

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 611 286**

51 Int. Cl.:

**A61K 39/40** (2006.01)

**A61K 39/395** (2006.01)

**A61P 37/06** (2006.01)

**C07K 16/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.04.2005 PCT/US2005/012007**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.11.2005 WO05110452**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2005 E 05777317 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 1737491**

54 Título: **Régimen de dosis variables múltiples para el tratamiento de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa**

30 Prioridad:

**09.04.2004 US 561139 P**

**12.04.2004 US 561710 P**

**07.05.2004 US 569100 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**08.05.2017**

73 Titular/es:

**ABBOTT BIOTECHNOLOGY LTD. (100.0%)  
CLARENDON HOUSE, 2 CHURCH STREET  
HM 11 HAMILTON, BM**

72 Inventor/es:

**HOFFMAN, REBECCA, S.;  
CHARTASH, ELLIOT;  
TAYLOR, LORI, K.;  
GRANNEMAN, GEORGE, RICHARD y  
YAN, PHILIP**

74 Agente/Representante:

**SALVA FERRER, Joan**

ES 2 611 286 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

Régimen de dosis variables múltiples para el tratamiento de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa

## 5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

**[0001]** Las citocinas, como las interleucina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF) son moléculas producidas por una diversidad de células, tales como monocitos y macrófagos, que han sido identificadas como mediadores de procesos inflamatorios. Las citocinas, incluido el TNF, regulan la intensidad y la duración de la respuesta inflamatoria que tiene lugar como consecuencia de una lesión o una infección. Los niveles elevados de TNF desempeñan un papel importante en la inflamación patológica. TNF también referido como (TNF $\alpha$ ) se ha relacionado con la fisiopatología de una diversidad de enfermedades y trastornos humanos, entre ellos sepsis, infecciones, enfermedades autoinmunitarias, rechazo de trasplantes y enfermedad de injerto contra el huésped (véase, por ejemplo, Moeller y col. (1990) Cytokine 2:162; patentes de EE.UU. nº 5.231.024 para Moeller y col.; publicación de patente europea nº 260.610-B1 para Moeller, A. y col.; Vasilli (1992) Annu. Rev. Immunol. 10:411; Tracey y Cerami (1994) Annu. Rev. Med. 45:491).

**[0002]** El TNF se ha relacionado con la psoriasis. La expresión de proteínas inducidas por TNF y la presencia de linfocitos T activados en placas psoriásicas pero no en la piel no afectada, sugieren su implicación en la patogenia de la enfermedad. Existen varios tipos de psoriasis según las manifestaciones cutáneas: psoriasis en placas, psoriasis en gotas, psoriasis eritrodérmica, psoriasis pustulosa generalizada y pustulosa localizada. Sin embargo, la psoriasis en placas es el tipo más común. El tratamiento de la psoriasis depende de la extensión de la enfermedad. Comúnmente se usan corticoesteroides tópicos para casos localizados leves o moderados. También se usan agentes queratolíticos y alquitrán mineral como medicamentos tópicos, y la fototerapia se usa comúnmente para una enfermedad más extendida. Otras terapias sistémicas, tales como metotrexato, ciclosporina y retinoides sintéticos, son eficaces, aunque a menudo se administran en rotación debido a su posible efecto tóxico acumulativo.

**[0003]** El TNF se ha implicado también en enfermedad de Crohn. La enfermedad de Crohn se diagnostica sobre la base de criterios clínicos, endoscópicos, radiográficos e histológicos. El tratamiento de la enfermedad de Crohn es difícil. El tratamiento se basa en la localización, la extensión y la gravedad de la enfermedad. Los compuestos y regímenes actuales no vencen completamente el proceso inflamatorio y tienen efectos secundarios importantes.

**[0004]** El documento WO-02/100.330 sugiere que D2E7 puede usarse en el tratamiento de enfermedad de Crohn. El documento menciona una dosis preferida, que es de 40 mg y también menciona que se prefiere la administración subcutánea. Sandborn y col. (Gastroenterology 2001; 121: 1088-1094) refieren que la administración subcutánea de etanercept es eficaz en el tratamiento de artritis reumatoide, pero ineficaz en el tratamiento de enfermedad de Crohn. Hanauer y col. (The Lancet 2002; 359 (9317): 1541-1549) desvelan que la terapia de mantenimiento intravenosa con infliximab es eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

## RESUMEN DE LA INVENCION

**[0005]** Existe la necesidad de tratar trastornos relacionados con TNF $\alpha$ , en los que la actividad de TNF $\alpha$  es perjudicial, de una forma segura y eficaz. La presente descripción incluye procedimientos de dosis variables múltiples para un tratamiento mejorado de trastornos relacionados con TNF $\alpha$  en los que la actividad de TNF $\alpha$  es perjudicial.

