximadamente 50 ng/ml; al menos aproximadamente 55 ng/ml; al menos aproximadamente 60 ng/ml; al menos aproximadamente 65 ng/ml; al menos aproximadamente 70 ng/ml; al menos aproximadamente 75 ng/ml; al menos aproximadamente 80 ng/ml; al menos aproximadamente 85 ng/ml; al menos aproximadamente 90 ng/ml; al menos aproximadamente 95 ng/ml; al menos aproximadamente 100 ng/ml o al menos aproximadamente 102,2 ng/ml; y puede ser hasta aproximadamente 10000 ng/ml.

En algunas realizaciones, la $C_{\min}$ de TBZ, α -HTBZ, o β -HTBZ en el séptimo día que el bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, o un

metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos se administra, puede ser al menos aproximadamente 1,5 ng/ml; al menos aproximadamente 2,0 ng/ml; al menos aproximadamente 3,0 ng/ml; al menos aproximadamente 4,0 ng/ml; al menos aproximadamente 5,0 ng/ml; al menos aproximadamente 6,0 ng/ml; al menos aproximadamente 7,0 ng/ml; al menos aproximadamente 8,0 ng/ml; al menos aproximadamente 9,0 ng/ml; al menos aproximadamente 10 ng/ml; al menos aproximadamente 15 ng/ml; al menos aproximadamente 20 ng/ml; al menos aproximadamente 25 ng/ml; al menos aproximadamente 30 ng/ml; al menos aproximadamente 35 ng/ml; al menos aproximadamente 40 ng/ml; al menos aproximadamente 45 ng/ml; al menos aproximadamente 50 ng/ml; al menos aproximadamente 55 ng/ml; al menos aproximadamente 60 ng/ml; al menos aproximadamente 65 ng/ml; al menos aproximadamente 70 ng/ml; al menos aproximadamente 75 ng/ml; al menos aproximadamente 80 ng/ml; al menos aproximadamente 85 ng/ml; al menos aproximadamente 90 ng/ml; al menos aproximadamente 95 ng/ml; al menos aproximadamente 100 ng/ml; al menos aproximadamente 105 ng/ml; al menos aproximadamente 110 ng/ml o al menos aproximadamente 110,6 ng/ml; y puede ser de hasta aproximadamente 10000 ng/ml.

En algunas realizaciones, la $C_{\min}$ de TBZ, α -HTBZ, o β -HTBZ en el octavo día que el bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos se administra, puede ser al menos aproximadamente 1,5 ng/ml; al menos aproximadamente 2,0 ng/ml; al menos aproximadamente 3,0 ng/ml; al menos aproximadamente 4,0 ng/ml; al menos

aproximadamente 5,0 ng/ml; al menos aproximadamente 6,0 ng/ml; al menos aproximadamente 7,0 ng/ml; al menos aproximadamente 8,0 ng/ml; al menos aproximadamente 9,0 ng/ml; al menos aproximadamente 10 ng/ml; al menos aproximadamente 15 ng/ml; al menos aproximadamente 20 ng/ml; al menos aproximadamente 25 ng/ml; al menos aproximadamente 30 ng/ml; al menos aproximadamente 35 ng/ml; al menos aproximadamente 40 ng/ml; al menos aproximadamente 45 ng/ml; al menos aproximadamente 50 ng/ml; al menos aproximadamente 55 ng/ml; al menos aproximadamente 60 ng/ml; al menos aproximadamente 65 ng/ml; al menos aproximadamente 70 ng/ml; al menos aproximadamente 75 ng/ml; al menos aproximadamente 80 ng/ml; al menos aproximadamente 85 ng/ml; al menos aproximadamente 90 ng/ml; al menos aproximadamente 95 ng/ml; al menos aproximadamente 100 ng/ml; al menos aproximadamente 105 ng/ml; al menos aproximadamente 110 ng/ml; a al menos aproximadamente 115 ng/ml o al menos aproximadamente 119,3 ng/ml; y puede ser de hasta aproximadamente 10000 ng/ml.

En algunas realizaciones, se administra bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos, el primer día de al menos dos días de tratamiento con TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ, en el que una disminución del nivel plasmático de los metabolitos de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ, se produce el primer día en que bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos y TBZ, α -HTBZ, o β -HTBZ se coadministran, en comparación con

la misma cantidad de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ administrada sin bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos. Por ejemplo, los niveles plasmáticos de metabolitos de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ el primer día pueden reducirse al menos en un 5% en comparación con los niveles plasmáticos de metabolitos de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ. eso se lograría administrando la misma cantidad de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin bupropión.

En algunas realizaciones, bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión, o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos, se coadministran durante al menos cinco días consecutivos a un ser humano, en el que, en el quinto día, el nivel plasmático de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ es más alto que el nivel plasmático de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ que se habría alcanzado al administrar la misma cantidad de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ administrada sin bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión o un metabolito de profármaco de cualquiera de estos compuestos, durante cinco días consecutivos. Por ejemplo, el nivel plasmático de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ en el quinto día (por ejemplo, a las 0 horas, 1 hora, 3 horas, 6 horas o 12 horas después de la administración) puede ser al menos 5 veces, en al menos 10 veces, al menos 20 veces, al menos 40 veces, al menos 50 veces, al menos 60 veces, al menos 65 veces y/o hasta aproximadamente 500 veces, el nivel que se alcanzaría administrando la misma cantidad de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos, durante cinco días consecutivos.

En algunas realizaciones, bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos, y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ, se coadministran durante al menos seis días consecutivos a un ser humano, en el que, en el sexto día, el nivel plasmático de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ es más alto que el nivel plasmático de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ que se habría logrado administrando la misma cantidad de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ administrados sin bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos, durante seis días consecutivos. Por ejemplo, el nivel plasmático de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ en el sexto día (por ejemplo, a las 0 horas, 1 hora, 3 horas, 6 horas o 12 horas después de la administración) puede ser al menos 5 veces, en al menos 10 veces, al menos 20 veces, al menos 30 veces, al menos 50 veces, al menos 60 veces, al menos 70 veces, al menos 75 veces y/o hasta aproximadamente 500 veces, el nivel que se alcanzaría con administrar la misma cantidad de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos, durante seis días consecutivos.

En algunas realizaciones, bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos, y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ, se coadministran durante al menos siete días consecutivos a un ser humano, en el que, en el séptimo día, el nivel plasmático de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ es más alto que el nivel plasmático de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ que se habría logrado al administrar la misma cantidad de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ administrados sin

bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos, durante siete días consecutivos. Por ejemplo, el nivel plasmático de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ en el séptimo día (por ejemplo, a las 0 horas, 1 hora, 3 horas, 6 horas o 12 horas después de la administración) puede ser al menos 5 veces, al menos 10 veces, al menos 20 veces, al menos 30 veces, al menos 50 veces, al menos 70 veces, al menos 80 veces, al menos 90 veces y/o hasta aproximadamente 500 veces, el nivel que se alcanzaría con administrar la misma cantidad de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos, durante siete días consecutivos.

En algunas realizaciones, bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos, y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ, se administran conjuntamente durante al menos ocho días consecutivos, en los que, en el octavo día, la TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ tiene un nivel en plasma, por ejemplo, a las 0 horas, 1 hora, 3 horas, 6 horas o 12 horas, después de la coadministración de bupropión con TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ que es al menos 5 veces, al menos 10 veces, al menos 20 veces, al menos 30 veces, al menos 50 veces, al menos 60 veces, al menos 70 veces, al menos 80 veces, al menos 90 veces, al menos 100 veces, y/o hasta aproximadamente 1000 veces, el nivel plasmático que se alcanzaría administrando la misma cantidad de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos, durante ocho días consecutivos.

En algunas realizaciones, bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos, y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ se coadministran durante al menos ocho días consecutivos a un ser humano, donde, en el octavo día, el nivel plasmático de metabolitos de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ es más bajo que el nivel plasmático de metabolitos de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ que se habría alcanzado administrando la misma cantidad de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ administrada sin bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos, durante ocho días consecutivos. Por ejemplo, los niveles plasmáticos de metabolitos de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ en el octavo día (por ejemplo, a las 0 horas, 1 hora, 3 horas, 6 horas o 12 horas después de la administración) pueden reducirse en al menos 10%; al menos 20%; al menos 30%; al menos 40% o al menos 50%; en comparación con los niveles plasmáticos de metabolitos de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ que se alcanzarían mediante la administración de la misma cantidad de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ sin bupropión, hidroxibupropión, treohidroxibupropión, eritrohidroxibupropión o un metabolito o profármaco de cualquiera de estos compuestos, durante ocho días consecutivos.

