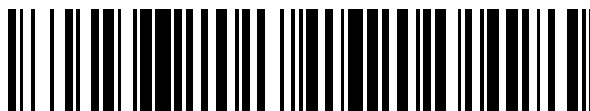


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 575 152**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.10.2010 E 10824244 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 2488204**

54 Título: **Combinación terapéutica y uso de anticuerpos antagonistas de DLL4 y agentes antihipertensores**

30 Prioridad:

16.10.2009 US 252473 P

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

24.06.2016

73 Titular/es:

**ONCOMED PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
800 Chesapeake Drive
Redwood City, CA 94063-4748, US**

72 Inventor/es:

**STAGG, ROBERT, JOSEPH y
BENNER, STEVEN, EUGENE**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 575 152 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Combinación terapéutica y uso de anticuerpos antagonistas de DLL4 y agentes antihipertensores

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al campo de la oncología y proporciona composiciones y métodos novedosos para tratar cáncer. La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un antagonista de DLL4 y uno o más agentes antihipertensores, y su uso.

10

Antecedentes

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo desarrollado, con más de un millón de personas diagnosticadas con cáncer y 500.000 muertes por año en los Estados Unidos solo. En general se estima que más de 15 1 de cada 3 personas desarrollará alguna forma de cáncer durante su vida. Hay más de 200 tipos diferentes de cáncer, cuatro de los cuales -mama, pulmón, colorrectal y próstata- representan más de la mitad de todos los nuevos casos (Jemal et al., 2003, Cancer J. Clin. 53:5-26).

Cada vez más, el tratamiento del cáncer se ha desplazado del uso de fármacos citotóxicos que actúan sistémicamente a incluir terapias más dirigidas que centran el objetivo en los mecanismos que permiten el crecimiento celular no regulado y la supervivencia. La angiogénesis tumoral, el proceso por el que un tumor establece un riego sanguíneo independiente, es una etapa crítica para el crecimiento tumoral. Han surgido esfuerzos por dirigir la angiogénesis tumoral como una importante estrategia para el desarrollo de novedosos terapéuticos contra el cáncer.

25

Los tumores no pueden continuar creciendo más allá de aproximadamente 2 mm de diámetro sin desarrollar vasos sanguíneos para administrar oxígeno y nutrientes, y para eliminar residuo celular. Los tumores liberan factores angiogénicos que actúan sobre los receptores de células endoteliales de vasos sanguíneos próximos, causando la proliferación y el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos dirigidos hacia el sitio de la liberación de factor angiogénico, es decir, el tumor. Esta vasculatura inducida por el tumor ha recibido enorme interés como diana para terapia antineoplásica debido a que un número relativamente pequeño de vasos sanguíneos son críticos para la supervivencia y el crecimiento continuado de un grupo mucho mayor de células cancerosas. La alteración en la función de un único vaso sanguíneo tumoral puede producir una avalancha de muerte celular isquémica y necrosis de miles de células tumorales que dependen de él para el riego sanguíneo. Así, los fármacos que alteran la capacidad de un tumor para inducir o mantener un riego sanguíneo independiente son tratamientos contra el cáncer prometedores.

35

Los fármacos que se dirigen a la angiogénesis tumoral generalmente se clasifican en una de dos categorías: fármacos antiangiogénicos y fármacos disangiogénicos. Los fármacos antiangiogénicos bloquean el desarrollo y el mantenimiento de nuevos vasos sanguíneos, y así impiden el crecimiento tumoral. Un ejemplo de un fármaco antiangiogénico es bevacizumab (Avastin®), un anticuerpo anti-factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Los fármacos disangiogénicos, a diferencia, producen angiogénesis desregulada, que conduce al desarrollo de vasculatura disfuncional o no funcional.

40

La vía Notch participa en múltiples aspectos del desarrollo vascular que incluyen proliferación, migración, diferenciación de músculo liso, angiogénesis y diferenciación arterio-venosa (Iso et al., 2003, Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. 23:543). El ligando del receptor Notch DLL4 (ligando 4 similar a Delta) es un componente importante de la vía Notch y desempeña una función en la angiogénesis. La pérdida heterocigótica de DLL4 produce defectos graves en el desarrollo arterial y la vascularización del saco vitelino, conduciendo a letalidad embrionaria (Duarte et al., 2004, Genes Dev., 18:2474-78; Gale et al., 2004, PNAS, 101:15949-54; Krebs et al., 2004, Genes Dev., 18:2469-73). Además, las células tumorales y la vasculatura tumoral expresan en exceso DLL4, sugiriendo que la expresión de DLL4 es una pieza importante en la angiogénesis tumoral (Patel et al., 2005, Cancer Res., 65:8690-97; Yan et al., 2001, Blood, 98:3793-99) Así, el bloqueo de la señalización de DLL4 ha surgido como una prometedora vía para el desarrollo de nuevas terapias contra el cáncer.

55

Se ha mostrado que el bloqueo de la señalización de DLL4, tal como por un anticuerpo anti-DLL4, produce crecimiento tumoral por múltiples mecanismos diferentes (Ridgway et al., 2006, Nature, 444:1083-87; Noguera-Troise et al., Nature, 444:1032-37; Hoey et al., 2009, Cell Stem Cell, 5:168-77). Por ejemplo, se ha informado que los anticuerpos bloqueantes de DLL4 producen proliferación de células endoteliales y el desarrollo de vasos sanguíneos, sin embargo, estos vasos sanguíneos carecen de una luz funcional. Se ha informado que este efecto disangiogénico bloquea el crecimiento tumoral, promoviendo el desarrollo de solo vasos sanguíneos no funcionales (Ridgway et al. y Noguera-Troise et al. (anteriormente); Scehnet et al., 2007, Blood, 109:4753-60). Adicionalmente, se ha mostrado que los anticuerpos bloqueantes de DLL4 inhiben el crecimiento tumoral, reduciendo la proliferación de células tumorales y reduciendo la frecuencia de citoblastos del cáncer. Aunque el mecanismo detrás de la reducción de las células iniciadoras de tumores (citoblastos del cáncer, o CSC) es desconocido, se supone que DLL4 se requiere para la auto-renovación de CSC y mantiene estas células en un estado no diferenciado (Hoey et

60

65

al., anteriormente)

5 A diferencia de enfoques terapéuticos que intentan bloquear la señalización de factores de tumor angiogénico, el bloqueo de la señalización de DLL4 por anticuerpos anti-DLL4 humano puede producir hipertrofia endotelial y la creación de micro-vasos no funcionales. Por consiguiente, incluso en presencia de factores de tumor angiogénico, el bloqueo de la señalización de DLL4, mediante la administración de anticuerpos anti-DLL4 humano, puede producir disangiogénesis, que inhibe la capacidad del tumor para inducir la formación de vasos sanguíneos funcionales necesarios para soportar el crecimiento del tumor.

10 Los fármacos antiangiogénicos, tales como el anticuerpo anti-VEGF bevacizumab (Avastin®), sunitinib (Sutent®) y sorafenib (Nexavar®), son conocidos por producir hipertensión en aproximadamente un tercio de los pacientes que los toman. Aunque se ha informado que los anticuerpos anti-DLL4 inhiben la angiogénesis tumoral, promoviendo la disangiogénesis, un mecanismo diferente al de los tratamientos antiangiogénicos tradicionales, los presentes inventores han encontrado ahora sorprendentemente que un anticuerpo anti-DLL4 puede producir hipertensión en algunos pacientes. Así, existe la necesidad de métodos de tratamiento del cáncer con un antagonista de DLL4, tal como un anticuerpo anti-DLL4, mientras que controlan la hipertensión así causada.

20 Es un fin de la divulgación proporcionar composiciones farmacéuticas, métodos y kits para tratar cáncer con un antagonista de DLL4, mientras que controla la hipertensión mediante la administración de uno o más agentes antihipertensores.

Sumario de la invención

25 La invención es como se proporciona en las reivindicaciones.

30 Se desvelan métodos de tratamiento del cáncer que comprenden administrar a un sujeto en necesidad del mismo un antagonista de DLL4 y uno o más agentes antihipertensores. Adicionalmente se desvelan composiciones y kits que comprenden un antagonista de DLL4 y uno o más agentes antihipertensores. También se desvelan métodos de mejora de la hipertensión en un paciente que recibe tratamiento con un antagonista de DLL4 que comprenden administrar al paciente una cantidad eficaz de uno o más agentes antihipertensores. Adicionalmente se desvelan métodos de prevención de la hipertensión en un paciente que recibe tratamiento con un antagonista de DLL4 que comprenden administrar al paciente una cantidad eficaz de un agente antihipertensor. También se desvelan métodos de monitorización de un paciente que recibe tratamiento con un antagonista de DLL4 para el desarrollo de hipertensión, que comprenden medir la tensión arterial de un paciente que recibe tratamiento con un antagonista de DLL4 y administrar al paciente con una tensión arterial por encima del intervalo normal uno o más agentes antihipertensores.

40 En ciertas realizaciones, el antagonista de DLL4 es un anticuerpo que se une específicamente a DLL4 (es decir, un anticuerpo anti-DLL4). En ciertas realizaciones, el DLL4 al que el anticuerpo anti-DLL4 se une es DLL4 humano. En una realización, el anticuerpo anti-DLL4 es un anticuerpo monoclonal. En otra realización, el anticuerpo anti-DLL4 se une específicamente a un epítipo de DLL4 humano que comprende aminoácidos dentro de la región del extremo N de DLL4 humano que comprende SEQ ID NO: 11. En otras realizaciones, el anticuerpo anti-DLL4 es un anticuerpo humanizado o un anticuerpo humano. En otra realización, el anticuerpo anti-DLL4 humanizado está codificado por el plásmido depositado en la ATCC el 10 de mayo de 2007, que tiene el número de depósito de ATCC PTA-8425, también conocido como 21M18 H7L2 y OMP-21M18. En otra realización, el anticuerpo anti-DLL4 humanizado está codificada por el plásmido depositado en la ATCC el 10 de mayo de 2007, que tiene el número de depósito de ATCC PTA-8427, también conocido como 21M18 H9L2. En otra realización más, el anticuerpo anti-DLL4 compite con el anticuerpo OMP-21M18 para unirse a DLL4.

50 En ciertas realizaciones, el agente antihipertensor está seleccionado del grupo que consiste en: diuréticos, antagonistas de los receptores adrenérgicos, agonistas de receptores adrenérgicos, bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores de ACE, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, antagonistas de la aldosterona, vasodilatadores, inhibidores de la renina, y combinaciones de los mismos.

55 La administración del antagonista de DLL4 y uno o más agentes antihipertensores puede ser simultánea o secuencial. Cuando se administran secuencialmente, tanto el antagonista de DLL4 como el agente antihipertensor pueden administrarse primero. En ciertas realizaciones, la administración del antagonista de DLL4 y el agente antihipertensor es crónica; es decir, al sujeto que recibe tratamiento se le administrarán múltiples dosis del antagonista de DLL4 y el agente antihipertensor durante un periodo de tiempo prolongado.

60 El sujeto en necesidad de tratamiento padece cáncer y puede o bien padecer hipertensión, estar en riesgo de desarrollar hipertensión, o bien ser un sujeto en el que se desea la prevención o la inhibición de la hipertensión. En ciertas realizaciones, el sujeto en necesidad de tratamiento está en riesgo de enfermedad cardiovascular. En otras realizaciones, el sujeto en necesidad de tratamiento no puede tratarse de otro modo con una dosis eficaz apropiada de un antagonista de DLL4 sin desarrollar hipertensión. En otras realizaciones, el sujeto no tiene una historia previa de hipertensión y/o enfermedad cardiovascular.

La divulgación también proporciona kits que comprenden un recipiente, en el que el recipiente contiene en su interior una composición farmacéutica que comprende un antagonista de DLL4 y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y en el que el recipiente comprende además un prospecto que indica que la composición puede usarse en combinación con uno o más agentes antihipertensores. En ciertas realizaciones, el kit comprende un anticuerpo anti-DLL4 y un prospecto contenido dentro de un recipiente. En otras realizaciones, el kit comprende un anticuerpo anti-DLL4, al menos un agente antihipertensor, y un prospecto contenido dentro de un recipiente.

Objetivos y ventajas adicionales de la invención se expondrán en parte en la descripción que sigue, y en parte serán obvios a partir de la descripción, o pueden aprenderse por la práctica de la invención. Los objetivos y ventajas de la invención se realizarán y obtendrán por medio de los elementos y combinaciones particularmente señalados en las reivindicaciones adjuntas. Debe entenderse que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son a modo de ejemplo y explicativas solo y no son restrictivas de la invención, como se reivindica. En la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular “un”, “una”, “el” y “la” incluyen referencia plural, a menos que el contexto dicte claramente de otro modo.

Descripción de las figuras

Figura 1: La tabla de la Figura 1 es un resumen de las lecturas de tensión arterial y tratamientos antihipertensores del Sujeto 1, un varón de 78 años de edad con adenocarcinoma del ciego con metástasis al hígado, durante todo un ensayo clínico de fase I de OMP-21M18. El Sujeto 1 se enroló en la cohorte de 0,5 mg/kg de OMP-21M18.

Figura 2: La tabla de la Figura 2 es un resumen de las lecturas de tensión arterial y tratamientos antihipertensores del Sujeto 2, un varón de 55 años de edad con leiomiocarcinoma de escasa malignidad, durante todo un ensayo clínico de fase I de OMP-21M18. El Sujeto 2 se enroló en la cohorte de 1,0 mg/kg de OMP-21M18.

Figura 3: La tabla de la Figura 3 es un resumen de las lecturas de tensión arterial y tratamientos antihipertensores del Sujeto 3, una mujer de 64 años de edad con un melanoma coroideo del ojo derecho y metástasis en tanto el hígado como el pulmón, durante todo un ensayo clínico de fase I de OMP-21M18. El Sujeto 3 se enroló en la cohorte de 2,5 mg/kg de OMP-21M18.

Figura 4: La tabla de la Figura 4 es un resumen de las lecturas de tensión arterial y tratamientos antihipertensores del Sujeto 5, una mujer de 56 años de edad con cáncer colorrectal de estadio IV, durante todo un ensayo clínico de fase I de OMP-21M18. El Sujeto 5 se enroló en la cohorte de 10 mg/kg de OMP-21M18.

Figura 5: La tabla de la Figura 5 es un resumen de las lecturas de tensión arterial y tratamientos antihipertensores del Sujeto 7, una mujer de 71 años de edad con adenocarcinoma de estadio IV de la unión rectosigmoidea, durante todo un ensayo clínico de fase I de OMP-21M18. El Sujeto 7 se enroló en la cohorte de 10 mg/kg de OMP-21M18.

Figura 6: La tabla de la Figura 6 es un resumen de las lecturas de tensión arterial y tratamientos antihipertensores del Sujeto 8, un varón de 58 años de edad con cáncer colorrectal de estadio IV, durante todo un ensayo clínico de fase I de OMP-21M18. El Sujeto 8 se enroló en la cohorte de 10 mg/kg de OMP-21M18.