**[0006]** La presente descripción describe un procedimiento de dosis variables múltiples para el tratamiento de un trastorno en el que la actividad de TNF $\alpha$  es perjudicial, que comprende la administración a un sujeto que lo necesita de al menos una dosis de inducción de un inhibidor de TNF $\alpha$  de manera que se alcanza un nivel umbral de inhibidor de TNF $\alpha$  en una fase de inducción; y posteriormente la administración al sujeto de al menos una dosis de tratamiento del inhibidor de TNF $\alpha$  en una fase de tratamiento, de manera que el tratamiento tiene lugar.

**[0007]** La presente descripción describe también un procedimiento de dosis variables múltiples para el tratamiento de enfermedad de Crohn, que comprende la administración a un sujeto que lo necesita de al menos una dosis de inducción de un inhibidor de TNF $\alpha$  de manera que se alcanza un nivel umbral de inhibidor de TNF $\alpha$  en una fase de inducción; y posteriormente la administración al sujeto de al menos una dosis de tratamiento del inhibidor de TNF $\alpha$  en una fase de tratamiento, de manera que el tratamiento tiene lugar. El procedimiento de dosis variables múltiples de la presente descripción puede usarse también para tratar colitis ulcerosa o psoriasis. En otro caso, un

procedimiento de dosis variables múltiples de la presente descripción se usa para tratar la psoriasis en combinación con artritis psoriásica.

- [0008]** La presente descripción incluye un procedimiento de dosis variables múltiples de inducción de remisión de la enfermedad de Crohn, que comprende la administración a un sujeto que lo necesita de al menos una dosis de inducción de un inhibidor de TNF $\alpha$  de manera que se alcanza un nivel umbral de inhibidor de TNF $\alpha$  en una fase de inducción; y posteriormente la administración al sujeto de al menos una dosis de tratamiento del inhibidor de TNF $\alpha$  en una fase de tratamiento, de manera que el tratamiento tiene lugar.
- 10 **[0009]** En un caso adicional, la presente descripción incluye un procedimiento de dosis variables múltiples de reducción de placas psoriásicas que comprende la administración a un sujeto que lo necesita de al menos una dosis de inducción de un inhibidor de TNF $\alpha$  de manera que se alcanza un nivel umbral de inhibidor de TNF $\alpha$  en una fase de inducción; y posteriormente la administración al sujeto de al menos una dosis de tratamiento del inhibidor de TNF $\alpha$  en una fase de tratamiento, de manera que el tratamiento tiene lugar.
- 15 **[0010]** En un caso, el inhibidor de TNF $\alpha$  es etanercept o infliximab.
- [0011]** En un caso de la presente descripción, el inhibidor de TNF $\alpha$  es un anticuerpo de TNF $\alpha$ , o fragmento de unión a antígeno del mismo. En otro caso de la presente descripción, el inhibidor de TNF $\alpha$  es un anticuerpo de TNF $\alpha$  humano, o un fragmento de unión a antígeno del mismo. En un caso, el anticuerpo es un anticuerpo humano aislado, o una porción de unión a antígeno del mismo, que se disocia de TNF $\alpha$  humano con una  $K_d$  de  $1 \times 10^{-8}$  M o menos y una constante de liberación  $K_{off}$  de  $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  o menos, ambas determinadas por resonancia plasmónica de superficie, y neutraliza la citotoxicidad de TNF $\alpha$  humano en un ensayo L929 estándar *in vitro* L929 con una  $IC_{50}$  de  $1 \times 10^{-7}$  M o menos. En otro caso, el anticuerpo tiene las siguientes características:
- 20 a) se disocia de TNF $\alpha$  humano con una constante de liberación  $K_{off}$  de  $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  o menos, según se determina por resonancia plasmónica de superficie;
- b) tiene un dominio CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, o modificada a partir de SEQ ID NO: 3 por una sola sustitución de alanina en la posición 1, 4, 5, 7 u 8 o por de una a cinco sustituciones de aminoácidos conservadores en las posiciones 1, 3, 4, 6, 7, 8 y/o 9;
- 30 c) tiene un dominio CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, o modificada a partir de SEQ ID NO: 4 por una sola sustitución de alanina en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 u 11 o por de una a cinco sustituciones de aminoácidos conservadores en las posiciones 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11 y/o 12.
- 35 **[0012]** En otro caso más, el anticuerpo tiene una región variable de cadena ligera (LCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 y una región variable de cadena pesada (HCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2. En un caso más, el anticuerpo es D2E7.
- [0013]** Los procedimientos de la presente descripción pueden usarse para tratar un trastorno relacionado con TNF $\alpha$  seleccionado entre el grupo que consiste en una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad infecciosa, rechazo de trasplantes o enfermedad de injerto contra el huésped, malignidad, un trastorno pulmonar, un trastorno intestinal, un trastorno cardíaco, sepsis, una espondiloartropatía, un trastorno metabólico, anemia, dolor, un trastorno hepático, un trastorno cutáneo, un trastorno ungueal y vasculitis. En un caso, el trastorno autoinmunitario se selecciona entre el grupo que consiste en artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, artrosis, artritis gotosa, alergia, esclerosis múltiple, diabetes autoinmunitaria, uveítis autoinmunitaria y síndrome nefrótico. En otro caso, el trastorno relacionado con TNF $\alpha$  se selecciona entre el grupo que consiste en trastornos óseos inflamatorios, enfermedad por reabsorción ósea, hepatitis alcohólica, hepatitis vírica, hepatitis fulminante, alteraciones de la coagulación, quemaduras, lesión por reperfusión, formación de queloide, formación de tejido cicatricial, pirexia, enfermedad periodontal, obesidad y toxicidad por radiación. En otro caso más, el trastorno relacionado con TNF $\alpha$  se selecciona entre el grupo que consiste en enfermedad de Behcet, espondilitis anquilosante, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar idiopática (FPI), reestenosis, diabetes, anemia, dolor, un trastorno relacionado con la enfermedad de Crohn, artritis reumatoide juvenil (ARJ), una infección por el virus de la hepatitis C, artritis psoriásica y psoriasis en placas crónica.
- 50 **[0014]** En un caso de la presente descripción, el trastorno relacionado con TNF $\alpha$  es enfermedad de Crohn. En otro caso, el trastorno es colitis ulcerosa. En otro caso más, el trastorno es psoriasis. En otro caso más, el trastorno es psoriasis en combinación con artritis psoriásica (APs). En otro caso más, el trastorno relacionado con TNF $\alpha$  es artritis reumatoide.
- 55