En algunas realizaciones, el bupropión se puede administrar a un ser humano en una cantidad que dé como resultado un AUC_{0-12} de bupropión en el ser humano, el día 8, que es al menos aproximadamente 100 ng • h/ml; al menos aproximadamente 200 ng • h/ml; al menos aproximadamente 500 ng • h/ml; al menos aproximadamente 600 ng • h/ml; al menos aproximadamente 700 ng • h/ml; al menos aproximadamente 800 ng • h/ml; al menos aproximadamente 900 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1000 ng •

h/ml; al menos aproximadamente 1200 ng • h/ml; al menos 1600 ng • h/ml y/o hasta aproximadamente 15 000 ng • h/ml.

En algunas realizaciones, el bupropión se puede administrar a un ser humano en una cantidad que dé como resultado una C_{media} de bupropión en el ser humano, el día 8, que es al menos aproximadamente 10 ng/ml; al menos aproximadamente 20 ng/ml; al menos aproximadamente 40 ng/ml; al menos aproximadamente 50 ng/ml; al menos aproximadamente 60 ng/ml; al menos aproximadamente 70 ng/ml; al menos aproximadamente 80 ng/ml; al menos aproximadamente 90 ng/ml; al menos aproximadamente 100 ng/ml; al menos 120 ng/ml y/o hasta aproximadamente 1500 ng/ml.

En algunas realizaciones, el bupropión se puede administrar a un ser humano en una cantidad que dé como resultado una C_{max} de bupropión en el ser humano, el día 8, que es al menos aproximadamente 10 ng/ml; al menos aproximadamente 20 ng/ml; al menos aproximadamente 50 ng/ml; al menos aproximadamente 90 ng/ml; al menos aproximadamente 100 ng/ml; al menos aproximadamente 110 ng/ml; al menos aproximadamente 120 ng/ml; al menos aproximadamente 130 ng/ml; al menos aproximadamente 140 ng/ml; al menos 200 ng/ml y/o hasta aproximadamente 1500 ng/ml.

Algunas composiciones líquidas pueden comprender aproximadamente 0,0001% (p/v) hasta aproximadamente 50% (p/v); aproximadamente 0,01% (p/v) hasta aproximadamente 20% (p/v); aproximadamente 0,01% (p/v) hasta aproximadamente

10% (p/v); aproximadamente 1% (p/v) hasta aproximadamente 3% (p/v); aproximadamente 3% (p/v) hasta aproximadamente 5% (p/v); aproximadamente 5% (p/v) hasta aproximadamente 7% (p/v); aproximadamente 5% (p/v) hasta aproximadamente 15% (p/v); aproximadamente 7% (p/v) hasta aproximadamente 10% (p/v); aproximadamente 10% (p/v) hasta aproximadamente 15% (p/v); aproximadamente 15% (p/v) hasta aproximadamente 20% (p/v); aproximadamente 20% (p/v) hasta aproximadamente 30% (p/v); aproximadamente 30 % (p/v) hasta aproximadamente 40% (p/v); o aproximadamente 40% (p/v) hasta aproximadamente 50% (p/v) de bupropión o cualquier cantidad de bupropión en un rango delimitado por, o entre, cualquiera de estos valores.

Algunas formas de dosificación líquidas pueden contener aproximadamente 10-1000 mg; aproximadamente 50-1000 mg; aproximadamente 10-50 mg; aproximadamente 50-100 mg; aproximadamente 40-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-110 mg; aproximadamente 110 -140 mg; aproximadamente 140-180 mg; aproximadamente 180-220 mg; aproximadamente 220-280 mg; aproximadamente 280-320 mg aproximadamente 200-300 mg; aproximadamente 70-95 mg; aproximadamente 100-200 mg; aproximadamente 105-200 mg; aproximadamente 200 mg; aproximadamente 150 mg o aproximadamente 300 mg de bupropión o cualquier cantidad de bupropión en un intervalo delimitado por, o entre, cualquiera de estos valores.

Algunas composiciones sólidas pueden comprender al menos aproximadamente 5% (p/p); al menos aproximadamente 10% (p/p); al menos aproximadamente 20% (p/p); al menos aproximadamente 50% (p/p); al menos aproximadamente el 70% (p/p); al

menos aproximadamente 80%; aproximadamente 10% (p/p) hasta aproximadamente 30% (p/p); aproximadamente 10% (p/p) hasta aproximadamente el 20% (p/p); aproximadamente 20% (p/p) hasta aproximadamente 30% (p/p); aproximadamente 30% (p/p) hasta aproximadamente 50% (p/p); aproximadamente 30% (p/p) hasta aproximadamente 40% (p/p); aproximadamente 40% (p/p) hasta aproximadamente 50% (p/p); aproximadamente 50% (p/p) hasta aproximadamente 80% (p/p); aproximadamente 50% (p/p) hasta aproximadamente 60% (p/p); aproximadamente 70% (p/p) hasta aproximadamente 80% (p/p) o aproximadamente 80% (p/p) hasta aproximadamente 90% (p/p) de bupropión o cualquier cantidad de bupropión en un rango limitado por, o entre, cualquiera de estos valores.

Algunas formas de dosificación sólidas pueden contener aproximadamente 10-1000 mg; aproximadamente 50-1000 mg; aproximadamente 10-50 mg; aproximadamente 50-100 mg; aproximadamente 40-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-110 mg; aproximadamente 110 -140 mg; aproximadamente 140-180 mg; aproximadamente 180-220 mg; aproximadamente 220-280 mg; aproximadamente 280-320 mg aproximadamente 200-300 mg; aproximadamente 70-95 mg; aproximadamente 100-200 mg; aproximadamente 105-200 mg; aproximadamente 200 mg; aproximadamente 150 mg o aproximadamente 300 mg de bupropión, o cualquier cantidad de bupropión en un intervalo delimitado por, o entre, cualquiera de estos valores.

En algunas realizaciones, el bupropión se administra a una dosis que da como resultado un nivel en plasma de bupropión de aproximadamente 0,1 μM a aproximadamente 10 μM ; aproximadamente 0,1 μM a aproximadamente 5 μM ;

aproximadamente 0,2 μM a aproximadamente 3 μM ; 0,1 μM a aproximadamente 1 μM ; aproximadamente 0,2 μM a aproximadamente 2 μM ; 1 μM a aproximadamente 10 μM ; aproximadamente 1 μM a aproximadamente 5 μM ; aproximadamente 2 μM a aproximadamente 3 μM ; o aproximadamente 2,8 μM a aproximadamente 3 μM ; aproximadamente 1,5 μM a aproximadamente 2 μM ; aproximadamente 4,5 μM a aproximadamente 5 μM ; aproximadamente 2,5 μM a aproximadamente 3 μM ; aproximadamente 1,8 μM ; aproximadamente 4,8 μM ; aproximadamente 2,9 μM ; aproximadamente 2,8 μM o cualquier nivel en plasma en un rango limitado por, o entre, cualquiera de estos valores.

En algunas realizaciones, se administra bupropión, hidroxibupropión o un profármaco de hidroxibupropión en una dosis que da como resultado un nivel plasmático de hidroxibupropión de aproximadamente 0,1 μM a aproximadamente 10 μM ; aproximadamente 0,1 μM a aproximadamente 5 μM ; aproximadamente 0,2 μM a aproximadamente 3 μM ; aproximadamente 0,1 μM a aproximadamente 1 μM ; aproximadamente 0,2 μM a aproximadamente 2 μM ; aproximadamente 1 μM a aproximadamente 10 μM ; aproximadamente 1 μM a aproximadamente 5 μM ; aproximadamente 2 μM a aproximadamente 3 μM ; o aproximadamente 2,8 μM a aproximadamente 3 μM ; aproximadamente 1,5 μM a aproximadamente 2 μM ; aproximadamente 4,5 μM a aproximadamente 5 μM ; aproximadamente 2,5 μM a aproximadamente 3 μM ; aproximadamente 1,8 μM ; aproximadamente 4,8 μM ; aproximadamente 2,9 μM ; aproximadamente 2,8 μM o cualquier nivel en plasma en un rango delimitado por, o entre, cualquiera de estos valores.

En algunas realizaciones, se puede administrar bupropión, hidroxibupropión o un profármaco de hidroxibupropión a un ser humano en una cantidad que dé como resultado un AUC_{0-12} de hidroxibupropión en el ser humano, el día 8, que es de al menos aproximadamente 3000 ng • h/ml; al menos aproximadamente 7000 ng • h/ml; al menos aproximadamente 10000 ng • h/ml; al menos aproximadamente 150000 ng • h/ml; al menos aproximadamente 20000 ng • h/ml; al menos aproximadamente 30000 ng • h/ml; hasta aproximadamente 50000 ng • h/ml; hasta aproximadamente 150000 ng • h/ml o cualquier AUC en un rango limitado por, o entre, cualquiera de estos valores.