Figura 7: La tabla de la Figura 7 es un resumen de las lecturas de tensión arterial y tratamientos antihipertensores del Sujeto 9, un varón de 54 años de edad, con adenocarcinoma localmente avanzado de la cabeza del páncreas, durante todo un ensayo clínico de fase I de OMP-21M18. El Sujeto 9 se enroló en la cohorte de 10 mg/kg de OMP-21M18.

Todas las tablas en las Figuras 1-7 incluyen la tensión arterial inicial de cada sujeto, antes del inicio del tratamiento con OMP-21M18, y las lecturas de tensión arterial para cada sujeto para cada día del estudio que se tomaron las lecturas de tensión arterial. Para los días de estudio en los que se administró una infusión de OMP-21M18, las lecturas de la tensión arterial incluyen una lectura de pre-infusión, 15 minutos después del inicio de la infusión, al final de la infusión, y 15 minutos después de la infusión.

Descripción de las realizaciones

Definiciones

El término “anticuerpo” se usa para significar una molécula de inmunoglobulina que reconoce y se une específicamente a una diana, tal como una proteína, polipéptido, péptido, hidrato de carbono, polinucleótido, lípido o combinaciones de los anteriores, mediante al menos un sitio de reconocimiento del antígeno dentro de la región variable de la molécula de inmunoglobulina. En ciertas realizaciones, los anticuerpos de la presente divulgación incluyen anticuerpos antagonistas que se unen específicamente a DLL4. Tales anticuerpos pueden, por ejemplo, interferir con la unión del ligando, dimerización del receptor y/o señalización aguas abajo del receptor de DLL4.

Como se usa en el presente documento, el término “anticuerpo” engloba anticuerpos policlonales intactos, anticuerpos monoclonales intactos, fragmentos de anticuerpos (tales como fragmentos Fab, Fab', F(ab')₂ y Fv), mutantes de Fv monocatenario (scFv), anticuerpos multiespecíficos tales como anticuerpos biespecíficos generados a partir de al menos dos anticuerpos intactos, anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanizados, anticuerpos

humanos, proteínas de fusión que comprenden una porción de determinación del antígeno de un anticuerpo, y cualquier otra molécula de inmunoglobulina modificada que comprende un sitio de reconocimiento del antígeno, mientras que los anticuerpos presenten la actividad biológica deseada. Un anticuerpo puede ser de cualquiera de las cinco clases principales de inmunoglobulinas: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, o subclases (isotipos) de las mismas (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2), basándose en la identidad de sus dominios constantes de las cadenas pesadas denominadas alfa, delta, épsilon, gamma y mu, respectivamente. Las diferentes clases de inmunoglobulinas tienen estructuras de subunidad y configuraciones tridimensionales diferentes y muy conocidas. Los anticuerpos pueden estar desnudos o conjugados con otras moléculas tales como toxinas, radioisótopos, etc.

Un “anticuerpo monoclonal”, como se usa en el presente documento, se refiere a una población de anticuerpos homogéneos que participa en el reconocimiento y la unión altamente específicos de un único determinante antigénico, o epítipo. Esto es a diferencia de los anticuerpos policlonales que normalmente incluyen diferentes anticuerpos dirigidos contra diferentes determinantes antigénicos. El término “anticuerpo monoclonal” engloba tanto anticuerpos intactos como monoclonales de longitud completa, además de fragmentos de anticuerpos (tales como Fab, Fab', F(ab')₂, Fv), mutantes monocatenarios (scFv), proteínas de fusión que comprenden una porción de anticuerpo, y cualquier otra molécula de inmunoglobulina modificada que comprende un sitio de reconocimiento del antígeno. Además, “anticuerpo monoclonal” se refiere a tales anticuerpos preparados en cualquier número de maneras que incluyen, pero no se limitan a, por hibridoma, selección en fago, expresión recombinante y animales transgénicos.

Como se usa en el presente documento, el término “anticuerpo humanizado” se refiere a formas de anticuerpos no humanos (por ejemplo, murinos) que son cadenas de inmunoglobulina específicas, inmunoglobulinas quiméricas, o fragmentos de las mismas que contienen secuencias no humanas mínimas. Normalmente, los anticuerpos humanizados son inmunoglobulinas humanas en las que los residuos de las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) dentro de la región de determinación del antígeno (o región hipervariable) de la región variable de una cadena o cadenas de anticuerpo están sustituidos por residuos de CDR de una especie no humana (por ejemplo, ratón, rata, conejo, hámster) que tienen la especificidad, afinidad y capacidad deseada. En algunos casos, los residuos de la región estructural de la cadena variable (FR) de una inmunoglobulina humana se sustituyen por los residuos correspondientes en un anticuerpo de una especie no humana que tiene la especificidad, afinidad y capacidad deseadas. El anticuerpo humanizado puede modificarse adicionalmente por la sustitución de residuos adicionales bien en la región estructural variable y/o dentro de los residuos no humanos sustituidos para refinar y optimizar la especificidad, afinidad y/o capacidad del anticuerpo. En general, el anticuerpo humanizado comprenderá sustancialmente todos de al menos uno, y normalmente dos o tres o cuatro, dominios variables que contienen todas o sustancialmente todas las regiones CDR que se corresponden con la inmunoglobulina no humana, mientras que todas o sustancialmente todas las regiones FR sean aquellas de una secuencia consenso de inmunoglobulina humana. El anticuerpo humanizado también puede comprender al menos una porción de una región constante de inmunoglobulina o dominio (Fc), normalmente la de una inmunoglobulina humana. Ejemplos de métodos usados para generar anticuerpos humanizados se describen en la patente de EE.UU. 5.225.539.

El término “anticuerpo humano”, como se usa en el presente documento, significa un anticuerpo producido por un ser humano o uno que tiene una secuencia de aminoácidos correspondiente a un anticuerpo producido por un ser humano producido usando cualquier técnica conocida en la técnica. Esta definición de un anticuerpo humano incluye anticuerpos intactos o de longitud completa, fragmentos de los mismos, y/o anticuerpos que comprenden al menos un polipéptido humano de la cadena pesada y/o ligera tal como, por ejemplo, un anticuerpo que comprende polipéptidos de la cadena ligera murina y de la cadena pesada humana.

Que un anticuerpo “se una selectivamente a” o “se una específicamente a” significa que el anticuerpo reacciona o se asocia más frecuentemente, más rápidamente, con mayor duración, con mayor afinidad, o con alguna combinación de lo anterior, a un epítipo que a sustancias alternativas, que incluyen proteínas no relacionadas. “Se une selectivamente a” o “se une específicamente a” significa que un anticuerpo se une a una proteína algunas veces con una K_D de aproximadamente 0,1 mM o inferior, y otras veces a aproximadamente 0,01 mM o inferior. Debido a la identidad de secuencias entre proteínas homólogas en especies diferentes, la unión específica puede incluir un anticuerpo que reconoce una proteína DLL4 en más de una especie.

Los términos “epítipo” o “determinante antigénico” se usan indistintamente en el presente documento y se refieren a esa porción de un antígeno capaz de ser reconocida y de unirse específicamente por un anticuerpo particular. Cuando el antígeno es un polipéptido, los epítopos pueden formarse a partir de tanto aminoácidos contiguos como aminoácidos no contiguos yuxtapuestos por el plegamiento terciario de una proteína. Los epítopos formados a partir de los aminoácidos contiguos normalmente son retenidos sobre la proteína desnaturalizante, mientras que los epítopos formados por plegamiento terciario normalmente se pierden sobre la proteína desnaturalizante. Un epítipo normalmente incluye al menos 3, y más normalmente, al menos 5 u 8-10 aminoácidos en una única conformación espacial.

Como se usa en el presente documento, el término “hipertensión” se refiere a una afección en la que un sujeto presenta anormalmente tensión arterial elevada. La hipertensión se clasifica como o bien hipertensión esencial (hipertensión primaria), en la que no se encuentra causa médica específica para la tensión arterial elevada, o bien

hipertensión secundaria, en la que la tensión arterial elevada es debida a una afección específica, tal como enfermedad renal o tumores, o debida a exposición a una sustancia que aumenta la tensión arterial. En general, la hipertensión en seres humanos se considera que está presente cuando la tensión arterial de una persona es coherentemente al menos 140 mm de Hg sistólica o 90 mm de Hg diastólica. La pre-hipertensión se considera que está presente cuando la tensión arterial de una persona está en el intervalo de 120-139 mm de Hg sistólica o 80-89 mm de Hg diastólica. Aunque no es necesariamente problemática en sí misma, la pre-hipertensión puede indicar que una persona está en riesgo elevado de desarrollar hipertensión.

Como se usa en el presente documento, el término “agente antihipertensor” se refiere a cualquier compuesto que cuando se administra a un sujeto reduce la tensión arterial. En medicina, los fármacos antihipertensores se usan para tratar hipertensión. Hay varias clases de fármacos antihipertensores, que incluyen diuréticos, antagonistas de los receptores adrenérgicos, agonistas de receptores adrenérgicos, bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores de ACE, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, antagonistas de la aldosterona, vasodilatadores e inhibidores de la renina. Cada uno de estos grupos de fármacos antihipertensores actúa reduciendo la tensión arterial mediante un mecanismo diferente.

Como se usa en el presente documento, los términos “cáncer” y “canceroso” se refieren a o describen la condición fisiológica en mamíferos en la que una población de células se caracteriza por crecimiento celular no regulado. Ejemplos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia. Más ejemplos particulares de cánceres de tumor sólido incluyen cáncer de células escamosas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma escamoso de pulmón, cáncer de peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gastrointestinal, cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer colorrectal, carcinoma de endometrio o uterino, carcinoma de las glándulas salivales, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, y diversos tipos de cánceres de cabeza y cuello.

Como se usa en el presente documento, los términos “sujeto” o “paciente” se refieren a cualquier animal (por ejemplo, un mamífero), que incluye, pero no se limita a, seres humanos, primates no humanos, roedores, y similares, que va a ser el receptor de un tratamiento particular. Normalmente, los términos “sujeto” y “paciente” se usan indistintamente en el presente documento en referencia a un sujeto humano.

“Vehículo, excipiente o adyuvante farmacéuticamente aceptable” se refiere a un vehículo, excipiente o adyuvante que puede administrarse a un sujeto junto con el anticuerpo anti-DLL4 y/o uno o más agentes antihipertensores de la divulgación, y que no destruye la actividad farmacológica de los mismos y es no tóxico cuando se administra en dosis suficientes para administrar una cantidad terapéutica del compuesto. Los vehículos, excipientes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables se enumeran frecuentemente en la Farmacopea de EE.UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, que incluyen seres humanos.

Los términos “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” se refieren a una cantidad de un anticuerpo, polipéptido, polinucleótido, molécula orgánica pequeña, u otro fármaco eficaz para “tratar” una enfermedad o trastorno en un sujeto o mamífero. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir o detener la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos que incluyen, por ejemplo, la diseminación del cáncer en tejido blando y hueso; inhibir y detener las metástasis tumorales; inhibir y detener el crecimiento tumoral; aliviar de algún modo uno o más de los síntomas asociados al cáncer, reducir la morbilidad y mortalidad; mejorar la calidad de vida; o una combinación de tales efectos. Hasta el punto que el fármaco previene el crecimiento y/o destruye las células cancerosas existentes, puede denominarse citostático y/o citotóxico. En el caso de hipertensión, una cantidad terapéuticamente eficaz del agente antihipertensor puede reducir la tensión arterial de un sujeto o prevenir que aumente la tensión arterial de un sujeto. Preferentemente, la cantidad terapéuticamente eficaz del agente antihipertensor reducirá la tensión arterial de un sujeto hasta niveles “normales” clínicamente definidos o mantendrá la tensión arterial de un sujeto dentro de límites normales.

Términos tales como “tratar” o “tratamiento” o “para tratar” o “aliviar” o “para aliviar” o “mejorar” o “para mejorar” se refieren a tanto 1) medidas terapéuticas que curan, ralentizan, reducen los síntomas de y/o detienen la progresión de una afección o trastorno patológico diagnosticado como a 2) medidas profilácticas o preventivas que previenen y/o ralentizan el desarrollo de una afección o trastorno patológico dirigido. Así, aquellos en necesidad de tratamiento incluyen aquellos ya con el trastorno; aquellos propensos a tener el trastorno; y aquellos en los que el trastorno va a prevenirse. En ciertas realizaciones, un sujeto se “trata” satisfactoriamente según los métodos de la presente divulgación si el paciente muestra uno o más de lo siguiente: una reducción en el número de o ausencia completa de células cancerosas; una reducción en el tamaño del tumor; inhibición de o una ausencia de infiltración de células cancerosas en órganos periféricos que incluyen, por ejemplo, la diseminación del cáncer en tejido blando y hueso; inhibición de o una ausencia de metástasis tumoral; inhibición o una ausencia de crecimiento tumoral; alivio de uno o más síntomas asociados al cáncer específico; morbilidad y mortalidad reducidas; mejora en la calidad de vida; una reducción en la tensión arterial o mantenimiento estable de la tensión arterial a niveles clínicamente normales o aproximadamente clínicamente normales; o alguna combinación de efectos.

Anticuerpos de DLL4

Los antagonistas de DLL4 son anticuerpos, tales como anticuerpos que se unen específicamente a DLL4 (es decir, anticuerpos anti-DLL4). En ciertas realizaciones, los anticuerpos se unen específicamente a DLL4 humano.

5 Los anticuerpos anti-DLL4 pueden actuar de antagonistas de DLL4 uniéndose a DLL4 y bloqueando su unión al receptor Notch. Los anticuerpos de DLL4 de la divulgación pueden prepararse por cualquier medio convencional conocido en la técnica. En ciertas realizaciones, los anticuerpos de DLL4 son disangiogénicos.

10 En ciertas realizaciones, el anticuerpo anti-DLL4 es un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales pueden prepararse por cualquier medio convencional conocido en la técnica (Goding, *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice*, Academic Press, 1986). Los anticuerpos monoclonales pueden prepararse usando métodos de hibridoma, tales como aquellos descritos por Kohler y Milstein (1975) *Nature* 256:495. Alternativamente, los anticuerpos monoclonales también pueden prepararse usando métodos de ADN recombinante como se describen
15 en la patente de EE.UU. N.º 4.816.567. También pueden aislarse anticuerpos monoclonales recombinantes o fragmentos de los mismos de las especies deseadas de bibliotecas de presentación en fagos que expresan CDR de las especies deseadas como se ha descrito (McCafferty et al., 1990, *Nature*, 348:552-554; Clackson et al., 1991, *Nature*, 352:624-628; y Marks et al., 1991, *J. Mol. Biol.*, 222:581-597).

20 En algunas realizaciones de la presente divulgación, el anticuerpo anti-DLL4 es un anticuerpo humanizado. Los anticuerpos humanizados son anticuerpos que contienen secuencias mínimas de anticuerpos no humanos (por ejemplo, murinos) dentro de las regiones variables. Tales anticuerpos se usan terapéuticamente para reducir la antigenicidad y respuestas de HAMA (anticuerpo humano anti-ratón) cuando se administran a un sujeto humano. Los anticuerpos humanizados pueden producirse usando diversas técnicas conocidas en la técnica (Jones et al.,
25 1986, *Nature*, 321:522-525; Riechmann et al., 1988, *Nature*, 332:323-327; Verhoeyen et al., 1988, *Science*, 239:1534-1536). Un anticuerpo puede humanizarse sustituyendo las CDR de un anticuerpo humano con las de un anticuerpo no humano (por ejemplo, ratón, rata, conejo, hámster, etc.) que tienen la especificidad, afinidad y/o capacidad deseadas. El anticuerpo humanizado puede modificarse adicionalmente por la sustitución de un residuo adicional bien en la región estructural humana variable y/o dentro de los residuos no humanos sustituidos para
30 refinar y optimizar la especificidad, afinidad y/o capacidad del anticuerpo.