En algunas realizaciones, se puede administrar bupropión, hidroxibupropión o un profármaco de hidroxibupropión a un ser humano en una cantidad que dé como resultado una C_{max} de hidroxibupropión en el ser humano, el día 8, que es de al menos aproximadamente 300 ng/ml; al menos aproximadamente 700 ng/ml; al menos aproximadamente 1,000 ng/ml; al menos aproximadamente 1500 ng/ml; al menos aproximadamente 2000 ng/ml; al menos aproximadamente 4000 ng/ml; hasta aproximadamente 10000 ng/ml; hasta aproximadamente 50000 ng/ml o cualquier C_{max} en un rango limitado por, o entre, cualquiera de estos valores.

En algunas realizaciones, se puede administrar bupropión, hidroxibupropión o un profármaco de hidroxibupropión a un ser humano en una cantidad que dé como resultado una C_{media} de hidroxibupropión en el ser humano, el día 8, que es de al menos aproximadamente 200 ng/ml; al menos aproximadamente 300 ng/ml; al menos aproximadamente 700 ng/ml; al menos aproximadamente 1,000 ng/ml; al menos aproximadamente 1500 ng/ml; al menos aproximadamente 2000 ng/ml; al menos

aproximadamente 4000 ng/ml; hasta aproximadamente 10000 ng/ml; hasta aproximadamente 50000 ng/ml o cualquier C_{media} en un rango limitado por, o entre, cualquiera de estos valores.

En algunas realizaciones, se administra bupropión, treohidroxibupropión o un profármaco de treohidroxibupropión, en una dosis que da como resultado un nivel plasmático de treohidroxibupropión de aproximadamente 0,1 μ M a aproximadamente 10 μ M; aproximadamente 0,1 μ M a aproximadamente 5 μ M; aproximadamente 0,2 μ M a aproximadamente 3 μ M; aproximadamente 0,1 μ M a aproximadamente 1 μ M; aproximadamente 0,2 μ M a aproximadamente 2 μ M; aproximadamente 1 μ M a aproximadamente 10 μ M; aproximadamente 1 μ M a aproximadamente 5 μ M; aproximadamente 2 μ M a aproximadamente 3 μ M, o aproximadamente 2,8 μ M a aproximadamente 3 μ M; aproximadamente 1,5 μ M a aproximadamente 2 μ M; aproximadamente 4,5 μ M a aproximadamente 5 μ M; aproximadamente 2,5 μ M a aproximadamente 3 μ M; aproximadamente 1,8 μ M; aproximadamente 4,8 μ M; aproximadamente 2,9 μ M; aproximadamente 2,8 μ M o cualquier nivel en plasma en un rango delimitado por, o entre, cualquiera de estos valores.

En algunas realizaciones, se puede administrar bupropión, treohidroxibupropión o un profármaco de treohidroxibupropión a un ser humano en una cantidad que dé como resultado un AUC_{0-12} de treohidroxibupropión en el ser humano, el día 8, que es de al menos aproximadamente 1,000 ng • h/ml; al menos aproximadamente 2000 ng • h/ml; al menos aproximadamente 4000 ng • h/ml; al menos aproximadamente 5000 ng • h/ml; al menos aproximadamente 8000 ng • h/ml; hasta aproximadamente 10000 ng • h/ml; hasta

aproximadamente 40000 ng • h/ml o cualquier AUC en un rango limitado por, o entre, cualquiera de estos valores.

En algunas realizaciones, se puede administrar bupropión, treohidroxibupropión o un profármaco de treohidroxibupropión a un ser humano en una cantidad que dé como resultado una $C_{\max}$ de treohidroxibupropión en el ser humano, el día 8, que es de al menos aproximadamente 100 ng/ml; al menos aproximadamente 200 ng/ml; al menos aproximadamente 400 ng/ml; al menos aproximadamente 500 ng/ml; al menos aproximadamente 600 ng/ml; al menos aproximadamente 800 ng/ml; hasta aproximadamente 2000 ng/ml; hasta aproximadamente 10000 ng/ml o cualquier $C_{\max}$ en un rango limitado por, o entre, cualquiera de estos valores.

En algunas realizaciones, se puede administrar bupropión, treohidroxibupropión o un profármaco de treohidroxibupropión a un ser humano en una cantidad que dé como resultado una C_{media} de treohidroxibupropión en el ser humano, el día 8, que es de al menos aproximadamente 100 ng/ml; al menos aproximadamente 300 ng/ml; al menos aproximadamente 400 ng/ml; al menos aproximadamente 600 ng/ml; al menos aproximadamente 800 ng/ml; hasta aproximadamente 2000 ng/ml; hasta aproximadamente 10000 ng/ml o cualquier C_{media} en un rango limitado por, o entre, cualquiera de estos valores.

En algunas realizaciones, se administra bupropión, eritrohidroxibupropión o un profármaco de eritrohidroxibupropión a una dosis que da como resultado un nivel plasmático de eritrohidroxibupropión de aproximadamente 0,1 μM a aproximadamente 10

μM ; aproximadamente 0,1 μM a aproximadamente 5 μM ; aproximadamente 0,2 μM a aproximadamente 3 μM ; aproximadamente 0,1 μM a aproximadamente 1 μM ; aproximadamente 0,2 μM a aproximadamente 2 μM ; aproximadamente 1 μM a aproximadamente 10 μM ; aproximadamente 1 μM a aproximadamente 5 μM ; aproximadamente 2 μM a aproximadamente 3 μM , o aproximadamente 2,8 μM a aproximadamente 3 μM ; aproximadamente 1,5 μM a aproximadamente 2 μM ; aproximadamente 4,5 μM a aproximadamente 5 μM ; aproximadamente 2,5 μM a aproximadamente 3 μM ; aproximadamente 1,8 μM ; aproximadamente 4,8 μM ; aproximadamente 2,9 μM ; aproximadamente 2,8 μM o cualquier nivel en plasma en un rango delimitado por, o entre, cualquiera de estos valores.

En algunas realizaciones, se puede administrar bupropión, eritrohidroxibupropión o un profármaco de eritrohidroxibupropión a un ser humano en una cantidad que dé como resultado un AUC_{0-12} de eritrohidroxibupropión en el ser humano, el día 8, que es de al menos aproximadamente 200 ng • h/ml; al menos aproximadamente 400 ng • h/ml; al menos aproximadamente 700 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1,000 ng • h/ml; al menos aproximadamente 1500 ng • h/ml; al menos aproximadamente 3,000 ng • h/ml; hasta aproximadamente 50000 ng • h/ml; hasta aproximadamente 30000 ng • h/ml o cualquier nivel en plasma en un rango limitado por, o entre, cualquiera de estos valores.

En algunas realizaciones, se puede administrar bupropión, eritrohidroxibupropión o un profármaco de eritrohidroxibupropión a un ser humano en una cantidad que dé como resultado una C_{max} de eritrohidroxibupropión en el ser humano, el día 8, que es de al menos aproximadamente 30 ng/ml; al menos aproximadamente 60 ng/ml; al menos

aproximadamente 90 ng/ml; al menos aproximadamente 100 ng/ml; al menos aproximadamente 150 ng/ml; al menos aproximadamente 200 ng/ml; al menos aproximadamente 300 ng/ml; hasta aproximadamente 1000 ng/ml o cualquier $C_{\max}$ en un rango limitado por, o entre, cualquiera de estos valores.

En algunas realizaciones, se puede administrar bupropión, eritrohidroxibupropión o un profármaco de eritrohidroxibupropión a un ser humano en una cantidad que dé como resultado una C_{media} de eritrohidroxibupropión en el ser humano, el día 8, que es de al menos aproximadamente 20 ng/ml; al menos aproximadamente 30 ng/ml; al menos aproximadamente 50 ng/ml; al menos aproximadamente 80 ng/ml; al menos aproximadamente 90 ng/ml; al menos aproximadamente 100 ng/ml; al menos aproximadamente 150 ng/ml; en al menos aproximadamente 200 ng/ml; al menos aproximadamente 300 ng/ml; hasta aproximadamente 1000 ng/ml; hasta aproximadamente 5000 ng/ml o cualquier C_{media} en un rango limitado por, o entre, cualquiera de estos valores.