En otras realizaciones, el anticuerpo anti-DLL4 es un anticuerpo completamente humano. Los anticuerpos humanos pueden prepararse usando diversas técnicas conocidas en la técnica. Pueden generarse linfocitos B humanos
35 inmortalizados inmunizados *in vitro* o aislarse de un individuo inmunizado que produce un anticuerpo dirigido contra un antígeno diana (véase, por ejemplo, Cole et al., *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, p. 77 (1985); Boerner et al., 1991, *J. Immunol.*, 147 (1):86-95; y la patente de EE.UU. N.º 5.750.373). Por tanto, el anticuerpo humano puede seleccionarse de una biblioteca de fagos, en la que esa biblioteca de fagos expresa anticuerpos humanos (Vaughan et al., 1996, *Nat. Biotech.*, 14:309-314; Sheets et al., 1998, *Proc. Nat'l. Acad. Sci.*, 95:6157-6162; Hoogenboom and Winter, 1991, *J. Mol. Biol.*, 227:381; Marks et al., 1991, *J. Mol. Biol.*, 222:581). Los anticuerpos humanos también pueden prepararse en ratones transgénicos que contienen loci de inmunoglobulina humana que son capaces tras la inmunización de producir el repertorio completo de anticuerpos humanos en ausencia de producción de inmunoglobulina endógena. Este enfoque se describe en las patentes de EE.UU. N.º 5.545.807; 5.545.806; 5.569.825; 5.625.126; 5.633.425; y 5.661.016.

45 En ciertas realizaciones, el anticuerpo anti-DLL4 se une específicamente a un epítipo de DLL4 humano en la región del extremo amino (SEQ ID NO: 11). En ciertas realizaciones, el anticuerpo anti-DLL4 se une al dominio DSL. En ciertas realizaciones, el anticuerpo anti-DLL4 se une a o bien el dominio DSL y/o la región del extremo amino de DLL4.

50 En ciertas realizaciones, el anticuerpo anti-DLL4 es el anticuerpo producido por el hibridoma depositado en la ATCC el 28 de septiembre de 2007 y que tiene el número de depósito de ATCC PTA-8670, también conocido como 21M18 murino. El anticuerpo 21M18 murino se describe en detalle en la solicitud de patente de EE.UU. en tramitación junto con la presente N.º 11/905.392, publicación N.º 2008/0187532, presentada el 28 de septiembre de 2007.

55 En ciertas realizaciones, el anticuerpo anti-DLL4 es el anticuerpo codificado por el plásmido depositado en la ATCC el 10 de mayo de 2007, que tiene el número de depósito de ATCC PTA-8425, también conocido como 21M18 H7L2 y OMP-21M18. El anticuerpo OMP-21M18 se describe en detalle en la solicitud de patente de EE.UU. en tramitación junto con la presente N.º 11/905.392, publicación N.º 2008/0187532, presentada el 28 de septiembre de 2007. El anticuerpo anti-DLL4 OMP-21M18 comprende una región variable de la cadena pesada que comprende secuencias
60 de aminoácidos de CDR CDR1 (SEQ ID NO: 1); CDR2 (SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, o SEQ ID NO: 4); y CDR3 (SEQ ID NO: 5); y una región variable de la cadena ligera que comprende secuencias de aminoácidos de CDR CDR1 (SEQ ID NO: 7); CDR2 (SEQ ID NO: 8); y CDR3 (SEQ ID NO: 9). En una realización, el anticuerpo OMP-21M18 comprende la secuencia de la cadena pesada de SEQ ID NO:6 y la secuencia de la cadena ligera de SEQ ID NO: 10.

65

En ciertas realizaciones, el anticuerpo anti-DLL4 es el anticuerpo codificado por el plásmido depositado en la ATCC el 10 de mayo de 2007, que tiene el número de depósito de ATCC PTA-8427, también conocido como 21M18 H9L2. El anticuerpo 21M18 H9L2 se describe en detalle en la solicitud de patente de EE.UU. en tramitación junto con la presente N.º 11/905.392, publicación N.º 2008/0187532, presentada el 28 de septiembre de 2007.

En ciertas realizaciones, el anticuerpo anti-DLL4 es un anticuerpo que compite con el anticuerpo OMP-21M18 para unión específica a DLL4 humano.

Se conocen en la técnica otros anticuerpos anti-DLL4. Los anticuerpos anti-DLL4 están disponibles de fuentes comerciales (por ejemplo, Santa Cruz Biotechnology, Inc. catálogo N.º sc-73900 es un anticuerpo IgG_{2a} de rata que se une al dominio extracelular de DLL4 humano). En algunas realizaciones, el antagonista de DLL4 puede ser uno de los anticuerpos anti-DLL4 descritos en la solicitud de patente de EE.UU. N.º 12/002245, presentada el 14 de diciembre de 2007, y publicada como la publicación de solicitud de patente de EE.UU. N.º 2008/0181899; patente de EE.UU. N.º 7.488.806, presentada el 3 de octubre de 2008, y publicada como la publicación de solicitud de patente de EE.UU. N.º 2009/0017035; y la patente de EE.UU. N.º 7.534.868, presentada el 13 de febrero de 2009, y publicada como la publicación de solicitud de patente de EE.UU. N.º 2009/0142354. Las anteriores patentes y solicitudes desvelan anticuerpos anti-DLL4 completamente humanos generados usando tecnología VELOCIMMUNE™ (Regeneron Pharmaceuticals, Inc.). Ciertos de estos anticuerpos, indicados REGN281, REGN 421 y REGN 422, se describen como que bloquean la unión de DLL4 al receptor Notch.

En otras realizaciones, el antagonista de DLL4 puede ser uno de los anticuerpos anti-DLL4 descritos en la solicitud de patente de EE.UU. N.º 11/759.131, presentada el 6 de junio de 2007, y publicada como la publicación de solicitud de patente de EE.UU. N.º 2008/0175847; y la solicitud de patente de EE.UU. N.º 11/759.093, presentada el 6 de junio de 2007, y publicada como la publicación de solicitud de patente de EE.UU. N.º 2008/0014196 (ahora abandonada). Las anteriores solicitudes desvelan anticuerpos anti-DLL4 humanos que se describen como que se unen al dominio extracelular de DLL4. Estos anticuerpos se aislaron cribando una biblioteca de anticuerpos de fagos sintética (Genentech, Inc.).

Agentes antihipertensores

Los agentes antihipertensores útiles en la presente invención se clasifican en varias clases, que incluye: diuréticos, antagonistas de los receptores adrenérgicos, agonistas de receptores adrenérgicos, bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), antagonistas de los receptores de la angiotensina II, antagonistas de la aldosterona, vasodilatadores e inhibidores de la renina.

Los diuréticos son una clase de fármacos que elevan la tasa de micción y así proporcionan un medio de diuresis forzada. Hay varias categorías de diuréticos, que incluyen diuréticos de asa de techo alto, tiazidas, diuréticos ahorradores de potasio, diuréticos ahorradores de calcio, diuréticos osmóticos y diuréticos de techo bajo. Todos los diuréticos aumentan la eliminación de agua del cuerpo, aunque cada clase lo hace de una forma distinta. Los diuréticos incluyen, pero no se limitan a: diuréticos de asa tales como furosemida, bumetanida, ácido etacrínico y torsemida; diuréticos de tiazida tales como epitizida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, clorotiazida, bendroflumetiazida, politiazida, triclormetiazida, ciclopentiazida, meticlotiazida, ciclotiazida, mebutizida, y otros derivados de benzotiadiazina; diuréticos tipo tiazida tales como indapamida, clortalidona, metolazona, quinetazona, clopamida, mefrusida, clofenamida, meticrano, xipamida, clorexolona y fenquizona; diuréticos ahorradores de potasio tales como amilorida, triamtereno, eplerenona, benzamilol, canrenoato de potasio, canrenona y espironolactona; diuréticos osmóticos tales como manitol, glucosa y urea; antagonistas de los receptores de vasopresina tales como conivaptan, relcovaptan, nelivaptan, lixivaptan, mozavaptan, satavaptan, tolvaptan y demeclociclina; diuréticos mercuriales tales como ácido mersalílico (Mersal), meralurida, mercaptomerina, mercurofilina, meretoxilina procaína y calomel; diuréticos de xantina tales como cafeína, teobromina, paraxantina y teofilina; inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como acetazolamida, metazolamida, dorzolamida, sulfonamida y topiramato; otros diuréticos tales como purinas diuréticas, esteroides diuréticos, derivados de sulfonamida diuréticos, uracilos diuréticos, amanozina, arbutina, clorazano, etozolina, hidracarbazina, isosorbida, metochalcona, muzolimina, perhexilina, ticrinafeno, triamtereno y espironolactona.

Los antagonistas de los receptores adrenérgicos pueden dividirse en dos subcategorías: antagonistas beta-adrenérgicos ("beta-bloqueantes") y antagonistas alfa-adrenérgicos ("alfa-bloqueantes"). Los antagonistas de los receptores adrenérgicos incluyen, pero no se limitan a: antagonistas beta-adrenérgicos tales como atenolol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, pindolol, propranolol, timolol, acebutolol, bisoprolol, esmolol, labetalol, carvedilol, bucindolol, nebivolol, alprenolol; amosulalol, arotinolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bopindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, clorhidrato de butidrina, butofilolol, carazolol, carteolol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, indenolol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, moprolol, nadoxolol, nipradilol, penbutolol, practolol, pronetalol, sotalol, sulfinalol, talinolol, tertatolol, tilisolol, toliprolol y xibenolol; y antagonistas alfa-adrenérgicos tales como fenoxibenzamina, prazosina, doxazosina, terazosina, trimazosina, fentolamina, amosulalol, arotinolol, dapiprazol, fenspirida, indoramina, labetalol, naftopidilo, nicergolina, tamsulosina, tolazolina, reserpina, moxonidina y yohimbina.

Los agonistas de receptores adrenérgicos incluyen, pero no se limitan a: clonidina, metildopa, guanfacina, metoxamina, metilnorepinefrina, oximetazolina, fenilefrina, guanabenz, guanoxabenz, guanetidina, xilazina y tizanidina.

5 Los bloqueantes de los canales de calcio bloquean los canales de calcio regulados por voltaje en músculo cardíaco y vasos sanguíneos, conduciendo a una reducción en la contracción del músculo. Esto conduce a vasodilatación y una disminución en la tensión arterial. Los bloqueantes de los canales de calcio incluyen, pero no se limitan a: dihidropiridinas tales como amlodipina, felodipina, nifedipina, nimodipina, isradipina, nitrendipina, aranidipina, barnidipina, benidipina, cilnidipina, efonidipina, elgodipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina, nilvadipina y nisoldipina; y no dihidropiridinas tales como diltiazem, verapamilo, bepridilo, clentiazem, fendilina, galopamilo, mibefradilo, prenilamina, semotiadilo, terodilina, cinarizina, flarizina, lidoflazina, lomerizina, benciclano, etafenona y perhexilina.

15 Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) tratan la hipertensión reduciendo la resistencia arteriolar y aumentando la capacidad venosa, aumentando el gasto cardíaco y el índice cardíaco, trabajo y volumen sistólico, reduciendo la resistencia renovascular, y aumentando la eliminación de sodio en la orina. Los inhibidores de ACE incluyen, pero no se limitan a: agentes que contienen sulfhidrilo tales como captoprilo y zofenopril; agentes que contienen dicarboxilato tales como enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril y benazepril; agentes que contienen fosfonato tales como fosinopril y ceronapril, inhibidores de ACE que existen de forma natural tales como casocininas, lactocininas; tripéptidos tales como Val-Pro-Pro e Ile-Pro-Pro y el nonapéptido teprotida; y otros inhibidores de ACE tales como alaceprilo, cilazapril, delapril, imidapril, moexipril, rentiapril, espirapril, temocapril, moveltipril y trandolapril.

25 Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II bloquean la activación de los receptores AT₁ de la angiotensina II, causando vasodilatación, secreción reducida de vasopresina, y producción y secreción reducidas de aldosterona, que produce la reducción de la tensión arterial. Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II incluyen, pero no se limitan a: candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan y valsartan.

30 Los antagonistas de la aldosterona bloquean el receptor de mineralocorticoides produciendo la inhibición de la resorción de sodio en el túbulo colector de la nefrona en los riñones. Esto interfiere con el intercambio de sodio/potasio, reduciendo la eliminación de potasio urinario y aumentando semanalmente la eliminación de agua, que conduce a un efecto diurético. Los antagonistas de la aldosterona incluyen, pero no se limitan a: eplerenona, canrenona y espironolactona.

35 Los vasodilatadores funcionan por una amplia variedad de mecanismos, pero todos conducen a la relajación de células de músculo liso dentro de las paredes de los vasos sanguíneos, y así al ensanchamiento de los vasos sanguíneos. El ensanchamiento de los vasos sanguíneos conduce a elevada circulación sanguínea y reducida resistencia vascular y, por tanto, menor tensión arterial. Los vasodilatadores incluyen, pero no se limitan a: vasodilatadores cerebrales tales como benciclano, cinarizina, citicolina, ciclandelato, ciclónico, dicloroacetato de disopropilamina, eburnamonina, fasudilo, fenoxedilo, flarizina, ibudilast, ifenprodilo, lomerizina, nafronilo, nicametato, nicergolina, nimodipina, papaverina, tinfedrina, vincamina, vinpocetina y viquidilo; vasodilatadores coronarios tales como amotrifeno, bendazol, hemisuccinato de benfurodilo, benziodarona, cloracizina, cromonar, clobenfural, clonitrato, cloricromeno, dilazep, dipiridamol, droprenilamina, efloxato, tetranitrato de eritritilo, etafenona, fendilina, floedilo, ganglefeno, bis(β-dietilaminoetil)éter de hexestrol, hexobendina, tosilo de itramina, kelina, lidoflazina, hexanitratato de manitol, medibazina, nitroglicerina, tetranitrato de pentaeritritol, pentritol, perhexilina, pimefilina, prenilamina, nitrato de propatilo, trapidilo, tricromilo, trimetazidina, fosfato de trolnitrato, sildenafil, tadalafilo, vardenafilo, nitroprusiato sódico, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, tetranitrato de pentaeritritol, teobromina y visnadina; y vasodilatadores periféricos tales como nicotinato de aluminio, bametan, benciclano, betahistina, bradiquinina, brovincamina, bufenioda, buflomedilo, butalamina, cetiedilo, ciclónico, cinepazida, cinarizina, ciclandelato, dicloroacetato de diisopropilamina, edeosisina, fenoxedilo, flarizina, hepronico, ifenprodilo, iloprost, niacinato de inositol, isoxsuprina, calidina, caliceína, moxisilita, nafronilo, nicametato, nicergolina, nicofurana, nilidrina, pentifilina, pentoxifilina, piribedilo, prostaglandina E1, suloctidilo, tolazolina y niacinato de xantanol.

55 Los inhibidores de la renina actúan sobre las células yuxtglomerulares del riñón, produciendo renina en respuesta a la reducida circulación sanguínea. Los inhibidores de la renina incluyen, pero no se limitan a: aliskireno y remikireno.

60 También se contemplan otros antihipertensores, no enumerados anteriormente, para su uso en la invención. Un experto reconocería que cualquier compuesto que actúa reduciendo la tensión arterial cuando se administra a un sujeto podría usarse como agente antihipertensor.

Composición farmacéutica

65 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un anticuerpo anti-DLL4 y uno o más agentes antihipertensores. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse para almacenamiento y uso combinando un anticuerpo anti-DLL4 y uno o más agentes antihipertensores con un vehículo

farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un vehículo o excipiente). En otras realizaciones, el anticuerpo anti-DLL4 y el uno o más agentes antihipertensores están en composiciones separadas, en las que aquellas composiciones se formulan cada una con vehículos farmacéuticamente aceptables apropiados para cada agente.

5 Ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados se describen en "Remington, The Science and Practice of Pharmacy 20ª Edición Mack Publishing, 2000". Vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero no se limitan a, tampones no tóxicos tales como fosfato, citrato, y otros ácidos orgánicos; sales tales como cloruro sódico; antioxidantes que incluyen ácido ascórbico y metionina; conservantes (por ejemplo, cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio; cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencilico; alquilparabenos, tales como metil o propilparabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (por ejemplo, inferior a aproximadamente 10 residuos de aminoácidos); proteínas tales como albúmina de suero, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; hidratos de carbono tales como monosacáridos, disacáridos, glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales tales como sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos de Zn-proteína); y tensioactivos no iónicos tales como TWEEN, polietilenglicol (PEG), o tensioactivos de polisorbato tales como Polisorbato 20.

20 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse para administración sistémica o local. Ejemplos de vías de administración incluyen administración parenteral (por ejemplo, intravenosa, intradérmica, subcutánea), oral (por ejemplo, inhalación), transmucosa y rectal.

25 Composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas estériles (solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones inyectables estériles o dispersión. Para administración intravenosa, vehículos adecuados incluyen agua para inyección, solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EL (BASF, Parsippany, N.J.), solución salina tamponada con fosfato (PBS), aceites no volátiles, etanol, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos. En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida hasta el punto de que exista fácil inyectabilidad. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, por el uso de un recubrimiento tal como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de una dispersión, y por el uso de tensioactivos. La composición farmacéutica debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe preservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. La prevención de la acción de microorganismos puede lograrse por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, alcohol bencilico, parabenos, clorobutanol, fenol, antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio, agentes quelantes tales como ácido etilendiaminatetraacético, timerosal, y similares. En muchos casos será preferible incluir agentes isotónicos tales como azúcares, polialcoholes tales como manitol y sorbitol, o cloruro sódico en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede provocarse incluyendo en la composición un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina. El pH puede ajustarse con ácidos o bases, tales como ácido clorhídrico o hidróxido sódico. La preparación parenteral se encierra en ampollas, jeringas desechables o viales de múltiples dosis hechos de vidrio o plástico.

45 Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando el compuesto activo (por ejemplo, un anticuerpo anti-DLL4 y un agente antihipertensor) en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de los componentes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los compuestos activos en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros componentes requeridos de aquellos enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación son secado a vacío y liofilización que dan un polvo del principio activo más cualquier componente deseado adicional de una solución previamente filtrada por esterilización del mismo.

50 En ciertas realizaciones, el anticuerpo anti-DLL4 puede prepararse para su uso a una concentración de 10 mg/ml en una solución de histidina 50 mM, cloruro sódico 100 mM, sacarosa 45 mM y 0,01 % (peso/volumen) de Polisorbato 20, y el pH ajustarse a 6,0.

55 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden incluir el anticuerpo anti-DLL4 y/o agente antihipertensor complejo con liposomas (Epstein, et al., 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:3688; Hwang, et al., 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4030; y la patente de EE.UU. 4.485.045 y 4.544.545). En la patente de EE.UU. 5.013.556 se desvelan liposomas con tiempo de circulación potenciado. Algunos liposomas pueden generarse por la evaporación en fase inversa con una composición de lípido que comprende fosfatidilcolina, colesterol y fosfatidiletanolamina derivatizada con PEG (PEG-PE). Los liposomas se extruyen a través de filtros de tamaño de poro definido para dar liposomas con el diámetro deseado.

65 El anticuerpo anti-DLL4 y/o el agente antihipertensor también pueden atraparse en microcápsulas. Tales microcápsulas se preparan, por ejemplo, por técnicas de coacervación o por polimerización interfacial, por ejemplo, microcápsulas de hidroximetilcelulosa o gelatina y microcápsulas de poli(metacrilato de metilo), respectivamente, en sistemas de administración de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina,

microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones como se describen en “Remington, The Science and Practice of Pharmacy 20ª Ed. Mack Publishing (2000).”

Además, pueden prepararse preparaciones de liberación sostenida. Ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el anticuerpo anti-DLL4 y/o el agente antihipertensor, matrices que están en forma de artículos moldeados (por ejemplo, películas, o microcápsulas). Ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles tales como poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) o poli(alcohol vinílico), polilactidas (patente de EE.UU. 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y 7 etil-L-glutamato, copolímeros de etileno-acetato de vinilo no degradables, de ácido láctico-ácido glicólico degradables tales como LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida), acetato-isobutirato de sacarosa y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico.

Las composiciones orales generalmente incluyen un diluyente inerte o un vehículo comestible. Pueden encerrarse en cápsulas de gelatina o comprimirse en comprimidos. Con el fin de la administración terapéutica oral, el compuesto activo se incorpora con excipientes y se usa en forma de comprimidos, trociscos o cápsulas. Pueden incluirse aglutinantes y/o materiales de adyuvante farmacéuticamente compatibles como parte de la composición. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes componentes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido algínico, Primogel, o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o esteroides; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o aromatizante de naranja. Los comprimidos, píldoras, etc. de la novedosa composición pueden recubrirse o combinarse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporciona la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender una composición interna cubierta por un componente externo. Además, los dos componentes pueden separarse por una capa entérica que sirve para resistir a la disgregación y permite al componente interno pasar intacto a través del estómago o que se retrase en la liberación. Puede usarse varios materiales para tales capas entéricas o recubrimientos, incluyendo tales materiales varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como Shellac, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Para administración por inhalación, los compuestos se administran en forma de un espray de aerosol de un recipiente a presión o dispensador que contiene un propulsor apropiado, por ejemplo, un gas tal como dióxido de carbono, o un nebulizador.

La administración también puede ser transmucosa o transdérmica. Para administración transmucosa o transdérmica, en la formulación se usan penetrantes apropiados a la barrera que va a atravesarse. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, para administración transmucosa, detergentes, sales biliares y derivados de ácido fusídico. La administración transmucosa puede llevarse a cabo mediante el uso de esprays nasales o supositorios. Para administración transdérmica, los compuestos activos se formulan en pomadas, bálsamos, geles o cremas como generalmente se conocen en la técnica.

Terapias de combinación

En ciertas realizaciones, el anticuerpo anti-DLL4 y el agente antihipertensor pueden administrarse en combinación con uno o más compuestos o terapias adicionales para el tratamiento del cáncer. Tales compuestos anticancerígenos adicionales incluyen: agentes citotóxicos, agentes quimioterapéuticos, agentes inhibidores del crecimiento o anticuerpos terapéuticos. Si se usan composiciones farmacéuticas separadas, el anticuerpo anti-DLL4 y uno o más agentes adicionales pueden administrarse simultáneamente, o secuencialmente.

Los “agentes citotóxicos” inhiben o previenen la función de células y/o producen la destrucción de células. Los agentes citotóxicos incluyen, pero no se limitan a: isótopos radiactivos (por ejemplo I¹³¹, I¹²⁵, Y⁹⁰ y Re¹⁸⁶), y toxinas tales como toxinas enzimáticamente activas de origen bacteriano, fúngico, de planta o animal, o fragmentos de las mismas.

Los “agentes quimioterapéuticos” son compuestos químicos útiles en el tratamiento del cáncer. Los agentes quimioterapéuticos incluyen pero no se limitan a: agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclosfosfamida (CYTOXAN™); alquilsulfonatos tales como busulfano, improsulfano y piposulfano; aziridinas tales como benzodopa, carbocuoona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas que incluyen altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilenfosforamida y trimetilolmelamina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalan, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos tales como aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, caliqueamicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina, epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas,

peplomycin, porfiromycin, puromycin, quelamicin, rodorubicin, estreptonigrin, estreptozocin, tubercidin, ubenimex, zinostatina, zorubicin; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo; análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptapurina, tiampirina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestano, mepitioestano, testolactona; anti-suprarrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reforzador de ácido fólico tal como ácido frolinico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulinico; amsacrina; bestabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcino; diazicuona; elfomitina; acetato de eliptinio; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinano; lonidamina; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; ácido podofilinico; 2-etilhidrazida; procarbazona; PSKTM; razoxano; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazonico; triazicuona; 2,2',2"-trichlorotrietilamina; uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxanos, por ejemplo, paclitaxel (TAXOLTM, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) y docetaxel (TAXOTERETM, Aventis Antony, Francia); clorambucilo; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitomicina C; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; navelbina; novantrona; tenipósido; daunomicina; aminopterina; capecitabina; ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina; ácido retinoico; esperamicinas; capecitabina; y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. También se incluyen agentes antihormonales que actúan regulando o inhibiendo la acción hormonal sobre tumores tales como antiestrógenos que incluyen, por ejemplo, tamoxifeno, raloxifeno, 4(5)-imidazoles inhibidores de la aromatasa, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY 117018, onapristona y toremifeno (Fareston); y antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Los "agentes inhibidores del crecimiento" son compuestos que inhiben el crecimiento de células, especialmente células cancerosas, tanto *in vitro* como *in vivo*. Los agentes inhibidores del crecimiento incluyen, pero no se limitan a: agentes que bloquean la progresión del ciclo celular, tales como vincas (vincristina y vinblastina), TAXOLTM, e inhibidores de la topo II tales como doxorubicina, epirubicina, daunorubicina, etopósido, bleomicina, agentes alquilantes de ADN tales como tamoxifeno, prednisona, dacarbazina, mecloretamina, cisplatino, metotrexato, 5-fluorouracilo y ara-C.

Los "anticuerpos terapéuticos" incluyen anticuerpos que se usan para dirigirse específicamente a células cancerosas. Los anticuerpos terapéuticos incluyen, pero no se limitan a: rituximab (Rituxan), cetuximab (Erbix), ibritumomab (Zevalin), gemtuzumab (Mylotarg), trastuzumab (Herceptin), alemtuzumab (Campath), bevacizumab (Avastin), panitumumab (Vectibix) y tositumomab (Bexxar).

Métodos de administración

Con el fin de controlar la hipertensión en sujetos que tienen la afección o en riesgo de ella, puede desearse co-administrar el anticuerpo anti-DLL4 y uno o más agentes antihipertensores. En una realización, el uso del anticuerpo anti-DLL4 y uno o más agentes antihipertensores se dirige a aquellos sujetos que tienen hipertensión o en riesgo de su desarrollo.

La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse en cualquier número de formas para tanto tratamiento local como sistémico. La administración puede ser tópica (tal como a membranas mucosas que incluyen administración vaginal y rectal) tal como parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, esprays, líquidos y polvos; pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, que incluyen por nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmica y transdérmica); oral; o parenteral que incluye inyección o infusión intravenosa, intrarterial, subcutánea, intraperitoneal, intraocular o intramuscular; o administración intracranial (por ejemplo, intratecal o intraventricular). La composición farmacéutica de la invención puede administrarse por cualquier vía conveniente, tal como infusión o inyección en bolo.

La administración puede ser aguda (es decir, una única administración de la composición) o crónica (es decir, administración diaria, semanal, mensual).

La administración del anticuerpo anti-DLL4 y el agente antihipertensor puede incluir la co-administración, tanto en una única formulación farmacéutica como usando formulaciones separadas, o la administración consecutiva en cualquier orden, pero generalmente dentro de un periodo de tiempo de forma que todos los agentes activos puedan ejercer sus actividades biológicas simultáneamente. Pueden usarse programas de preparación y de dosificación para agentes antihipertensores según instrucciones del fabricante o como se determina empíricamente por el médico habitual.

Para el tratamiento del cáncer con un anticuerpo anti-DLL4, la dosificación apropiada del anticuerpo anti-DLL4 puede determinarse por el médico práctico. El tamaño de un tumor, la presencia de enfermedad maligna y el grado de metástasis son factores a considerar cuando se determina una dosificación. El anticuerpo anti-DLL4 puede administrarse una vez o durante una serie de tratamientos que duran de varios días a varios meses.

Preferentemente, el anticuerpo anti-DLL4 se administra crónicamente hasta que se efectúa una cura o se logra una disminución del estado de enfermedad (por ejemplo, reducción en el tamaño del tumor). Pueden calcularse programas de dosificación opcionales de mediciones de la acumulación de fármaco en el cuerpo del paciente y variarán dependiendo de la potencia relativa del anticuerpo anti-DLL4 individual. El médico que administra puede determinar fácilmente dosificaciones óptimas, metodologías de dosificación y tasas de repetición. En general, la dosificación es de 0,01 µg a 100 mg por kg de peso corporal, y puede administrarse una vez o más diariamente, semanalmente, mensualmente o anualmente. Las tasas de repetición pueden estimarse para dosificación basada en tiempos de residencia medidos y concentraciones de fármaco en fluidos corporales o tejidos. El médico práctico puede monitorizar el estado de enfermedad del paciente (es decir, aumento o disminución en el tamaño del tumor, presencia o diseminación de las metástasis, aspecto de tumores malignos, calidad de vida) y ajustar la dosificación del anticuerpo anti-DLL4 en consecuencia.

Para el tratamiento del cáncer con un anticuerpo anti-DLL4, tal como OMP-21M18, en ciertas realizaciones, dosificaciones adecuadas para administración intravenosa están entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg. En ciertas realizaciones, las dosificaciones del anticuerpo anti-DLL4, tal como OMP-21M18, son aproximadamente 0,1 mg/kg; aproximadamente 0,2 mg/kg; aproximadamente 0,5 mg/kg; aproximadamente 1,0 mg/kg; aproximadamente 2,5 mg/kg; aproximadamente 5,0 mg/kg; aproximadamente 7,5 mg/kg; aproximadamente 10 mg/kg; y aproximadamente 15 mg/kg. La administración puede ser diaria, dos veces por semana, una vez por semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, mensualmente, o cualquier otro intervalo adecuado a criterio del médico práctico. Las dosificaciones e intervalos de administración pueden ajustarse para optimizar la eficacia del tratamiento.