Para composiciones que comprendan TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ y bupropión, algunos líquidos pueden comprender aproximadamente 0,0001% (p/v) hasta aproximadamente 50% (p/v); aproximadamente 0,01% (p/v) hasta aproximadamente 20 % (p/v); aproximadamente 0,01% (p/v) hasta aproximadamente 10% (p/v); aproximadamente 1% (p/v) hasta aproximadamente 3% (p/v); aproximadamente 3% (p/v) hasta aproximadamente 5% (p/v); aproximadamente 5% (p/v) hasta aproximadamente 7% (p/v); aproximadamente 5% (p/v) hasta aproximadamente 15% (p/v); aproximadamente 7% (p/v) hasta aproximadamente 10% (p/v); aproximadamente 10%

(p/v) hasta aproximadamente 15% (p/v); aproximadamente 15% (p/v) hasta aproximadamente 20% (p/v); aproximadamente 20% (p/v) hasta aproximadamente 30% (p/v); aproximadamente 30% (p/v) hasta aproximadamente 40% (p/v); aproximadamente 40% (p/v) hasta aproximadamente 50% (p/v) de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ y bupropión combinados o cualquier cantidad en un rango limitado por, o entre, cualquiera de estos valores. Algunas composiciones sólidas pueden comprender al menos aproximadamente 5% (p/p); al menos aproximadamente 10% (p/p); al menos aproximadamente 20% (p/p); al menos aproximadamente 50% (p/p); hasta al menos aproximadamente 70% (p/p); al menos aproximadamente 80%; aproximadamente 10% (p/p) a aproximadamente 30% (p/p); aproximadamente 10% (p/p) a aproximadamente 20% (p/p); aproximadamente 20% (p/p) a aproximadamente 30% (p/p); aproximadamente 30% (p/p) a aproximadamente 50% (p/p); aproximadamente 30% (p/p) a aproximadamente 40% (p/p); aproximadamente 40% (p/p) a aproximadamente 50% (p/p); aproximadamente 50% (p/p) a aproximadamente 80% (p/p); aproximadamente 50% (p/p) a aproximadamente 60% (p/p); aproximadamente 70% (p/p) a aproximadamente 80% (p/p); aproximadamente 80% (p/p) a aproximadamente 90% (p/p) de TBZ, α -HTBZ, o β -HTBZ y bupropión combinados o cualquier cantidad en un rango limitado por, o entre, cualquiera de estos valores. En algunas realizaciones, la relación en peso de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ a bupropión en una sola composición o forma de dosificación puede ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2; aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,3; aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,4; aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,5; aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,7; aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1, aproximadamente

0,2; aproximadamente 0,3; aproximadamente 0,4, aproximadamente 0,45; aproximadamente 0,6; aproximadamente 0,9 o cualquier relación en un rango delimitado por, o entre, cualquiera de estos valores.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico puede variar dependiendo de las circunstancias. Por ejemplo, una dosis diaria de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ puede variar en algunos casos desde aproximadamente 0,1-1000 mg; aproximadamente 40-1000 mg; aproximadamente 20-600 mg; aproximadamente 60-700 mg; aproximadamente 100-400 mg; aproximadamente 0,01-1 mg; aproximadamente 1-2 mg; aproximadamente 2-3 mg; aproximadamente 3-4 mg; aproximadamente 4-5 mg; aproximadamente 5-6 mg; aproximadamente 6-7 mg; aproximadamente 7-8 mg; aproximadamente 8-9 mg; aproximadamente 9-10 mg; aproximadamente 10-11 mg; aproximadamente 11-12 mg; aproximadamente 12-13 mg; aproximadamente 13-14 mg; aproximadamente 14-15 mg; aproximadamente 15-16 mg; aproximadamente 16-17 mg; aproximadamente 17-18 mg; aproximadamente 18-19 mg; aproximadamente 19-20 mg; aproximadamente 20-22 mg; aproximadamente 22-24 mg; aproximadamente 24-26 mg; aproximadamente 26-28 mg; aproximadamente 28-30 mg; aproximadamente 0,1-5 mg; aproximadamente 5-10 mg; aproximadamente 10-15 mg; aproximadamente 15-20 mg; aproximadamente 20-25 mg; aproximadamente 25-30 mg; aproximadamente 30-35 mg; aproximadamente 35-40 mg; aproximadamente 40-45 mg; aproximadamente 45-50 mg; aproximadamente 50-55 mg; aproximadamente 55-60 mg; aproximadamente 20-60 mg; aproximadamente 1-150 mg; aproximadamente 0,1-150 mg; aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg; aproximadamente 1-50 mg; aproximadamente 1 mg a 25 mg;

aproximadamente 1-15 mg; aproximadamente 10-60 mg; aproximadamente 20-60 mg; aproximadamente 20-80 mg; aproximadamente 20-40 mg; aproximadamente 30-50 mg; aproximadamente 50 a aproximadamente 80 mg; aproximadamente 60-100 mg; aproximadamente 100-200 mg; aproximadamente 100-140 mg; aproximadamente 160-200 mg; aproximadamente 200-300 mg; aproximadamente 220-260 mg; aproximadamente 300-400 mg; aproximadamente 340-380 mg; aproximadamente 400-500 mg; aproximadamente 500-600 mg; aproximadamente 15 mg; aproximadamente 30 mg; aproximadamente 60 mg; aproximadamente 120 mg; aproximadamente 180 mg; aproximadamente 240 mg; aproximadamente 360 mg o cualquier dosis diaria en un rango limitado por, o entre, cualquiera de estos valores. TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ pueden administrarse una vez al día, dos veces al día o cada 12 horas, tres veces al día, cuatro veces al día, cinco veces al día o seis veces al día en una cantidad que es aproximadamente la mitad, un tercio, un cuarto, un quinto o un sexto, respectivamente, de la dosis diaria.

Una dosis diaria de bupropión, en algunos casos puede oscilar entre aproximadamente 10-1000 mg; aproximadamente 50-600 mg; aproximadamente 100-2000 mg; aproximadamente 50-100 mg; aproximadamente 50-60 mg; aproximadamente 60-70 mg; aproximadamente 70 -80 mg; aproximadamente 80-90 mg; aproximadamente 90-100 mg; aproximadamente 100-110 mg; aproximadamente 110-120 mg; aproximadamente 120-130 mg; aproximadamente 140-150 mg; aproximadamente 150-160 mg; aproximadamente 160-170 mg; aproximadamente 170-180 mg; aproximadamente 180-190 mg; aproximadamente 190-200 mg; aproximadamente 70-95

mg; aproximadamente 100-200 mg; aproximadamente 105-200 mg; aproximadamente 100-150 mg; aproximadamente 60-80 mg; aproximadamente 80-100 mg; aproximadamente 100-120 mg; aproximadamente 120-140 mg; aproximadamente 140-160 mg; aproximadamente 160-180 mg; aproximadamente 180-200 mg; aproximadamente 150-300 mg; aproximadamente 150-200 mg; de aproximadamente 200-250 mg; aproximadamente 250-300 mg; aproximadamente 200 mg aproximadamente 300 mg; aproximadamente 300-400 mg; aproximadamente 400-500 mg; aproximadamente 400-600 mg; aproximadamente 360-440 mg; aproximadamente 560-640 mg; o aproximadamente 500-600 mg; aproximadamente 100 mg; aproximadamente 150 mg; aproximadamente 200 mg; aproximadamente 300 mg; aproximadamente 400 mg; aproximadamente 600 mg o cualquier dosis diaria en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores. El bupropión se puede administrar una vez al día, dos veces al día o cada 12 horas o tres veces al día en una cantidad que es aproximadamente la mitad o un tercio, respectivamente, de la dosis diaria.

En algunas formas de realización: 1) aproximadamente 50-100 mg/día, aproximadamente 100-150 mg/día, aproximadamente 150-300 mg/día, aproximadamente 150-200 mg/día, aproximadamente 200-250 mg/día, aproximadamente 250-300 mg/día de bupropión o aproximadamente 300-500 mg/día de bupropión; y/o 2) aproximadamente 15-60 mg/día, aproximadamente 15-30 mg/día, aproximadamente 30-45 mg/día, aproximadamente 45-60 mg/día, aproximadamente 60-100 mg/día, aproximadamente 80-110 mg/día, aproximadamente 100-150 mg/día o

aproximadamente 100-300 mg/día de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ, se administran a un ser humano que lo necesita.