Para el tratamiento de hipertensión, la dosificación apropiada del agente antihipertensor depende de la gravedad y evolución de la hipertensión, la sensibilidad del sujeto, si el antihipertensor se administra para fines terapéuticos o preventivos, la terapia previa del sujeto, la historia clínica del sujeto, etc., a criterio del médico práctico. El agente antihipertensor puede administrarse una vez o durante una serie de tratamientos que duran de varios días a varios meses. Preferentemente, el agente antihipertensor se administra crónicamente hasta que haya cesado el tratamiento con el anticuerpo anti-DLL4. Pueden calcularse programas de dosificación opcionales a partir de las mediciones de la acumulación de fármaco en el cuerpo del paciente y variarán dependiendo de la potencia relativa del agente antihipertensor individual. Adicionalmente, el fabricante proporcionará dosificaciones eficaces para agentes antihipertensores comercialmente disponibles. El médico que administra puede determinar fácilmente dosificaciones óptimas, metodologías de dosificación y tasas de repetición. En general, la dosificación es de 0,01 µg a 100 mg por kg de peso corporal, y puede administrarse una vez o más diariamente, semanalmente, mensualmente o anualmente. El médico práctico puede estimar las tasas de repetición para la dosificación basándose en los tiempos de residencia medidos y las concentraciones del fármaco en fluidos corporales o tejidos. Además, el médico práctico puede monitorizar la tensión arterial de un sujeto y ajustar la cantidad de un antihipertensor administrado, la frecuencia de dosificación, o el antihipertensor particular usado para adecuarse a las necesidades del paciente. En un entorno clínico humano se usarían métodos no invasivos para medir la tensión arterial. Por ejemplo, un simple manguito para el brazo o esfigmomanómetro para medir la tensión arterial que usa directamente el método oscilométrico o conectado a un transductor de pulso para la medición continua. Puede usarse más de una medicación antihipertensora simultáneamente para controlar eficazmente la hipertensión en un sujeto que recibe tratamiento con un anticuerpo anti-DLL4.

La presente divulgación proporciona métodos de prevención de la hipertensión en un paciente que recibe tratamiento con un antagonista de DLL4 o un anticuerpo anti-DLL4 que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de uno o más agentes antihipertensores. "Prevenir la hipertensión" significa que la tensión arterial del paciente se mantiene, en promedio, por debajo del intervalo considerado para ser hipertensión durante toda la evolución del tratamiento con el antagonista de DLL4 o anticuerpo anti-DLL4. Una tensión arterial coherentemente en o por encima de 140 mm de Hg sistólica o 90 mm de Hg diastólica se considera hipertensión. Una tensión arterial coherentemente en el intervalo de 120-139 mm de Hg sistólica o 80-89 diastólica se considera pre-hipertensión. Dependiendo de las tolerancias del médico práctico, "prevenir la hipertensión" puede significar mantener una tensión arterial del paciente por debajo del intervalo considerado hipertensión, o mantener la tensión arterial de un paciente por debajo del intervalo considerado pre-hipertensión.

La presente divulgación proporciona métodos de monitorización de un paciente que recibe tratamiento con un antagonista de DLL4 o un anticuerpo anti-DLL4 para el desarrollo de hipertensión que comprenden medir la tensión arterial del paciente que recibe tratamiento con el antagonista de DLL4 o anticuerpo anti-DLL4 para una tensión arterial elevada por encima del intervalo normal y administrar al paciente con la tensión arterial elevada uno o más agentes antihipertensores. El médico práctico puede medir la tensión arterial del paciente antes, durante y después del tratamiento con el antagonista de DLL4 o anticuerpo anti-DLL4. La medición de la tensión arterial antes del tratamiento puede usarse para establecer una tensión arterial inicial. Si la tensión arterial inicial está en el intervalo pre-hipertensor o hipertensor, el médico práctico puede optar por empezar la administración de agentes antihipertensores inmediatamente, tanto antes como simultáneamente con la administración del antagonista de DLL4 o anticuerpo anti-DLL4. La monitorización de la tensión arterial del paciente continuaría después del inicio del tratamiento con el antagonista de DLL4 o anticuerpo anti-DLL4 para garantizar que la pauta antihipertensora estuviera adecuadamente controlando la hipertensión del paciente. Si la tensión arterial inicial está en el intervalo

normal, el médico práctico puede optar por continuar monitorizando la tensión arterial después de empezar el tratamiento con el antagonista de DLL4 o el anticuerpo anti-DLL4 e iniciar el tratamiento con antihipertensores solo si aumenta la tensión arterial del paciente. Alternativamente, el médico práctico puede decidir administrar profilácticamente antihipertensores a un paciente cuya tensión arterial inicial está en el intervalo normal para anticiparse al desarrollo de hipertensión después de empezar el tratamiento con el antagonista de DLL4 o anticuerpo anti-DLL4.

Después de iniciar el tratamiento con el antagonista de DLL4 o anticuerpo anti-DLL4, se realiza monitorización rutinaria de la tensión arterial del paciente. Las lecturas de la tensión arterial pueden tomarse en cualquier intervalo apropiado: diariamente, cada dos días, bi-semanalmente, semanalmente, bimensualmente, mensualmente, o en cualquier intervalo considerado apropiado por el médico. Si la tensión arterial de un paciente aumenta en el intervalo de hipertensión, el médico práctico puede iniciar tratamiento antihipertensor. Las dosificaciones, medicaciones antihipertensoras particulares usadas y el programa de dosificación pueden ajustarse por el médico según sea necesario para controlar adecuadamente la hipertensión del paciente. Si la tensión arterial de un paciente aumenta en el intervalo de pre-hipertensión, el médico práctico puede iniciar tratamiento antihipertensor o continuar la monitorización del paciente y empezar el tratamiento antihipertensor solo si la tensión arterial del paciente sube en el intervalo de hipertensión. Si la tensión arterial de un paciente aumenta significativamente en comparación con la lectura de tensión arterial inicial, pero no está en el intervalo de pre-hipertensión o hipertensión, el médico práctico puede iniciar profilácticamente el tratamiento antihipertensor para prevenir que la tensión arterial del paciente continúe subiendo, o continuar monitorizando el paciente y empezar el tratamiento antihipertensor solo si la tensión arterial del paciente sube en el intervalo de pre-hipertensión o hipertensión. Si un paciente empieza con tratamiento antihipertensor y su tensión arterial no disminuye o continúa subiendo, el médico práctico puede aumentar la dosificación del antihipertensor, añadir una o más medicaciones antihipertensoras adicionales a la pauta de tratamiento, cambiar la medicación antihipertensora, o tomar más de una de las etapas precedentes con el fin de reducir la tensión arterial del paciente a un nivel aceptable.

Población de tratamiento

Las composiciones farmacéuticas y métodos de la presente divulgación pueden usarse para tratar sujetos que padecen cáncer. En ciertas realizaciones, los métodos desvelados en el presente documento permiten el tratamiento de sujetos que padecen cáncer con un anticuerpo anti-DLL4 a una dosificación que no podría usarse de otro modo sin poner a ciertos sujetos en riesgo de desarrollar complicaciones debido a la hipertensión.

En ciertas realizaciones, los sujetos son aquellos que padecen hipertensión o pre-hipertensión antes del inicio de la terapia con un anticuerpo anti-DLL4, sujetos por encima de la edad de 65 años de edad, sujetos con o en riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, o sujetos que desarrollan hipertensión o pre-hipertensión después del inicio del tratamiento con un anticuerpo anti-DLL4.

Los sujetos en riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular incluyen aquellos de más de 65 años de edad, de sexo masculino, o que tienen factores hereditarios asociados a la enfermedad cardiovascular. El riesgo de enfermedad cardiovascular aumenta al aumentar la edad. Más del 83 por ciento de las personas que mueren de enfermedad cardíaca coronaria tienen 65 o son mayores. Los hombres en general tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que las mujeres, y experimentan infartos de miocardio antes en la vida. Es más probable que los niños de padres que tuvieron enfermedad cardiovascular desarrollen ellos mismos enfermedad cardiovascular que los niños de padres que no tuvieron enfermedad cardiovascular, sugiriendo un enlace hereditario. Adicionalmente, es más probable que las personas de ciertas razas desarrollen enfermedad cardiovascular que otras razas. Por ejemplo, los afroamericanos, mexicano-americanos, hawaianos nativos e indios americanos tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular que los caucásicos.

Adicionalmente, los factores de estilo de vida pueden contribuir a la probabilidad de un sujeto de desarrollar enfermedad cardiovascular. El fumar, inactividad física, consumo excesivo de alcohol, altos niveles de estrés, y obesidad aumentan todos la probabilidad de un sujeto de desarrollar enfermedad cardiovascular. Las afecciones preexistentes también puede aumentar la probabilidad de un sujeto de desarrollar enfermedad cardiovascular. La diabetes mellitus, alto colesterol en sangre, hipertensión arterial y arterias obstruidas son todos factores de riesgo para enfermedad cardiovascular.

Los sujetos en riesgo de desarrollar hipertensión incluyen aquellos sujetos de más de 45 años de edad, sujetos masculinos, o aquellos con rasgos hereditarios asociados a la hipertensión. El riesgo de hipertensión aumenta con la edad. Los varones de más de 45 años de edad y las mujeres de más de 55 años de edad tienen un riesgo elevado de desarrollar hipertensión. Adicionalmente, los hombres en general tienen un mayor riesgo de hipertensión que las mujeres.

Es más probable que los sujetos cuya tensión arterial está en el intervalo considerado por "pre-hipertensión" desarrollen hipertensión que los sujetos cuya tensión arterial está en el intervalo normal.

Se desea la prevención o la inhibición de la hipertensión en cualquier sujeto que recibe tratamiento con un antagonista de DLL4 o anticuerpo anti-DLL4. La prevención o tratamiento de la hipertensión es particularmente deseable en sujetos que, antes del inicio del tratamiento con un inhibidor de DLL4 o anticuerpo anti-DLL4, padecen hipertensión o pre-hipertensión, están en riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, están en riesgo de desarrollar hipertensión, o tienen una afección que se agravaría por la hipertensión, tal como insuficiencia cardíaca, aneurismas, enfermedad renal o arterias estrechadas.

En ciertas realizaciones, los sujetos que va a tratarse con un antagonista de DLL4 no tienen una historia previa de hipertensión. En ciertas realizaciones alternativas, los sujetos no tienen una historia previa de enfermedad cardiovascular. Se proporcionan métodos de monitorización de tales sujetos para el desarrollo de hipertensión, opcionalmente seguido de la posterior administración de antihipertensores si se desarrolla la hipertensión.

También se proporcionan métodos de cribado de pacientes para el tratamiento con un antagonista de DLL4, tal como un anticuerpo anti-DLL4. En ciertas realizaciones, los métodos comprenden seleccionar pacientes basándose en una ausencia de historia previa de hipertensión y/o enfermedad cardiovascular. Así, en ciertos métodos, los sujetos que no tienen historia previa de hipertensión (y/o enfermedad cardiovascular) se tratan con el antagonista de DLL4. En ciertas realizaciones alternativas, los sujetos que tienen una historia previa de hipertensión y/o enfermedad cardiovascular están seleccionados para el tratamiento con tanto un antagonista de DLL4 como un antihipertensor.

La divulgación no se limita al tratamiento de tumores o cáncer, e incluye otras enfermedades no malignas que se caracterizan por la presencia de proliferación vascular. Los trastornos de la proliferación vascular incluyen aquellos del ojo tales como degeneración macular y retinopatía diabética.

Kits

La divulgación también proporciona kits que comprenden un anticuerpo anti-DLL4 y agente antihipertensor y que pueden usarse para realizar los métodos descritos en el presente documento. En ciertas realizaciones, el kit comprende un anticuerpo anti-DLL4 y un prospecto contenido dentro de un material de envase. En otras realizaciones, el kit comprende un anticuerpo anti-DLL4, al menos un agente antihipertensor y un prospecto contenido dentro de un material de envase. El anticuerpo anti-DLL4 y el uno o más agentes antihipertensores pueden mezclarse juntos en una composición farmacéutica única para administración concomitante, o pueden estar en recipientes separados para administración secuencial o concomitante. En otras realizaciones, el kit también puede comprender uno o más agentes terapéuticos contra el cáncer adicionales, tales como un quimioterapéutico o un anticuerpo terapéutico. En ciertas realizaciones, el prospecto indicará que el anticuerpo anti-DLL4 puede usarse para el tratamiento del cáncer o reducir el crecimiento tumoral, que el agente antihipertensor puede usarse en combinación con el anticuerpo anti-DLL4 para reducir la hipertensión producida por la administración del anticuerpo anti-DLL4, o contener instrucciones sobre la dosificación, programa de administración y monitorización de sujetos que reciben tratamiento con el anticuerpo anti-DLL4 y agente antihipertensor. Un experto en la materia reconocerá fácilmente que las composiciones farmacéuticas desveladas de la presente invención pueden incorporarse fácilmente en uno de los formatos de kit establecidos que son muy conocidos en la técnica.

Las realizaciones de la presente divulgación pueden definirse adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos. Será evidente para aquellos expertos en la materia que muchas modificaciones, tanto a materiales como a métodos, pueden ponerse en práctica sin apartarse del alcance de la presente divulgación. Como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una", "el" y "la" incluyen referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente de otro modo. Así, por ejemplo, referencia a "un agente antihipertensor" incluye una pluralidad de tales agentes o equivalentes de los mismos conocidos para aquellos expertos en la materia. Además, todos los números que expresan cantidades de componentes, cantidades de dosificación, lecturas de la tensión arterial, etc., usados en la memoria descriptiva, están modificados por el término "aproximadamente", a menos que se indique lo contrario. Por consiguiente, los parámetros numéricos expuestos en la memoria descriptiva y las reivindicaciones son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas de la presente divulgación.

Ejemplos

Ejemplo 1: Estudio de aumento de dosis de fase I de OMP-21M18 en sujetos con tumores sólidos

Treinta y tres sujetos con tumores sólidos avanzados iniciaron el tratamiento con OMP-21M18 en un ensayo clínico de fase I. El ensayo se diseñó para determinar la dosis máxima tolerada (MTD), seguridad, farmacocinética, inmunogenicidad y eficacia preliminar de OMP-21M18 en sujetos con tumores sólidos avanzados. Todos los sujetos tuvieron tumores malignos histológicamente confirmados que fueron metastásicos o no reseccionables y habían recibido un amplio tratamiento para su cáncer. En el momento del enrolamiento, no hubo terapia curativa estándar residual y ninguna terapia con un beneficio de supervivencia demostrado.

Se preparó OMP-21M18 para su uso a una concentración de 10 mg/ml en una solución de histidina 50 mM, cloruro sódico 100 mM, sacarosa 45 mM y 0,01 % (peso/volumen) de Polisorbato 20, con el pH ajustado a 6,0. Una vez

preparado, OMP-21M18 se almacenó como alícuotas de 20 ml en viales de 25 cc.