En algunas realizaciones, aproximadamente 150 mg/día de bupropión y aproximadamente 30 mg/día de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ; aproximadamente 150 mg/día de bupropión y aproximadamente 60 mg/día de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ; aproximadamente 150 mg/día de bupropión y aproximadamente 90 mg/día de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ; aproximadamente 150 mg/día de bupropión y aproximadamente 120 mg/día de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ; aproximadamente 200 mg/día de bupropión y aproximadamente 30 mg/día de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ; aproximadamente 200 mg/día de bupropión y aproximadamente 60 mg/día de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ; aproximadamente 200 mg/día de bupropión y aproximadamente 90 mg/día de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ; aproximadamente 200 mg/día de bupropión y aproximadamente 120 mg/día de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ; aproximadamente 300 mg/día de bupropión y aproximadamente 30 mg/día de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ; aproximadamente 300 mg/día de bupropión y aproximadamente 60 mg/día de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ; aproximadamente 300 mg/día de bupropión y aproximadamente 90 mg/día de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ; o aproximadamente 300 mg/día de bupropión y aproximadamente 120 mg/día de TBZ, α -HTBZ, o β -HTBZ se administra al ser humano.

En algunas realizaciones, se administran al ser humano aproximadamente 100 mg/día de bupropión y aproximadamente 15 mg/día de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ durante 1, 2 o 3 días, seguido de aproximadamente 200 mg/día de bupropión y aproximadamente 30 mg/día de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ. En algunas realizaciones, se administran al ser

humano aproximadamente 100 mg/día de bupropión y aproximadamente 30 mg/día de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ durante 1, 2 o 3 días, seguido de aproximadamente 200 mg/día de bupropión y aproximadamente 60 mg/día de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ.

En algunas realizaciones, se administran al ser humano aproximadamente 75 mg/día de bupropión y aproximadamente 15 mg/día de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ durante 1, 2 o 3 días, seguido de aproximadamente 150 mg/día de bupropión y aproximadamente 30 mg/día de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ. En algunas realizaciones, se administra al ser humano aproximadamente 75 mg/día de bupropión y aproximadamente 30 mg/día de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ durante 1, 2 o 3 días, seguido de aproximadamente 150 mg/día de bupropión y aproximadamente 60 mg/día de TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ.

Se puede administrar un compuesto antidepresivo, como bupropión, durante el tiempo que sea necesario para tratar una afección neurológica, como dolor, depresión o enfermedad de Huntington o corea asociada con la enfermedad de Huntington. En algunas realizaciones, un compuesto antidepresivo, como bupropión, y TBZ, α -HTBZ o β -HTBZ se administran al menos una vez al día, como una o dos veces al día, durante al menos 1 día, al menos 3 días, al menos 5 días, al menos 7 días, al menos 8 días, al menos 14 días, al menos 30 días, al menos 60 días, al menos 90 días, al menos 180 días, al menos 365 días o más.

Los compuestos terapéuticos pueden formularse para administración oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o con un vehículo comestible, o pueden encerrarse en cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanda, comprimirse en comprimidos o

incorporarse directamente con el alimento de la dieta. Para la administración terapéutica oral, el compuesto activo puede incorporarse con un excipiente y usarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares.

Los comprimidos, pastillas, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener uno o más de los siguientes: un aglutinante tal como goma de tragacanto, goma arábica, almidón de maíz o gelatina; un excipiente, como fosfato dicálcico; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similares; un lubricante como estearato de magnesio; un agente edulcorante como sacarosa, lactosa o sacarina; o un agente aromatizante como menta, aceite de gaulteria o aroma de cereza. Cuando la forma de unidad de dosificación es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido. Pueden estar presentes varios otros materiales como revestimiento, por ejemplo, los comprimidos, píldoras o cápsulas pueden revestirse con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y aromatizante, como aroma de cereza o naranja. Puede ser deseable que el material en forma de dosificación o composición farmacéutica sea farmacéuticamente puro y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas.

Algunas composiciones o formas de dosificación pueden ser líquidas o pueden comprender una fase sólida dispersa en un líquido.

Los compuestos terapéuticos pueden formularse para administración parenteral o intraperitoneal. Se pueden preparar soluciones de los compuestos activos como bases libres o sales farmacológicamente aceptables en agua mezcladas de manera adecuada con un tensioactivo, tal como hidroxipropilcelulosa. Una dispersión también puede tener un aceite disperso o disperso en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Realizaciones específicamente contempladas

Los siguientes son ejemplos de realizaciones que el inventor contempla específicamente:

Realización 1. Un método de tratamiento de un trastorno neurológico que comprende administrar tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina y un compuesto antidepresivo a un ser humano que lo necesite.

Realización 2. Un método para tratar el dolor que comprende administrar una combinación de un compuesto antidepresivo y tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina a un ser humano que lo necesite.

Realización 3. Un método para mejorar las propiedades analgésicas de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina que comprende la coadministración de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina y un compuesto antidepresivo a un ser humano que lo necesite.

Realización 4. Un método para aumentar el nivel plasmático de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina en un ser humano que comprende la coadministración de un compuesto antidepresivo y tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina al ser humano.

Realización 5. Un método para inhibir el metabolismo de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina que comprende administrar un compuesto antidepresivo a un ser humano.

Realización 6. Un método para aumentar el tiempo de vida metabólico de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina que comprende administrar un compuesto antidepresivo a un ser humano.

Realización 7. Un método para reducir un efecto valle de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina que comprende la coadministración de un compuesto antidepresivo y tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina al ser humano.

Realización 8. Un método para corregir el metabolismo extenso de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina que comprende administrar un compuesto antidepresivo a un ser humano que lo necesite.

Realización 9. Un método para mejorar las propiedades analgésicas de la tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina que comprende administrar un compuesto antidepresivo junto con la administración de tetrabenazina,

alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina para un ser humano que necesite tratamiento del dolor.

Realización 10. Un método para mejorar las propiedades anti-corea asociadas con la enfermedad de Huntington de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina que comprende administrar un compuesto antidepresivo junto con la administración de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina a un ser humano en necesidad de tratamiento para la enfermedad de Huntington o corea asociada con la enfermedad de Huntington.

Realización 11. Un método para tratar la enfermedad de Huntington o corea asociada con la enfermedad de Huntington que comprende administrar una combinación de un compuesto antidepresivo y tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina a un ser humano que lo necesite.

Realización 12. Un método para mejorar una propiedad terapéutica de la tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina que comprende administrar un compuesto antidepresivo junto con la administración de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina a un ser humano que necesita tratamiento de un trastorno neurológico.

Realización 13. Un método para tratar un trastorno neurológico que comprende administrar una combinación de un compuesto antidepresivo y tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina a un ser humano que lo necesite.

Realización 14. Un método para reducir un evento adverso asociado con el tratamiento con tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina que comprende la coadministración de un antidepresivo y tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina a un ser humano que necesite un tratamiento con tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o tratamiento con beta-dihidrotetrabenazina.

Realización 15. Un método para disminuir la cantidad de dosis de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina que se puede administrar sin pérdida de eficacia, administrando una combinación de un compuesto antidepresivo y tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina para un ser humano que lo necesita.

Realización 16. Un método para disminuir un nivel en plasma de un metabolito de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina que comprende la coadministración de un compuesto antidepresivo y tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina.

Realización 17. Un método para tratar la agitación en la enfermedad de Alzheimer que comprende la coadministración de un compuesto antidepresivo y tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina a un ser humano que lo necesite.

Realización 18. El método de la realización 17, en el que hay una reducción en un síntoma relacionado con la agitación en la enfermedad de Alzheimer de al menos un 5%.

Realización 19. El método de la realización 17 o 18, en el que el método es: 1) al menos tan eficaz en el tratamiento de la agitación en la enfermedad de Alzheimer, y 2) reduce la agitación experimentada por el ser humano, en comparación con la administración oral de 150 mg de la bupropión solo dos veces al día al ser humano durante el mismo número de días.

Realización 20. Un método para tratar la depresión que comprende la coadministración de un compuesto antidepresivo y tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina a un ser humano que lo necesite.

Realización 21. El método de la realización 20, en el que la depresión es una depresión resistente al tratamiento.

Realización 22. El método de la realización 21, en el que el ser humano se selecciona porque sufre de depresión y ha sido previamente tratado sin éxito con al menos un antidepresivo.

Realización 23. El método de la realización 22 en el que el ser humano se selecciona porque sufre de depresión y ha sido previamente tratado sin éxito con al menos dos antidepresivos.

Realización 24. El método de la realización 20, 21, 22, o 23 en el que el método es: 1) al menos tan eficaz en el tratamiento de la depresión, y 2) reduce el riesgo de ataque al ser humano, en comparación con la administración oral de 150 mg del bupropión solo dos veces al día al ser humano durante el mismo número de días.

Realización 25. El método de cualquier realización anterior, en el que el método es más eficaz que la administración oral de 150 mg del bupropión solo dos veces al día al ser humano durante el mismo número de días.

Realización 26. El método de cualquier realización anterior, en el que el compuesto antidepresivo y tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina se coadministran al menos una vez al día.

Realización 27. El método de cualquier realización anterior, en el que el compuesto antidepresivo y tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina se coadministran al ser humano durante al menos dos días consecutivos.

Realización 28. El método de cualquier realización anterior, en el que el compuesto antidepresivo y tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina se coadministran al ser humano durante al menos cinco días consecutivos.

Realización 29. El método de cualquier realización anterior, en el que el compuesto antidepresivo y tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina se coadministran al ser humano durante al menos seis días consecutivos.

Realización 30. El método de cualquier realización anterior, en el que el compuesto antidepresivo y tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-

dihidrotetrabenazina se coadministran al ser humano durante al menos ocho días consecutivos.

Realización 31. El método de cualquier realización anterior, en el que el compuesto antidepresivo y la tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina se coadministran al ser humano durante al menos 30 días consecutivos.

Realización 32. El método de cualquier realización anterior, en el que el compuesto antidepresivo y tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina se coadministran al ser humano durante al menos 60 días consecutivos.

Realización 33. El método de cualquier realización anterior, en el que el compuesto antidepresivo y tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina se coadministran al ser humano durante al menos 90 días consecutivos o 12 semanas.

Realización 34. El método de cualquier realización anterior, en el que el compuesto antidepresivo y tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina se coadministran durante al menos aproximadamente seis semanas.

Realización 35. El método de cualquier realización anterior, en el que el compuesto antidepresivo y la tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina se coadministran dos veces al día.

Realización 36. El método de la realización 35, que comprende además coadministrar por vía oral el compuesto antidepresivo y tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina, o beta-dihidrotetrabenazina una vez al día durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7 días (por ejemplo, en la mitad de la de una dosis dos veces al día o la misma forma de dosificación dada dos veces al día en lugar de una vez al día) antes de coadministrar por vía oral el compuesto antidepresivo y tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina, o beta-dihidrotetrabenazina dos veces al día.

Realización 37. El método de cualquier realización anterior, en el que 12 horas después de la coadministración del compuesto antidepresivo con tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina, el ser humano tiene un nivel plasmático de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina que es al menos el doble del nivel plasmático que se lograría administrando la misma cantidad de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina sin el compuesto antidepresivo.

Realización 38. El método de cualquier realización anterior, en el que, en el primer día que se coadministran el compuesto antidepresivo y la tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina, el nivel plasmático de un metabolito de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina y/o beta-dihidrotetrabenazina disminuye en

comparación con la misma cantidad de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina administrada sin el compuesto antidepresivo.

Realización 39. El método de cualquier realización anterior, en el que, en el quinto día que se coadministran el compuesto antidepresivo y tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina, el nivel plasmático de un metabolito de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina y/o la beta-dihidrotetrabenazina disminuye en comparación con la misma cantidad de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina administrada durante cinco días consecutivos sin el compuesto antidepresivo.

Realización 40. El método de cualquier realización anterior, en el que, en el sexto día que se coadministran el compuesto antidepresivo y tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina, el nivel plasmático de un metabolito de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina y/o beta-dihidrotetrabenazina disminuye en comparación con la misma cantidad de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina administrada durante seis días consecutivos sin el compuesto antidepresivo.

Realización 41. El método de cualquier realización anterior, en el que, en el octavo día que se coadministran el compuesto antidepresivo y tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina, el nivel plasmático de un metabolito de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina y/o beta-dihidrotetrabenazina se reduce en comparación con la misma cantidad de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-

dihidrotetrabenazina administrada durante ocho días consecutivos sin el compuesto antidepresivo.

Realización 42. El método de cualquier realización anterior, en el que el ser humano es un metabolizador extensivo de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina.

Realización 43. El método de cualquier realización anterior, en el que la tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina están presentes en el cuerpo del ser humano al mismo tiempo que el compuesto antidepresivo.

Realización 44. El método de cualquier realización anterior, en el que el ser humano corre el riesgo de experimentar el evento adverso como resultado de ser tratado con tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina.

Realización 45. El método de cualquier realización anterior, en el que el ser humano corre el riesgo de experimentar el evento adverso como resultado de ser tratado con bupropión, *R*-bupropión, *S*-bupropión, hidroxibupropión, eritrohidroxibupropión o treohidroxibupropión.

Realización 46. El método de la realización 45, en el que el acontecimiento adverso es un ataque.

Realización 47. El método de cualquier realización anterior, en el que la tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina y el compuesto antidepresivo se administran en formas de dosificación separadas.

Realización 48. El método de cualquier realización anterior, en el que el compuesto antidepresivo se administra en una cantidad que da como resultado una $C_{\max}$ de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina que es de al menos aproximadamente 6 ng/ml.

Realización 49. El método de cualquier realización anterior, en el que el compuesto antidepresivo se administra en una cantidad que da como resultado un AUC_{0-12} de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina que es al menos aproximadamente 40 ng • h/ml.

Realización 50. El método de cualquier realización anterior, en el que el compuesto antidepresivo se administra en una cantidad que da como resultado una C_{media} de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina, durante el período entre dos administraciones separadas y consecutivas de tetrabenazina, alfa - dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina, (por ejemplo, durante un período de 12 horas) que es de al menos 5 ng/ml.

Realización 51. El método de cualquier realización anterior, en el que el ser humano necesita tratamiento con tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina.

Realización 52. El método de cualquier realización anterior, en el que el antidepresivo y la tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina se administran por vía oral juntos en una única forma de dosificación.

Realización 53. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antidepresivo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Realización 54. El método de cualquier realización anterior, en el que la tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina está modificada con deuterio.

Realización 55. El método de cualquier realización anterior, en el que el ser humano tiene al menos 18 años de edad.

Realización 56. Una forma de dosificación oral que comprende tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina y una cantidad eficaz de un compuesto antidepresivo para inhibir el metabolismo de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina en un ser humano que es un metabolizador extenso de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina.

Realización 57. Un sistema de liberación oral sostenida de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina que comprende un compuesto antidepresivo, y tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina.

Realización 58. La composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior que comprende además un vehículo soluble en agua.

Realización 59. La composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en la que aproximadamente 30 mg a aproximadamente 350 mg de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina están presentes en la forma de dosificación.

Realización 60. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que el compuesto antidepresivo es bupropión.

Realización 61. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de administración oral de liberación sostenida de la realización 60, en el que el bupropión tiene un exceso enantiomérico de *S*-bupropión.

Realización 62. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de la realización 60, en el que el bupropión tiene un exceso enantiomérico de *R*-bupropión.

Realización 63. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de la realización 60, 61 o 62, en el

que se administran al ser humano de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg de bupropión por día.

Realización 64. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de la realización 60, 61, 62 o 63, en el que la combinación de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina y bupropión es más eficaz terapéuticamente que la administración oral de forma independiente de la misma cantidad de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina o el bupropión solo.

Realización 65. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que el compuesto antidepresivo es hidroxibupropión.

Realización 66. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que el compuesto antidepresivo es eritrohidroxibupropión.

Realización 67. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que el compuesto antidepresivo es treohidroxibupropión.

Realización 68. El método, la composición farmacéutica, la forma de dosificación oral o el sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que se administra de aproximadamente 30 mg/día a aproximadamente 120

mg/día de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina a el ser humano.

Realización 69. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que se administran al ser humano de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 60 mg de tetrabenazina por día.

Realización 70. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que se administran al ser humano de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 60 mg de alfa-dihidrotetrabenazina por día.

Realización 71. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que se administran al ser humano de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 60 mg de beta-tetrabenazina por día.

Realización 72. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que se administran de aproximadamente 0,6 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg de una tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina dos veces al día al ser humano.

Realización 73. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que se administran de aproximadamente 0,6 mg/kg a aproximadamente 0,8 mg/kg de una tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina dos veces al día al ser humano.

Realización 74. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral, o el sistema de suministro de liberación sostenida oral de cualquier realización precedente, en el que se administran aproximadamente 0,75 mg/kg de una tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina, o beta-dihidrotetrabenazina dos veces al día al ser humano.

Realización 75. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral, o el sistema de suministro de liberación sostenida oral de cualquier realización precedente, en el que se administran de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 50 mg de una tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina, o beta-dihidrotetrabenazina una dos veces día al ser humano.