OMP-21M18 se administró a dosificaciones de 0,5 mg/kg semanalmente a tres sujetos, 1,0 mg/kg semanalmente a tres sujetos, 2,5 mg/kg cada dos semanas a seis sujetos, 2,5 mg/kg semanalmente a seis sujetos, 5,0 mg/kg cada dos semanas a seis sujetos, 5,0 mg/kg semanalmente a tres sujetos y 10,0 mg/kg cada dos semanas a seis sujetos. Según el protocolo del estudio, el periodo de administración fue nueve semanas, a menos que un sujeto se retirara del estudio debido a una toxicidad limitante de la dosis. Se tomaron lecturas de tensión arterial iniciales justo antes de la administración de la primera dosificación. Las toxicidades se evaluaron usando el National Institute of Health's Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 3.0. Durante el estudio, los sujetos se evaluaron para toxicidades limitantes de la dosis desde el momento de la primera dosis hasta 7 días después de la administración de la cuarta dosis (Días 0-28). Los sujetos que experimentaron una toxicidad limitante de la dosis suspendieron permanentemente su tratamiento con OMP-21M18. Después de nueve semanas de tratamiento, si un sujeto continuó recibiendo el tratamiento y no tuvo síntomas de progresión de la enfermedad o si su tumor fue más pequeño, se dejó que el sujeto continuara recibiendo infusiones IV de OMP-21M18 cada dos semanas hasta la progresión de la enfermedad.

Veintidós de los sujetos tratados en el ensayo tuvieron un diagnóstico previo de hipertensión. De estos sujetos, 8 estuvieron tomando una única medicación y 1 sujeto estuvo tomando dos o tres medicaciones.

Durante el transcurso de la terapia, se informó hipertensión para doce de los treinta y tres sujetos, o 36 % de los pacientes tratados con OMP-21M18. En once de estos sujetos, la hipertensión se marcó "grado tres" debido a que se administró una medicación antihipertensora oral y se ajustó para controlar satisfactoriamente la tensión arterial del sujeto. En estos once casos, la hipertensión fue asintomática y los sujetos fueron capaces de continuar el tratamiento con OMP-21M18.

Parece haber una relación de la dosis con la hipertensión. Se ha observado hipertensión a través del intervalo de dosis completo, con la mayor incidencia a la mayor dosis administrada. A 10,0 mg/kg de nivel de dosis, 6 de los 6 sujetos experimentaron hipertensión de grado 3 (grave) o hipertensión de grado 4 (potencialmente mortal).

Tabla 1: Incidencia de la hipertensión en las cohortes de dosificación

Dosificación (mg/kg)	Programa	Número de pacientes	Hipertensión de grado 3	Hipertensión de grado 4	Incidencia de hipertensión total
0,5	semanalmente	3	1	0	1/3
1,0	semanalmente	3	1	0	1/3
2,5	cada 2 semanas	6	1	0	1/6
2,5	semanalmente	6	2	0	2/6
5,0	cada 2 semanas	6	1	0	1/3
5,0	semanalmente	3	0	0	0/3
10,0	cada 2 semanas	6 ¹	6	1	6/6

¹un paciente experimentó tanto hipertensión de grado 3 como de grado 4

Ejemplo 2: Hipertensión y tratamiento en el Sujeto N.º 1

El Sujeto 1, enrolado en la cohorte de 0,5 mg/kg, es un varón de 78 años de edad con adenocarcinoma del ciego con metástasis al hígado. La tabla de la Figura 1 es un resumen de las lecturas de tensión arterial del Sujeto 1 y tratamientos antihipertensores durante todo el estudio de fase I de OMP-21M18. La historia médica anterior del sujeto incluye un diagnóstico de hipertensión, infarto de miocardio (15 años antes), insuficiencia cardíaca congestiva y fibrilación paroxística auxiliar. En la entrada en el estudio, el sujeto había estado tomando clorhidrato de benazeprilo (Lotensin®) 30 mg po qd para la hipertensión durante los últimos cinco meses. En el Día 1, la tensión arterial inicial del sujeto fue 135/73 mm de Hg. En el Día 0, el sujeto recibió su primera dosis semanal de OMP-21M18 a 0,5 mg/kg. Debido a un aumento en la tensión arterial a 183/89 en el Día 24, su dosis de Lotensin® se aumentó a 40 mg po qd y se empezó con besilato de amlodipina (Norvasc®) 5 mg/qd. La dosis de Norvasc® se aumentó a 10 mg po qd en el Día 32 debido a una lectura de la tensión arterial de 177/88 mm de Hg. En el Día 41, se añadió hidroclorotiazida debido a una lectura de la tensión arterial de 160/85 mm de Hg. La mayor tensión arterial informada para el Sujeto 1 fue en el Día 21, 15 minutos después de la infusión, a 199/92. El sujeto continuó con Lotensin®, Norvasc® e hidroclorotiazida con control de la tensión arterial adecuado y sin síntomas relacionados con la hipertensión.

Ejemplo 3: Hipertensión y tratamiento en el Sujeto N.º 2

El Sujeto 2, enrolado en la cohorte de 1,0 mg/kg, es un varón de 55 años de edad con leiomiomas de escasa malignidad. La tabla de la Figura 2 es un resumen de las lecturas de tensión arterial del Sujeto 2 y tratamientos antihipertensores durante todo el estudio de fase I de OMP-21M18. La historia médica previa del sujeto incluyó un

diagnóstico de hipertensión. En la entrada en el estudio, el sujeto había estado tomando lisinopril 10 mg po qd durante más de tres años para la hipertensión. La tensión arterial inicial fue 141/85 mm de Hg. En el Día 0, el sujeto recibió su primera dosis semanal de OMP-21M18 a 1 mg/kg. En el Día 7, la tensión arterial del sujeto aumentó a un nivel alto de 177/93 mm de Hg, y así en el Día 13 se añadió irbesartan/hidroclorotiazida 300/12,5 mg po qd al lisinopril. En el Día 14, la dosis programada del fármaco del estudio no se administró debido a una lectura de la tensión arterial hipertensora de 173/110 mm de Hg. La pauta de lisinopril 10 mg po qd más irbesartan/hidroclorotiazida 300/12,5 mg po qd no controló adecuadamente la tensión arterial del sujeto, y así en el Día 17 se suspendieron el irbesartan/hidroclorotiazida y el lisinopril y se comenzó con labetalol 100 mg po bid y Prinzide® 10/12,5 po qd. En el Día 21, el labetalol se aumentó a 300 mg q am y 200 mg q pm debido a una lectura de la tensión arterial de 164/112 mm de Hg. Dos días después, la dosis de labetalol aumentó a 400 mg po bid. Esta pauta controló la tensión arterial del sujeto hasta el Día 55, cuando se observó una lectura de la tensión arterial de 163/91 mm de Hg que produjo el aumento de la dosis de Prinzide® a 20/25 po qd. En el Día 84, la tensión arterial del sujeto fue 167/102 mm de Hg y se añadió lasix 20 mg po qd a la pauta. Debido a la lectura de tensión arterial alta en el Día 84, la dosis de los sujetos de OMP-21M18 no se administró. En el Día 87, para volver a recobrar el control de la tensión arterial, se empezó con Norvasc® 10 mg po qd. La pauta del sujeto de labetalol 400 po bid, lasix 20 mg po qd, Norvasc® 10 mg po qd y Prinzide® 20/25 mg po bid, controló posteriormente esta tensión arterial, permitiéndole recibir 7 dosis adicionales de OMP-21M18 sin hipertensión.

Ejemplo 4: Hipertensión y tratamiento en el Sujeto N.º 3

El Sujeto 3, enrolado en la cohorte de 2,5 mg/kg, es una mujer de 64 años de edad con un melanoma corioideo del ojo derecho y metástasis en tanto el hígado como el pulmón. La tabla de la Figura 3 es un resumen de las lecturas de tensión arterial del Sujeto 3 y tratamientos antihipertensores durante todo el estudio de fase I de OMP-21M18. Este sujeto no tuvo historia previa de hipertensión. La tensión arterial inicial del sujeto fue 96/54 mm de Hg. En el Día 0, el sujeto recibió su primera dosis semanal de OMP-21M18 a 2,5 mg/kg. En el Día 21, el sujeto tuvo una lectura de la tensión arterial de 159/90 mm de Hg y se empezó con Dyazide® (hidroclorotiazida y triamtereno) 1 po qd. La tensión arterial del sujeto se controló adecuadamente hasta el Día 112, cuando se indicó que su tensión arterial se elevó a 152/77 mm de Hg. Para recuperar el control de la tensión arterial, se suspendió Dyazide® y el sujeto empezó con Norvasc® (besilato de amlodipina) 5 mg po qd. En el Día 141 se suspendió el tratamiento con Norvasc® debido a edema del tobillo y se empezó con lisinopril 20 mg po qd. En el Día 144 se aumentó la dosis de lisinopril del sujeto a 20 mg po bid. En el Día 146 la lectura de la tensión arterial del sujeto fue 143/85 mm de Hg. El sujeto no tuvo síntomas relacionados con el aumento de la tensión arterial. El sujeto siguió con el tratamiento y recibió 13 infusiones de OMP-21M18.

Ejemplo 5: Hipertensión y tratamiento en el Sujeto N.º 4

El Sujeto 4, enrolado en la cohorte de 2,5 mg/kg, tuvo una historia de hipertensión y estuvo tomando Dyazide y lisinopril en la entrada en el estudio. La tensión arterial del sujeto en el nivel inicial fue 118/73. En el Día 14, el sujeto tuvo una tensión arterial de 153/79. El aumento en la tensión arterial no se relacionó con el fármaco del estudio según el investigador. El sujeto no tuvo síntomas relacionados con la hipertensión.

Ejemplo 6: Hipertensión y tratamiento en el Sujeto N.º 5

El Sujeto 5, enrolado en la cohorte de 10 mg/kg, es una mujer de 56 años de edad con cáncer colorrectal de estadio IV. La tabla de la Figura 4 es un resumen de las lecturas de tensión arterial del Sujeto 5 y tratamientos antihipertensores durante todo el estudio de fase I de OMP-21M18. La historia médica anterior del sujeto incluye diagnósticos de enfermedad cardíaca coronaria, aterosclerosis y angina de esfuerzo (clase 1). La tensión arterial inicial del Sujeto 5 fue 130/90 mm de Hg en el Día -28. En el Día 0, el sujeto recibió su primera dosis de una vez cada dos semanas de OMP-21 M 18 a 10 mg/kg. En el Día 9, la tensión arterial del sujeto fue alta, a 160/90 mm de Hg, y empezó con lisinopril 10 mg po qd. En el Día 14, las lecturas de tensión arterial del sujeto en la clínica fueron más bajas, a 135-140/90 mm de Hg, y por tanto su dosis de lisinopril se redujo a 5 mg po qd. En el Día 26, la tensión arterial del sujeto en casa fue 170/90 mm de Hg y se trató con una dosis única de captopril 25 mg po. En el Día 28, la dosificación de lisinopril del sujeto aumentó de nuevo a 10 mg po qd. En el Día 56, la dosis de lisinopril aumentó a 10 mg po bid debido a las lecturas de tensión arterial de 140-145/90 mm de Hg. En el Día 62, el sujeto tuvo una tensión arterial de 190/120 mm de Hg y fue visto por un cardiólogo que suspendió el lisinopril y empezó con losartan 25 mg po qd, bisoprolol 2,5 mg po qd y amlodipina 5 mg po qd. Tres días después, en el Día 65, la tensión arterial del sujeto fue todavía 170/106 mm de Hg. El cardiólogo aumentó la dosis de losartan a 50 mg po qd y aumentó la dosis de bisoprolol a 5 mg po qd.

Ejemplo 7: Hipertensión y tratamiento en el Sujeto N.º 6

El Sujeto 6, enrolado en la cohorte de 10 mg/kg, no tuvo una historia previa de hipertensión. La tensión arterial inicial del sujeto fue 125/90. En el Día 9, el sujeto empezó con enalapril 10 mg bid. La tensión arterial posterior fue 140/90. En el Día 28 el sujeto tuvo una única lectura de la tensión arterial de 150/90. Una lectura de la tensión arterial posterior fue 150/90. El sujeto no tuvo síntomas relacionados con la hipertensión y continuó recibiendo el tratamiento.

Ejemplo 8: Hipertensión y tratamiento en el Sujeto N.º 7

El Sujeto 7, enrolado en la cohorte de 10 mg/kg, es una mujer de 71 años de edad con adenocarcinoma de estadio IV de la unión rectosigmoidea. La tabla de la Figura 5 es un resumen de las lecturas de tensión arterial del Sujeto 7 y tratamientos antihipertensores durante todo el estudio de fase I de OMP-21M18. La historia médica anterior del sujeto incluye diagnósticos de enfermedad cardíaca coronaria, hipertensión arterial y aterosclerosis. El sujeto ha estado tomando enalapril 5 mg po bid para la hipertensión durante los últimos 10 años. En el Día -1, la tensión arterial inicial del sujeto fue 135/90 mm de Hg. En el Día 0 recibió su primera dosis de una vez cada dos semanas de OMP-21M18 a 10 mg/kg. En el Día 9, la dosis de enalapril del sujeto aumentó a 10 mg bid cuando la lectura de la tensión arterial del sujeto fue 170/90 mm de Hg. En el Día 56 se empezó con amlodipina 5 mg po qd cuando la lectura de la tensión arterial del sujeto fue 155/90 mm de Hg. Las lecturas de tensión arterial del sujeto en el Día 70 fueron 145-150/90 mm de Hg. El sujeto no tuvo síntomas relacionados con la hipertensión y continuó recibiendo el tratamiento.

Ejemplo 9: Hipertensión y tratamiento en el Sujeto N.º 8

El Sujeto 8, enrolado en la cohorte de 10 mg/kg, es un varón de 58 años de edad con cáncer colorrectal de estadio IV. La tabla de la Figura 6 es un resumen de las lecturas de tensión arterial del Sujeto 8 y tratamientos antihipertensores durante todo el estudio de fase I de OMP-21M18. Su historia médica pasada incluye un diagnóstico de hipertensión. En el momento de entrada en el estudio, el sujeto había estado tomando captopril 25 mg po qd según necesitara durante los últimos 6 años para controlar su tensión arterial. La tensión arterial inicial del sujeto en el Día -28 fue 140/90 mm de Hg. En el Día 0 recibió su primera dosis de una vez cada dos semanas de OMP-21M18 10 mg/kg. En el Día 18, la dosis de captopril del sujeto se cambió a 12,5 po qd debido a una lectura de la tensión arterial en casa de 160/90 mm de Hg en el Día 17. La siguiente tensión arterial del sujeto en la clínica en el Día 22 fue 130/80 mm de Hg. En los Días 23-28, la tensión arterial del sujeto en casa midió 150/90 mm de Hg y así la dosis de captopril del sujeto aumentó a 25 mg po qd. Posteriormente, el sujeto recibió 5 dosis adicionales de OMP-21M18 sin ningún ajuste adicional de sus medicaciones de la tensión arterial. El sujeto no tuvo síntomas relacionados con la hipertensión informada y siguió con el tratamiento.