Realización 76. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral, o el sistema de suministro de liberación sostenida oral de cualquier realización precedente, en el que se administran de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 50 mg de una tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina, o beta-dihidrotetrabenazina una dos veces día al ser humano.

Realización 77. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en

el que se administran de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 55 mg de una tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina dos veces al día al ser humano.

Realización 78. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que se administran de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 70 mg de una tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina dos veces al día al ser humano.

Realización 79. El método, la composición farmacéutica, la forma de dosificación oral o el sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que se administran aproximadamente 45 mg de una tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina dos veces al día al ser humano.

Realización 80. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o el sistema de suministro de liberación sostenida oral de cualquier realización anterior, en la que aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg de bupropión (tal como *R*-bupropión o *S*-bupropión) está presente en la composición farmacéutica, la forma de dosificación oral o el sistema de administración oral de liberación sostenida.

Realización 81. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que se administran al ser humano de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg de bupropión dos veces al día.

Realización 82. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que se administran al ser humano de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 120 mg de bupropión dos veces al día.

Realización 83. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o el sistema de suministro de liberación sostenida oral de cualquier realización anterior, en la que aproximadamente 100 mg a aproximadamente 110 mg de bupropión se administra dos veces al día para el ser humano.

Realización 84. El método, la composición farmacéutica, la forma de dosificación oral o el sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que se administran al ser humano aproximadamente 90 mg hasta aproximadamente 115 mg de bupropión dos veces al día.

Realización 85. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que se administran al ser humano aproximadamente 90 mg hasta aproximadamente 140 mg de bupropión dos veces al día.

Realización 86. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que se administran al ser humano aproximadamente 105 mg de bupropión dos veces al día.

Realización 87. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral, o el sistema de producción de liberación prolongada oral de cualquier realización anterior, en donde la composición farmacéutica, forma de dosificación oral, o el sistema de suministro de liberación sostenida oral comprende una cantidad de bupropión que resulta en un nivel plasmático de bupropión de aproximadamente 0,1 μM a aproximadamente 10 μM cuando la forma de dosificación oral se administra a un ser humano.

Realización 88. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de producción de liberación prolongada oral de cualquier realización anterior, en donde la composición farmacéutica, forma de dosificación oral o el sistema de suministro de liberación sostenida oral comprende una cantidad de bupropión que resulta en un nivel plasmático de bupropión de aproximadamente 0,1 μM a aproximadamente 2 μM cuando la forma de dosificación oral se administra a un ser humano.

Realización 89. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de producción de liberación prolongada oral de cualquier realización anterior, en donde la composición farmacéutica, forma de dosificación oral o el sistema de suministro de liberación sostenida oral comprende una cantidad de bupropión que resulta en un nivel plasmático de bupropión de aproximadamente 0,3 μM a aproximadamente 1 μM cuando la forma de dosificación oral se administra a un ser humano.

Realización 90. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que el compuesto antidepresivo es clomipramina, doxepina, fluoxetina, mianserina,

imipramina, 2-cloroimipramina, amitriptilina, amoxapina, desipramina, protriptilina., trimipramina, nortriptilina, maprotilina, fenelzina, isocarboxazida, tranilcipromina, paroxetina, trazodona, citalopram, sertralina, ariloxi indanamina, benactizina, escitalopram, fluvoxamina, venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, mirtazapina, nefazodona, selegilina, o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

Realización 91. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que se administra tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina al ser humano para el tratamiento de la enfermedad de Huntington o corea asociada con la enfermedad de Huntington.

Realización 92. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que el bupropión se administra en una cantidad que da como resultado una concentración plasmática de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina en la ser humano, el día 8, que es al menos 10 veces la concentración plasmática de la misma cantidad de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina administrada sin bupropión.

Realización 93. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que el bupropión se administra en una cantidad que da como resultado un AUC_{0-12} de hidroxibupropión, en el día 8, que es al menos aproximadamente 3000 ng · h/ml.

Realización 94. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que el bupropión se administra en una cantidad que da como resultado un AUC_{0-12} de eritrohidroxibupropión, en el día 8, que es al menos aproximadamente $400 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$.

Realización 95. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que el bupropión se administra en una cantidad que da como resultado un AUC_{0-12} de treohidroxibupropión, el día 8, que es al menos aproximadamente $2000 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$.

Realización 96. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que la relación en peso de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina a bupropión es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5.

Realización 97. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que aproximadamente 150 mg/día de bupropión y aproximadamente 30 mg/día de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina son administrados al ser humano.

Realización 98. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que aproximadamente 150 mg/día de bupropión y aproximadamente 60 mg/día de

tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina son administrados al ser humano.

Realización 99. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que aproximadamente 200 mg/día de bupropión y aproximadamente 30 mg/día de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina son administrados al ser humano.

Realización 100. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que aproximadamente 100 mg/día de bupropión y aproximadamente 15 mg/día de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina son administrados al ser humano durante aproximadamente 1 a aproximadamente 3 días, seguido de aproximadamente 200 mg/día de bupropión y aproximadamente 30 mg/día de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina.

Realización 101. El método, la composición farmacéutica, la forma de dosificación oral o el sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que aproximadamente 200 mg/día de bupropión y aproximadamente 60 mg/día de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina son administrados al ser humano.

Realización 102. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en

el que aproximadamente 100 mg/día de bupropión y aproximadamente 30 mg/día de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina son administrados al ser humano durante aproximadamente 1 a aproximadamente 3 días, seguido de aproximadamente 200 mg/día de bupropión y aproximadamente 60 mg/día de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina.

Realización 103. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que la composición farmacéutica o forma de dosificación oral proporciona la liberación inmediata de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina.

Realización 104. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que la composición farmacéutica o la forma de dosificación oral proporciona una liberación sostenida del bupropión.

Realización 105. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que el compuesto antidepresivo y la tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina se administran conjuntamente al ser humano para el tratamiento de dolor posoperatorio, dolor por cáncer, dolor artrítico, dolor lumbosacro, dolor musculoesquelético, dolor por esclerosis múltiple central, dolor nociceptivo o dolor neuropático.

Realización 106. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, que sea eficaz para el tratamiento del dolor musculoesquelético, dolor neuropático, dolor relacionado con el cáncer, dolor agudo o dolor nociceptivo.

Realización 107. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, que es eficaz para el tratamiento del dolor posoperatorio.

Realización 108. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, que es eficaz para el tratamiento del dolor por cáncer.

Realización 109. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, que es eficaz para el tratamiento del dolor artrítico.

Realización 110. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, que es eficaz para el tratamiento del dolor lumbosacro.

Realización 111. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, que es eficaz para el tratamiento del dolor musculoesquelético.

Realización 112. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, que es eficaz para el tratamiento del dolor neuropático.

Realización 113. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, que es eficaz para el tratamiento del dolor nociceptivo.

Realización 114. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, que es eficaz para el tratamiento del dolor musculoesquelético crónico.

Realización 115. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, que es eficaz para el tratamiento del dolor asociado con la artritis reumatoide.

Realización 116. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, que es eficaz para el tratamiento del dolor asociado con la artritis reumatoide juvenil.

Realización 117. El método, la composición farmacéutica, la forma de dosificación oral o el sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, que es eficaz para el tratamiento del dolor asociado con la osteoartritis.

Realización 118. El método, la composición farmacéutica, la forma de dosificación oral o el sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización

anterior, que es eficaz para el tratamiento del dolor asociado con una espondiloartritis axial.

Realización 119. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, que es eficaz para el tratamiento del dolor asociado con la espondilitis anquilosante.

Realización 120. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, que es eficaz para el tratamiento del dolor asociado con la neuropatía periférica diabética.

Realización 121. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, que es eficaz para el tratamiento del dolor asociado con la neuralgia postherpética.

Realización 122. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, que es eficaz para el tratamiento del dolor asociado con la neuralgia del trigémino.

Realización 123. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, que es eficaz para el tratamiento del dolor asociado con monorradiculopatías.

Realización 124. El método, la composición farmacéutica, la forma de dosificación oral o el sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, que es eficaz para el tratamiento del dolor del miembro fantasma.

Realización 125. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, que es eficaz para el tratamiento del dolor central.

Realización 126. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, que es eficaz para el tratamiento del dolor relacionado con el cáncer.

Realización 127. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, que es eficaz para el tratamiento del dolor asociado con la compresión de la raíz nerviosa lumbar.

Realización 128. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, que es eficaz para el tratamiento del dolor asociado con la lesión de la médula espinal.

Realización 129. El método, la composición farmacéutica, la forma de dosificación oral o el sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, que es eficaz para el tratamiento del dolor posterior a un ictus.

Realización 130. El método, la composición farmacéutica, la forma de dosificación oral o el sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, que es eficaz para el tratamiento del dolor de la esclerosis múltiple central.

Realización 131. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, que es eficaz para el tratamiento del dolor asociado con la neuropatía asociada al VIH.

Realización 132. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, que es eficaz para el tratamiento del dolor asociado con la neuropatía asociada a radioterapia.

Realización 133. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, que es eficaz para el tratamiento del dolor asociado con la neuropatía asociada a la quimioterapia.

Realización 134. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, que es eficaz para el tratamiento del dolor dental.

Realización 135. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, que es eficaz para el tratamiento del dolor asociado con la dismenorrea primaria.

Realización 136. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que se administran al ser humano 90 mg/día de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina.

Realización 137. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que se administran al ser humano 45 mg de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina dos veces al día.

Realización 138. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que se administran al ser humano 150 mg/día de bupropión.

Realización 139. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que se administran al ser humano 180 mg/día de bupropión.

Realización 140. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que se administran al ser humano 200 mg/día de bupropión.

Realización 141. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que se administran al ser humano 300 mg/día de bupropión.

Realización 142. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que el AUC₀₋₁₂ de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina

en el ser humano es de al menos aproximadamente 50 ng • h/ml; por ejemplo, el día 1, 5, 6 u 8.

Realización 143. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que el AUC_{0-12} de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina en el ser humano, el día 8, es de al menos aproximadamente 100 ng • h/ml.

Realización 144. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que el AUC_{0-12} de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina en el ser humano, el día 8, es de al menos aproximadamente 400 ng • h/ml.

Realización 145. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que el AUC_{0-12} de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina en el ser humano, el día 8, es de al menos aproximadamente 800 ng • h/ml.

Realización 146. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que el AUC_{0-12} de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina en el ser humano, el día 8, es de al menos aproximadamente 1500 ng • h/ml.

Realización 147. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que el AUC_{0-12} de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina en el ser humano, el día 8, es de al menos aproximadamente 100 ng • h/ml.

Realización 148. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que el AUC_{0-12} de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina en el ser humano, el día 8, es de al menos aproximadamente 1500 ng • h/ml.

Realización 149. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que el AUC_{0-12} de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina en el ser humano, el día 8, es de al menos aproximadamente 2900 ng • h/ml.

Realización 150. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que el AUC_{0-12} de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina en el ser humano, el día 8, es de al menos aproximadamente 100 ng • h/ml.

Realización 151. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que el AUC_{0-12} de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina en el ser humano, el día 8, es de al menos aproximadamente 1500 ng • h/ml.

Realización 152. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que el AUC_{0-12} de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina en el ser humano, el día 8, es de al menos aproximadamente 3500 ng • h/ml.

Realización 153. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que el AUC_{0-12} de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina en el ser humano, el día 8, es de al menos aproximadamente 5000 ng • h/ml.

Realización 154. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que la C_{max} de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina en el ser humano, el día 8, es de al menos aproximadamente 10 ng/ml.

Realización 155. El método, la composición farmacéutica, la forma de dosificación oral o el sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que la C_{max} de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina en el ser humano, el día 8, es de al menos aproximadamente 20 ng/ml.

Realización 156. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que la C_{max} de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina en el ser humano, el día 8, es de al menos aproximadamente 60 ng/ml.

Realización 157. El método, la composición farmacéutica, la forma de dosificación oral o el sistema de administración oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que la $C_{\max}$ de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina en el ser humano, el día 8, es de al menos aproximadamente 120 ng/ml.

Realización 158. El método, la composición farmacéutica, la forma de dosificación oral o el sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que la C_{media} de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina (por ejemplo, entre dos administraciones separadas y consecutivas, tales como con 12 horas de diferencia, o medido durante 12 horas) en el ser humano, el día 8, es de al menos aproximadamente 8 ng/ml.

Realización 159. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que la C_{media} de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina (por ejemplo, entre dos administraciones separadas y consecutivas, tales como con 12 horas de diferencia, o medido durante 12 horas) en el ser humano, el día 8, es de al menos aproximadamente 20 ng/ml.

Realización 160. El método, la composición farmacéutica, la forma de dosificación oral o el sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que la C_{media} de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina (por ejemplo, entre dos administraciones separadas y consecutivas,

tales como con un intervalo de 12 horas, o medido durante 12 horas) en el ser humano, el día 8, es de al menos aproximadamente 60 ng/ml.

Realización 161. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que la C_{media} de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina (por ejemplo, entre dos administraciones separadas y consecutivas, tales como con 12 horas de diferencia, o medido durante 12 horas) en el ser humano, el día 8, es de al menos aproximadamente 70 ng/ml.

Realización 162. El método, la composición farmacéutica, la forma de dosificación oral o el sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que la C_{media} de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina (por ejemplo, entre dos administraciones separadas y consecutivas, tales como con un intervalo de 12 horas, o medido durante 12 horas) en el ser humano, el día 8, es de al menos aproximadamente 120 ng/ml.

Realización 163. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que el AUC_{0-24} de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina en el ser humano, el día 8, es de al menos aproximadamente 100 ng • h/ml.

Realización 164. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en

el que el AUC_{0-24} de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina en el ser humano, el día 8, es de al menos aproximadamente 1500 ng • h/ml.

Realización 165. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que el AUC_{0-inf} de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina en el ser humano, el día 8, es en al menos aproximadamente 100 ng • h/ml.

Realización 166. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que el AUC_{0-inf} de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina en el ser humano, el día 8, es en al menos aproximadamente 3500 ng • h/ml.

Realización 167. El método, composición farmacéutica, forma de dosificación oral o sistema de liberación oral de liberación sostenida de cualquier realización anterior, en el que el AUC_{0-inf} de tetrabenazina, alfa-dihidrotetrabenazina o beta-dihidrotetrabenazina en el ser humano, el día 8, es en al menos aproximadamente 5000 ng • h/ml.

A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades como el peso molecular, las condiciones de reacción, etc., utilizados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones deben entenderse, en todos los casos, como indicativos tanto de los valores exactos como se muestran como modificados por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos establecidos en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las

propiedades deseadas que se pretendan obtener. Como mínimo, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico debe interpretarse al menos a la luz del número de dígitos significativos informados y aplicando técnicas de redondeo ordinarias.

Los términos "un", "una", "el" y referencias similares utilizados en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) deben interpretarse para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario acá o claramente contradicho por el contexto. Todos los métodos descritos acá se pueden realizar en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario acá o que el contexto lo contradiga claramente de otro modo. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal como") proporcionado acá está destinado simplemente a iluminar mejor la invención y no plantea una limitación en el alcance de ninguna reivindicación. Ningún lenguaje en la memoria descriptiva debe interpretarse como indicativo de ningún elemento no reivindicado esencial para la práctica de la invención.

Las agrupaciones de elementos alternativos o realizaciones descritas acá no deben interpretarse como limitaciones. Cada miembro del grupo puede ser mencionado y reivindicado individualmente o en cualquier combinación con otros miembros del grupo u otros elementos que se encuentran acá. Se prevé que uno o más miembros de un grupo pueden incluirse o eliminarse de un grupo por razones de conveniencia y/o patentabilidad. Cuando se produce dicha inclusión o eliminación, se considera que la

memoria descriptiva contiene el grupo modificado, cumpliendo así la descripción escrita de todos los grupos Markush utilizados en las reivindicaciones adjuntas.

Acá se describen determinadas realizaciones, incluido el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Por supuesto, las variaciones de estas realizaciones descritas resultarán evidentes para los expertos en la técnica al leer la descripción anterior. El inventor espera que los expertos en la técnica empleen tales variaciones según sea apropiado y los inventores pretenden que la invención se ponga en práctica de otra manera que la descrita específicamente acá. Por consiguiente, las reivindicaciones incluyen todas las modificaciones y equivalentes de la materia objeto mencionada en las reivindicaciones según lo permita la ley aplicable. Además, se contempla cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas las posibles variaciones de los mismos a menos que se indique lo contrario acá o que el contexto lo contradiga claramente de otro modo.

Para terminar, debe entenderse que las realizaciones aquí descritas son ilustrativas de los principios de las reivindicaciones. Otras modificaciones que pueden emplearse están dentro del alcance de las reivindicaciones. Por tanto, a modo de ejemplo, pero no de limitación, se pueden utilizar realizaciones alternativas de acuerdo con las enseñanzas de este documento. Por consiguiente, las reivindicaciones no se limitan a realizaciones tal como se muestran y describen exactamente.