Ejemplo 10: Hipertensión y tratamiento en el Sujeto N.º 9

El Sujeto 9, enrolado en la cohorte de 10 mg/kg, es un varón de 54 años de edad, con adenocarcinoma localmente avanzado de la cabeza del páncreas. La tabla de la Figura 7 es un resumen de las lecturas de tensión arterial del Sujeto 9 y tratamientos antihipertensores durante todo el estudio de fase I de OMP-21M18. El sujeto recibió tratamiento previo con gemcitabina. El sujeto no tuvo una historia de hipertensión. La tensión arterial del sujeto en el Día -1 fue 115/75 mm de Hg. En el Día 0 recibió su primera dosis de una vez cada dos semanas de OMP-21M18 10 mg/kg. En el Día 3, el sujeto informó de una tensión arterial elevada de 140-145/90-95 mm de Hg y empezó con nifedipina 20 mg po qd. La siguiente lectura de la tensión arterial del sujeto en el Día 7 fue 130/80 mm de Hg. En el Día 74, la nifedipina se suspendió por el sujeto debido a la normalización de su tensión arterial (115/75 mm de Hg). El sujeto no ha tenido síntomas relacionados con la hipertensión y sigue con el tratamiento en el Día 81.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Oncomed Pharmaceuticals

<120> Combinación terapéutica y métodos de tratamientos con un antagonista de DLL4 y un agente antihipertensor

<130> HMK/FP6819726

<140> EP 10824244.7

<140> 18-10-2010

<140> PCT/US2010/053064

<141> 18-10-2010

<150> US 61/252.473

<151> 16-10-2009

<160> 11

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 6

ES 2 575 152 T3

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

5 <220>
<223> CDR1 de cadena pesada

<400> 1

Thr Ala Tyr Tyr Ile His
1 5

10 <210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

15 <220>
<223> CDR2 de cadena pesada, H2

<400> 2

20 **Tyr Ile Ser Cys Tyr Asn Gly Ala Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys**
1 5 10 15

Gly

25 <210> 3
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

30 <220>
<223> CDR2 de cadena pesada H7

<400> 3

Tyr Ile Ser Ser Tyr Asn Gly Ala Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

35 <210>4
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

40 <220>
<223> CDR2 de cadena pesada H9

<400> 4

Tyr Ile Ser Val Tyr Asn Gly Ala Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

45 **Gly**

<210> 5
<211> 11

ES 2 575 152 T3

<212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5 <220>
 <223> CDR3 de cadena pesada

<400>5

Arg Asp Tyr Asp Tyr Asp Val Gly Met Asp Tyr
 1 5 10

10 <210> 6
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> Región variable de la cadena pesada, H7

20 <400> 6

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ala Tyr
 20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Ser Tyr Asn Gly Ala Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Asp Tyr Asp Val Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

25 <210> 7
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> CDR1 de cadena ligera

<400>7

ES 2 575 152 T3

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Lys
 1 5 10 15

5 <210> 8
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223>
 <400> 8

Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser
 1 5

15 <210> 9
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> CDR3 de cadena ligera
 <400> 9

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly
 1 5 10

25 <210> 10
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Región variable de la cadena ligera
 <400> 10

35

ES 2 575 152 T3

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
 20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Lys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Asp
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
 85 90 95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 11
 <211> 154
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Región N-Terminal de DLL4 humano

10

<400> 11

Met Ala Ala Ala Ser Arg Ser Ala Ser Gly Trp Ala Leu Leu Leu Leu
 1 5 10 15

Val Ala Leu Trp Gln Gln Arg Ala Ala Gly Ser Gly Val Phe Gln Leu
 20 25 30

Gln Leu Gln Glu Phe Ile Asn Glu Arg Gly Val Leu Ala Ser Gly Arg
 35 40 45

Pro Cys Glu Pro Gly Cys Arg Thr Phe Phe Arg Val Cys Leu Lys His
 50 55 60

ES 2 575 152 T3

Phe Gln Ala Val Val Ser Pro Gly Pro Cys Thr Phe Gly Thr Val Ser
65 70 75 80

Thr Pro Val Leu Gly Thr Asn Ser Phe Ala Val Arg Asp Asp Ser Ser
85 90 95

Gly Gly Gly Arg Asn Pro Leu Gln Leu Pro Phe Asn Phe Thr Trp Pro
100 105 110

Gly Thr Phe Ser Leu Ile Ile Glu Ala Trp His Ala Pro Gly Asp Asp
115 120 125

Leu Arg Pro Glu Ala Leu Pro Pro Asp Ala Leu Ile Ser Lys Ile Ala
130 135 140

Ile Gln Gly Ser Leu Ala Val Gly Gln Asn
145 150

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un anticuerpo antagonista de DLL4 y un agente antihipertensor para su uso en un método de mejora o prevención de la hipertensión causada por el anticuerpo antagonista de DLL4 en un sujeto que está siendo tratado para cáncer con el anticuerpo antagonista de DLL4, en donde el método comprende administrar el anticuerpo al sujeto y adicionalmente administrar el agente antihipertensor al sujeto para controlar la hipertensión causada por el anticuerpo.
- 10 2. Un agente antihipertensor para su uso en un método de mejora o prevención de la hipertensión causada por el tratamiento con un anticuerpo antagonista de DLL4, comprendiendo el método administrar el agente antihipertensor a un sujeto que está recibiendo tratamiento con el anticuerpo.
- 15 3. El anticuerpo y el agente antihipertensor para su uso según la reivindicación 1, o el agente antihipertensor para su uso según la reivindicación 2, en donde el anticuerpo se une específicamente a la región del extremo amino de DLL4 humano (SEQ ID NO: 11).
- 20 4. El anticuerpo y el agente antihipertensor, o el agente antihipertensor para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el anticuerpo comprende: (i) una región variable de la cadena pesada que comprende secuencias de aminoácidos de CDR CDR1 (SEQ ID NO: 1); CDR2 (SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3 o SEQ ID NO: 4); y CDR3 (SEQ ID NO: 5), y (ii) una región variable de la cadena ligera que comprende secuencias de aminoácidos de CDR CDR1 (SEQ ID NO: 7); CDR2 (SEQ ID NO: 8); y CDR3 (SEQ ID NO: 9).
- 25 5. El agente antihipertensor, o el anticuerpo y el agente antihipertensor para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el sujeto padece hipertensión antes del inicio de la terapia con el anticuerpo, está en riesgo de enfermedad cardiovascular o no puede tratarse de otro modo con una dosis apropiada del antagonista de DLL4 sin desarrollar hipertensión.
- 30 6. El agente antihipertensor, o el anticuerpo y el agente antihipertensor para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el sujeto no tiene una historia previa de hipertensión y/o enfermedad cardiovascular.
- 35 7. El agente antihipertensor, o el anticuerpo y el agente antihipertensor para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el método comprende además administrar un agente terapéutico adicional.
- 40 8. Una composición farmacéutica que comprende un antagonista de DLL4 y uno o más agentes antihipertensores, en donde el antagonista de DLL4 es un anticuerpo que se une específicamente a DLL4 humano, para su uso en un método de mejora de la hipertensión causada por el antagonista de DLL4 en un sujeto que está siendo tratado para cáncer con el antagonista de DLL4, en donde el método comprende administrar el anticuerpo al sujeto y adicionalmente administrar el uno o más agentes antihipertensores al sujeto para controlar la hipertensión causada por el anticuerpo, en donde el anticuerpo comprende: (i) una región variable de la cadena pesada que comprende secuencias de aminoácidos de CDR CDR1 (SEQ ID NO: 1); CDR2 (SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3 o SEQ ID NO: 4); y CDR3 (SEQ ID NO: 5), y (ii) una región variable de la cadena ligera que comprende secuencias de aminoácidos de CDR CDR1 (SEQ ID NO: 7); CDR2 (SEQ ID NO: 8); y CDR3 (SEQ ID NO: 9).
- 45 9. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 8, que comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 50 10. El agente antihipertensor, el anticuerpo y el agente antihipertensor o la composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el método comprende medir la tensión arterial del sujeto tratado con el anticuerpo, detectar el desarrollo de la hipertensión y administrar el agente antihipertensor para controlar la hipertensión causada por el anticuerpo.
- 55 11. El agente antihipertensor, el anticuerpo y el agente antihipertensor o la composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el método comprende administrar el anticuerpo y el agente antihipertensor en formulaciones separadas.
- 60 12. El agente antihipertensor, o el anticuerpo y el agente antihipertensor o la composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y reivindicaciones 5 a 7 y 9 a 11 en tanto que dependan de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el anticuerpo compite por la unión específica a DLL4 humano con un anticuerpo codificado por el plásmido depositado en la ATCC, que tiene depósito N.º PTA-8425.
- 65 13. El agente antihipertensor, el anticuerpo y el agente antihipertensor o la composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el anticuerpo está codificado por el plásmido que tiene depósito de ATCC N.º PTA-8425.

14. El agente antihipertensor, el anticuerpo y el agente antihipertensor o la composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el anticuerpo es monoclonal, humanizado, quimérico, humano, Fab, Fv o scFv o es un anticuerpo biespecífico.
- 5 15. El agente antihipertensor, el anticuerpo y el agente antihipertensor o la composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada que comprende los aminoácidos de SEQ ID NO: 6 y una región variable de la cadena ligera que comprende los aminoácidos de SEQ ID NO: 10.
- 10 16. El agente antihipertensor, el anticuerpo y el agente antihipertensor o la composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el agente antihipertensor está seleccionado del grupo que consiste en: un diurético, un antagonista de los receptores adrenérgicos, un agonista de los receptores adrenérgicos, un bloqueante de los canales de calcio, un inhibidor de ACE, un antagonista de los receptores de la angiotensina II, un antagonista de la aldosterona, un vasodilatador, un inhibidor de la renina y combinaciones de los mismos.
- 15 17. El agente antihipertensor, el anticuerpo y el agente antihipertensor o la composición para su uso según la reivindicación 16, en donde
 el diurético está seleccionado del grupo que consiste en: furosemida, bumetanida, ácido etacrínico, torsemida, epitizida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, clorotiazida, bendroflumetiazida, politiazida, triclormetiazida, ciclopentiazida, meticlotiazida, ciclotiazida, mebutizida, indapamida, clortalidona, metolazona, quinetazona, clopamida, mefrusida, clofenamida, meticrano, xipamida, clorexolona, fenquizona, amilorida, triamtereno, eplerenona, benzamilo, canrenoato de potasio, canrenona, espironolactona, manitol, glucosa, urea, conivaptan, relcovaptan, nelivaptan, lixivaptan, mozavaptan, satavaptan, tolvaptan, demeclociclina, ácido mersalílico, meralurida, mercaptomerina, mercurofilina, meretoxilina, procaina, calomel, cafeína, teobromina, paraxantina, teofilina, acetazolamida, metazolamida, dorzolamida, sulfonamida, topiramato, amanozina, arbutina, clorazano, etozolina, hidracarbazina, isosorbida, metochalcona, muzolimina, perhexilina y ticinafeno;
 el antagonista de los receptores adrenérgicos está seleccionado del grupo que consiste en: atenolol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, pindolol, propranolol, timolol, acebutolol, bisoprolol, esmolol, labetalol, carvedilol, bucindolol, nebivolol, alprenolol; amosulalol, arotinolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bopindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, clorhidrato de butidrina, butofilolol, carazolol, carteolol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, indenolol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, moprolol, nadoxolol, nipradilol, penbutolol, practolol, pronetalol, sotalol, sulfinalol, talinolol, tertatolol, tilisolol, toliprolol, xibenolol, fenoxibenzamina, prazosina, doxazosina, terazosina, trimazosina, fentolamina, amosulalol, arotinolol, dapiprazol, fenspirida, indoramina, labetalol, naftopidilo, nicergolina, tamsulosina, tolazolina, moxonidina, reserpina y yohimbina;
 el agonista de los receptores adrenérgicos está seleccionado del grupo que consiste en: clonidina, metildopa, guanfacina, metoxamina, metilnorepinefrina, oximetazolina, fenilefrina, guanabenz, guanoxabenz, guanetidina, xilazina y tizanidina;
 el bloqueante de los canales de calcio está seleccionado del grupo que consiste en: amlodipina, felodipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, isradipina, nitrendipina, aranidipina, barnidipina, benidipina, cilnidipina, efonidipina, elgodipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina, nilvadipina, nisoldipina, diltiazem, verapamilo, bepridilo, clentiazem, fendilina, galopamilo, mibefradilo, prenilamina, semotiadilo, terodilina, cinarizina, flunarizina, lidoflazina, lomerizina, benciclano, etafenona y perhexilina;
 el inhibidor de ACE está seleccionado del grupo que consiste en: captoprilo, zofenoprilol, enalaprilol, ramiprilol, quinaprilol, perindoprilol, lisinoprilol, benazeprilo, fosinoprilol, ceronaprilol, casocininas, lactocininas, teprotida, alaceprilo, cilazaprilol, delaprilol, imidaprilol, moexiprilol, rentiaprilol, espiraprilol, temocaprilol, moveltiprilol y trandolaprilol;
 el antagonista de los receptores de la angiotensina II está seleccionado del grupo que consiste en: candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan y valsartan;
 el antagonista de aldosterona está seleccionado del grupo que consiste en: eplerenona, canrenona y espironolactona;
 el vasodilatador está seleccionado del grupo que consiste en: benciclano, cinarizina, citicolina, ciclandelato, ciclonicato, dicloroacetato de diisopropilamina, eburnamonina, fasudilo, fenoxedilo, flunarizina, ibudilast, ifenprodilo, lomerizina, nafronilo, nicametato, nicergolina, nimodipina, papaverina, tinofedrina, vincamina, vinpocetina, viquidilo, amotrifeno, bendazol, hemisuccinato de benfurodilo, benziodarona, cloracizina, cromonar, clobenfuril, clonitrato, cloricromeno, dilazep, dipiridamol, droprenilamina, efloxato, tetranitrato de eritritilo, etafenona, fendilina, floedilo, ganglefeno, bis(β -dietilaminoetil)éter de hexestrol, hexobendina, tosilo de itramina, kelina, lidoflazina, hexanitrato de manitol, medibazina, nitroglicerina, tetranitrato de pentaeritritol, pentritol, perhexilina, pimefilina, prenilamina, nitrato de propatilo, trapidilo, tricromilo, trimetazidina, fosfato de trolnitrato, sildenafil, tadalafilo, vardenafilo, nitroprusiato sódico, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, tetranitrato de pentaeritritol, teobromina, visnadina, nicotinato de aluminio, bametán, benciclano, betahistina, bradiquinina, brovincamina, bufeniodo, buflomedilo, butalamina, cetiedilo, ciclonicato, cinepazida, cinarizina, ciclandelato, dicloroacetato de diisopropilamina, eldoisina, fenoxedilo, flunarizina, heproncato, ifenprodilo, iloprost, niacinato de inositol, isoxsuprina, calidina, caliceína, moxisilita, nafronilo, nicametato, nicergolina, nicofurana, nilidrina, pentofilina, pentoxifilina, pibedilo, prostaglandina E1, suloctidilo, tolazolina y niacinato de xantanol; y/o en donde
 el inhibidor de la renina está seleccionado del grupo que consiste en: aliskireno y remikireno.
- 20
25
30
35
40
45
50
55
60

Figura 1

Sujeto 1: Tensión arterial y tratamiento antihipertensor

Día del estudio	Infusión de OMP-21M18 N.º	TA pre-infusión (mm de Hg)	TA 15 minutos después del inicio de la infusión (mm de Hg)	TA al final de la infusión (mm de Hg)	TA 15 minutos después de la infusión (mm de Hg)	Otra TA (mm de Hg)	Medicación antihipertensora oral añadida o modificada	Motivo por el que se añadió antihipertensor oral / modificó / suspendió
-155							Benazeprilo (Lotensin) 30 mg po qd	Hipertensión
-1						135/73		
0	1	135/72	145/77	147/75	149/71			
7	2	140/74	140/76	150/75	159/75			
14	3	153/78	149/73	153/70	164/76			
21	4	164/73	178/85	190/90	199/92			
24						183/89*	Lotensin 40 mg po qd + besilato de amlodipina (Norvasc) 5 mg qd	Modificaciones hechas para disminuir la TA
25						156/70*		
25						178/90*		
26						173/75*		
26						168/83*		
27						170/75*		
27						180/80*		
28	5	160/77	162/78	173/80	173/79	150/76*		
28						160/77*		
29						175/78*		
29						156/78*		
30						159/84*		
30						160/72*		
31						178/86*		
31						180/95*		
31						177/88*		
32						146/70*	Aumentar Norvasc a 10 mg po qd	Aumento en la dosis de Norvasc para reducir adicionalmente la TA
32						170/85*		
33						159/76*		
34						151/72*		
35	6	152/99	150/81	150/80	151/80	170/71*		
35						160/79*		
36						148/86*		
37						152/83*		
38						166/78*		
38						157/78*		
39						155/75*		

Figura 1 (continuación)

Sujeto 1: Tensión arterial y tratamiento antihipertensor (continuación)

Día del estudio	Infusión de OMP-21M18 N.º	TA pre-infusión (mm de Hg)	TA 15 minutos después del inicio de la infusión (mm de Hg)	TA al final de la infusión (mm de Hg)	TA 15 minutos después de la infusión (mm de Hg)	Otra TA (mm de Hg)	Medicación antihipertensora oral añadida o modificada	Motivo por el que se añadió antihipertensor oral / modificó / suspendió
40						158/81*		
41						160/85*	Hidroclorotiazida 25 mg po qd	Se añadió hidroclorotiazida para reducir adicionalmente la TA
42	7	151/79	148/75	154/79	147/78	166/79*		
43						158/76*		
44						140/73*		
45						131/68*		
46						152/76*		
47						148/77*		
48						135/67*		
49	8	132/73	136/70	146/82	156/80	143/73*		
51						156/74*		
52						157/77*		
53						156/80*		
54						124/66*		
55						133/65*		
56	9	129/70	118/69	115/68	136/72	126/64*		
64	Visita de fin del estudio					141/73		

* = mediciones de la tensión arterial en casa

Figura 2

Sujeto 2: Tensión arterial y tratamiento antihipertensor

Día del estudio	Infusión de OMP-21M18 N.º	TA pre-infusión (mm de Hg)	TA 15 minutos después del inicio de la infusión (mm de Hg)	TA al final de la infusión (mm de Hg)	TA 15 minutos después de la infusión (mm de Hg)	Otra TA (mm de Hg)	Medicación antihipertensora oral añadida o modificada	Motivo por el que se añadió antihipertensor oral / modificó / suspendió
Exploración						142/87	Lisinopriilo 10 mg po qd desde julio de 2005	Hipertensión
0	1	141/85	136/71	127/70	132/81	140/95		
1						157/87		
3						154/93		
7	2	153/87	140/87	130/87	153/100	177/93		
13							Irbesartan/ hidroclorotiazida 300/12,5 po qd	Aumento en la TA a 177/93
14	Mantenimiento de dosis	173/110				152/104 168/106 172/106 174/196 188/120*		
15						171/108* 179/116* 181/111*		
16						145/101* 170/110*		
17							DC Irbesartan/ hidroclorotiazida y lisinopriilo Empezar labetalol 100 mg po bid, Prinziide® 10/12,5 po qd	Para lograr mejor control de la TA
19						156/94* 137/92* 175/116*		
20						159/103* ?/100* 151/98*		
21						164/112 165/102	Labetalol 300 mg AM, 200 mg PM	Para reducir adicionalmente la TA
22	3	130/81	138/78	125/80	155/92	140/90 144/85 160/112	Labetalol 400 mg AM, 200 mg PM	Para reducir adicionalmente la TA
							Labetalol 400 mg bid	Para reducir adicionalmente la TA
28	4	151/85	151/83	136/78	147/81	151/86		
35	5	135/60	136/80	133/79	133/79	119/77		
42	6	146/80	140/69	144/80	139/75	147/87		
49	7	139/88	130/77	140/85	132/80	151/94 168/98		
50						145/85		
52						159/92		

Figura 2 (continuación)

Sujeto 2: Tensión arterial y tratamiento antihipertensor (continuación)

Día del estudio	Infusión de OMP-21M18 N.º	TA pre-infusión (mm de Hg)	TA 15 minutos después del inicio de la infusión (mm de Hg)	TA al final de la infusión (mm de Hg)	TA 15 minutos después de la infusión (mm de Hg)	Otra TA (mm de Hg)	Medicación antihipertensora oral añadida o modificada	Motivo por el que se añadió antihipertensor oral / modificó / suspendió
55	8	148/82	161/96	151/85	152/92	163/91	Modificar Prinzide® a 20/25	Se cambió debido a hipertensión persistente
70	9	143/87	170/97	157/102	158/97	142/86		
84	Mantenimiento de dosis	163/93				167/102	Lasix 20 mg po qd	Se añadió debido a hipertensión persistente con edema
85						164/106* 177/106*		
86						162/102* 138/97*		
87						142/93*	Norvasc® 10 mg po qd	Hipertensión sistólica y diastólica continuada
88						131/85*		
89						134/88*		
90						142/91* 143/97*		
91						127/82* 161/96*		
92						125/78* 161/96* 125/78* 135/101*		
93						142/96* 168/108*		
94						133/91* 127/81*		
95						124/89* 135/96*		
96						131/90* 131/76*		
97						122/84*		
98	10	129/76	130/64	116/60	118/62	125/67		
112	11	117/61	109/67	121/68	109/63	118/69		
126	12	121/76	121/72	128/72	114/68	112/57		
140	13	129/86	118/65	122/67	142/68	121/76		
153	14	116/71	118/85	112/69	117/71	116/75 116/71 118/85 112/69 117/71		

Figura 2 (continuación)

Sujeto 2: Tensión arterial y tratamiento antihipertensor (continuación)

Día del estudio	Infusión de OMP-21M18 N.º	TA pre-infusión (mm de Hg)	TA 15 minutos después del inicio de la infusión (mm de Hg)	TA al final de la infusión (mm de Hg)	15 TA 15 minutos después de la infusión (mm de Hg)	Otra TA (mm de Hg)	Medicación antihipertensora oral añadida o modificada	Motivo por el que se añadió antihipertensor oral / modificó / suspendió
168	15	114/80	126/74	127/80	129/86	122/71 114/80 126/74 127/80 129/86		
182	16	136/84	144/83	133/68	140/85	132/76 136/84 144/83 133/68 140/85		
196						134/80 134/89 134/75 126/80 127/82		
210						145/81 140/80 142/84 154/90 148/89		
211						150/88		
219						156/95		
224						134/82		
232						153/96		

* = mediciones de la tensión arterial en casa

Figura 3

Sujeto 3: Tensión arterial y tratamiento antihipertensor

Día del estudio	Infusión de OMP-21M18 N.º	TA pre-infusión (mm de Hg)	TA 15 minutos después del inicio de la infusión (mm de Hg)	TA al final de la infusión (mm de Hg)	TA 15 minutos después de la infusión (mm de Hg)	Otra TA (mm de Hg)	Medicación antihipertensora oral añadida o modificada	Motivo por el que se añadió antihipertensor oral / modificó / suspendió
-26						96/54		
0	1	132/69	134/62	134/70	127/63	144/66 135/67		
1						141/67		
3						148/74		
7	2	143/68	135/63	133/68	134/69	150/73 134/64		
14	3	166/80	163/77	166/74	162/74	160/79		
21	4	160/76	151/76	156/87	148/78	159/90	Dyazide 1 po qd	Se añadió para hipertensión persistente
28	5	128/70	148/80	141/66	143/67	136/71		
35	6	134/66	136/74	131/73	131/69	140/67		
42	7	138/74	121/63	121/63	120/66	141/80		
49	8	135/71	144/67	129/63	142/80	158/72 138/69		
50						137/61		
52						147/78		
56	9	144/79	141/67	140/68	140/68	145/79 162/76		
70	10	154/82	151/79	146/84	153/90	136/68		
84	11	152/77	143/77	150/78	151/75	157/81 158/81		
98	12	161/85	167/78	171/81	165/81	162/91		
112	13	150/79	153/76	136/68	137/70	152/77	DC Dyazide Norvasc 5 mg po qd	Se cambió por aumento persistente en TA
126						168/79 162/72 164/85 152/87 163/85		
141						174/89 158/78	DC Norvasc Empezar lisinopril 20 mg po qd	Se cambió debido a edema del tobillo con Norvasc
144							Aumentar lisinopril a 20 mg po bid	Se aumentó debido a hipertensión persistente
146						143/85		

* = mediciones de la tensión arterial en casa

Figura 4

Sujeto 5: Tensión arterial y tratamiento antihipertensor

Día del estudio	Infusión de OMP-21M18 N.º	TA pre-infusión (mm de Hg)	TA 15 minutos después del inicio de la infusión (mm de Hg)	TA al final de la infusión (mm de Hg)	TA 15 minutos después de la infusión (mm de Hg)	Otra TA (mm de Hg)	Medicación antihipertensora oral añadida o modificada	Motivo por el que se añadió antihipertensor oral / modificó / suspendió
-28						130/90		
-1								
0	1	130/90	130/80	130/90	135/90			
7						130/90		
9						160/90	Empezar Diroton, 10 mg po qd	Hipertensión, cefalea
14	2	140/90	139/90	135/90	140/90		Reducir lisinopril a 5 mg po qd	TA normal y sin molestias
21						130/90		
26						170/90*	Captopril 25 mg po X 1 solo	TA de 170/90 – decisión del sujeto
28	3	105/75	110/75	115/75	115/80		Aumentar lisinopril a 10 mg po qd	TA de 170/90
29-34						140-150/90*		
35						140/90		
36-41						130-140/90*		
42	4	130/90	130/90	135/90	140/90			
43-48						130-140/90*		
49						130/80		
50						170/90 antes de lisinopril 140-150/90 después de lisinopril*		
56	5	140/90	145/90	140/90	140/90		Aumentar lisinopril a 10 mg po qd	TA de 140-145/90
62						190/120	DC lisinopril. Empezar Lozap (lozartan) 25 mg po qd + Bidop (bidoprolol) 2,5 mg po qd + Cordicor (amlodipina) 5 mg po qd	Lisinopril ineficaz. Nuevas medicaciones recetadas por el cardiólogo.
63						160/95*		
65						170/106*	Aumentar Lozap a 50 mg po qd + aumentar Bidop a 5 mg po qd	TA de 160/90. Los cardiólogos aumentaron las dosis
66						170-180/90		
70						150/90		
84						170/90		

* = mediciones de la tensión arterial en casa

Figura 5

Sujeto 7: Tensión arterial y tratamiento antihipertensor

Día del estudio	Infusión de OMP-21M18 N.º	TA pre-infusión (mm de Hg)	TA 15 minutos después del inicio de la infusión (mm de Hg)	TA al final de la infusión (mm de Hg)	TA 15 minutos después de la infusión (mm de Hg)	Otra TA (mm de Hg)	Medicación antihipertensora oral añadida o modificada	Motivo por el que se añadió antihipertensor oral / modificó / suspendió
							Enalapril 5 mg po bid	Hipertensión
-1						135/90		
-4						125/80		
0	1	130/80	130/80	125/80	120/80			
7						140/90		
9							Aumentar la dosis de enalapril a 10 mg po bid	TA de 170/90 – decisión propia del sujeto
9-11						170/90*		
14	2	150/90	145/90	140/90	140/90			
21						145/90		
24						170/90*		
28	3	145/90	150/90	140/85	150/90			
29-34						150/90*		
35						150/90		
36-41						140/90*		
42	4	140/90	145/80	145/85	145/80			
43-48						140/90*		
49						140/90		
50-55						190/100*		
56	5	155/90	150/90	150/90	150/90		Añadir amlodipina 5 mg po qd	
57-69						150-160/90		
70	6	145/90	145/90	150/90	145/90			

* = mediciones de la tensión arterial en casa

Figura 6

Sujeto 8: Tensión arterial y tratamiento antihipertensor

Día del estudio	Infusión de OMP-21M18 N.º	TA pre-infusión (mm de Hg)	TA 15 minutos después del inicio de la infusión (mm de Hg)	TA al final de la infusión (mm de Hg)	TA 15 minutos después de la infusión (mm de Hg)	Otra TA (mm de Hg)	Medicación antihipertensora oral añadida o modificada	Motivo por el que se añadió antihipertensor oral / modificó / suspendió
							Captoprilo 25 mg po según se necesite	Hipertensión
-28					140/90			
0	1	130/80	125/80	120/80	135/80			
7					120/80			
9						150/90*		
14	2	120/80	120/75	120/70	120/80			
17						160/90*		
18					130/80		Modificar captoprilo a 12,5 mg po qd	TA de 160/90 – cefalea, decisión propia del sujeto
22					130/80			
23-28						150/90*	Modificar captoprilo a 25 mg po qd	TA de 150/90 – decisión propia del sujeto
29	3	130/90	130/90	135/90	135/90			
30-35						150/90*		
36						140/90		
37-41						150/90*		
43	4	130/90	130/80	135/90	140/90			
45-47						150/90*		
50						145/90		
51-56						140-150/90*		
57	5	135/90	140/80	150/90	140/90			
58-70						140-150/90*		
71	6	130/90	135/90	135/90	135/90			
72-84						140-150/90*		
85	7	135/90	135/95	140/95	140/90			

* = mediciones de la tensión arterial en casa

Figura 7

Sujeto 9: Tensión arterial y tratamiento antihipertensor

Día del estudio	Infusión de OMP-21M18 N.º	TA pre-infusión (mm de Hg)	TA 15 minutos después del inicio de la infusión (mm de Hg)	TA al final de la infusión (mm de Hg)	TA 15 minutos después de la infusión (mm de Hg)	Otra TA (mm de Hg)	Medicación antihipertensora oral añadida o modificada	Motivo por el que se añadió antihipertensor oral / modificó / suspendió
-1						115/75		
0	1	115/75	115/75	115/75	115/75			
1						140/90		
3						140-145/ 90-95	Nifedipina 20 mg po qd	Hipertensión, cefalea (TA de 140-45/90-95)
7						130/80		
14	2	145/85	140/85	140/80	140/80			
21						135/80		
28	3	125/85	125/85	125/85	125/85			
34						130/80		
41	4	125/85	125/85	125/85	125/85			
48						125/85		
54	5	130/75	130/75	130/75	130/75			
67	6	120/70	120/70	120/70	120/70			
74						115/75*	Suspensión de nifedipina	Normalización de la tensión arterial, decisión propia del sujeto
81	7					115/75		

* = mediciones de la tensión arterial en casa