- [0015]** En un caso, la dosis de tratamiento es del 40-60% de la dosis de inducción.
- [0016]** En un caso, la dosis de inducción usada en el régimen de dosis variables múltiples de la presente descripción está comprendida entre aproximadamente 20 y 200 mg. En otro caso, la dosis de inducción está  
5 comprendida entre aproximadamente 80 y 160 mg.
- [0017]** En un caso, la dosis de tratamiento usada en el régimen de dosis variables múltiples de la presente descripción está comprendida entre aproximadamente 20 y 120 mg. En otro caso, la dosis de tratamiento está  
10 comprendida entre aproximadamente 40 y 80 mg.
- [0018]** En un caso de la presente descripción, la dosis de inducción comprende aproximadamente 160 mg. En otro caso, la dosis de tratamiento comprende aproximadamente 80 mg.
- [0019]** En un caso de la presente descripción, la dosis de inducción comprende aproximadamente 80 mg. En  
15 otro caso más, la dosis de tratamiento comprende aproximadamente 40 mg.
- [0020]** En un caso, la dosis de inducción usada en el régimen de dosis variables múltiples de la presente descripción está comprendida entre 20 y 200 mg. En otro caso, la dosis de inducción está comprendida entre 80 y 160 mg. En un caso, la dosis de tratamiento usada en el régimen de dosis variables múltiples de la presente descripción está comprendida entre 20 y 120 mg. En otro caso, la dosis de tratamiento está comprendida entre 40 y 80 mg.  
20
- [0021]** En otro caso más de la presente descripción, la dosis de inducción comprende 160 mg. En otro caso más, la dosis de tratamiento comprende 80 mg.  
25
- [0022]** En un caso de la presente descripción, la dosis de inducción comprende 80 mg. En otro caso más, la dosis de tratamiento comprende 40 mg.
- [0023]** En un caso, la dosis de tratamiento se administra aproximadamente 2 semanas después de la dosis de inducción.  
30
- [0024]** En un caso, el inhibidor de TNF $\alpha$  se administra por vía subcutánea. En otro caso, el inhibidor de TNF $\alpha$  se administra en combinación con metotrexato. El metotrexato puede administrarse, por ejemplo, en una dosis de entre 2,5 mg y 3,0 mg.  
35
- [0025]** En un caso, el nivel umbral de un procedimiento de dosis múltiples de tratamiento de enfermedad de Crohn se determina por una reducción en la puntuación del Índice de Actividad de Enfermedad de Crohn (IAEC) del sujeto.
- [0026]** En un caso, el nivel umbral de un procedimiento de dosis múltiples de tratamiento de psoriasis se determina como un efecto terapéutico seleccionado entre el grupo que consiste en una reducción en las placas psoriásicas, una mejora en el Índice de Gravedad del Área Psoriásica (IGAP) del sujeto y una mejora en la puntuación de la Evaluación Global del Médico (EGM) del sujeto.  
40
- [0027]** La presente descripción describe un procedimiento de dosis variables múltiples de inducción de remisión de la enfermedad de Crohn, que comprende la administración a un sujeto que lo necesita de al menos una dosis de inducción de D2E7 de manera que se alcanza un nivel umbral de inhibidor de TNF $\alpha$  en una fase de inducción; y posteriormente la administración al sujeto de al menos una dosis de tratamiento de D2E7 en una fase de tratamiento, de manera que el tratamiento tiene lugar.  
45  
50
- [0028]** En otro caso, la presente descripción incluye un procedimiento de dosis variables múltiples de reducción de las placas psoriásicas que comprende: la administración a un sujeto que lo necesita de al menos una dosis de inducción de D2E7 de manera que se alcanza un nivel umbral de inhibidor de TNF $\alpha$  en una fase de inducción; y posteriormente la administración al sujeto de al menos una dosis de tratamiento de D2E7 en una fase de tratamiento, de manera que el tratamiento tiene lugar.  
55
- [0029]** La presente descripción proporciona un kit para el tratamiento de un trastorno en el que la actividad de TNF $\alpha$  es perjudicial comprendiendo:

- a) al menos un envase que comprende una dosis de inducción de un inhibidor de TNF $\alpha$ ;  
 b) al menos un envase que comprende una dosis de tratamiento de un inhibidor de TNF $\alpha$ ; y  
 c) instrucciones para la administración de la dosis de inducción en una fase de inducción y la dosis de tratamiento del inhibidor del TNF $\alpha$  en una fase de tratamiento.

5

**[0030]** La presente descripción también describe un kit para el tratamiento de un trastorno en el que la actividad de TNF $\alpha$  es perjudicial, que comprende al menos un envase que comprende una dosis de inducción de un inhibidor de TNF $\alpha$  envasado con instrucciones para la administración de la dosis de inducción en una fase de inducción.

10

**[0031]** La presente descripción describe un kit para el tratamiento de un trastorno en el que la actividad de TNF $\alpha$  es perjudicial, que comprende al menos un envase que comprende una dosis de tratamiento de un inhibidor de TNF $\alpha$  envasado con instrucciones para la administración de la dosis de tratamiento en una fase de tratamiento.

15 **[0032]**

En un caso de la presente descripción, el kit se usa para el tratamiento de un trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad infecciosa, rechazo de trasplantes o enfermedad de injerto contra el huésped, malignidad, un trastorno pulmonar, un trastorno intestinal, un trastorno cardíaco, sepsis, una espondiloartropatía, un trastorno metabólico, anemia, dolor, un trastorno hepático, un trastorno cutáneo, un trastorno ungueal y vasculitis. En un caso, el trastorno autoinmunitario se selecciona entre el grupo que consiste en artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, artrosis, artritis gotosa, alergia, esclerosis múltiple, diabetes autoinmunitaria, uveítis autoinmunitaria y síndrome nefrótico. En otro caso más, el trastorno relacionado con TNF $\alpha$  se selecciona entre el grupo que consiste en enfermedad de Behcet, espondilitis anquilosante, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar idiopática (FPI), reestenosis, diabetes, anemia, dolor, trastorno relacionado con enfermedad de Crohn, artritis reumatoide juvenil (ARJ), infección por virus de la hepatitis C, artritis psoriásica y psoriasis en placas crónica.

30 **[0033]**

En un caso de la presente descripción, el kit se usa para el tratamiento de un trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis en combinación con artritis psoriásica y psoriasis.

30

**[0034]** En otro caso, el inhibidor de TNF $\alpha$  en el kit es un anticuerpo de TNF $\alpha$ , o un fragmento de unión a antígeno del mismo. En un caso, el anticuerpo es un anticuerpo humano aislado, o una porción de unión a antígeno del mismo, que se disocia de TNF $\alpha$  humano con una  $K_d$  de  $1 \times 10^{-8}$  M o menos y una constante de liberación  $K_{off}$  de  $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  o menos, las dos determinadas por resonancia plasmónica de superficie, y neutraliza la citotoxicidad de TNF $\alpha$  en un ensayo L929 estándar *in vitro* con una  $IC_{50}$  de  $1 \times 10^{-7}$  M o menos. En otro caso, el anticuerpo tiene las siguientes características:

35

a) se disocia de TNF $\alpha$  humano con una constante de liberación  $K_{off}$  de  $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  o menos, según se determina por resonancia plasmónica de superficie;

40

b) tiene un dominio CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, o modificada a partir de SEQ ID NO: 3 por una sola sustitución de alanina en la posición 1, 4, 5, 7 u 8 o por de una a cinco sustituciones de aminoácidos conservadores en las posiciones 1, 3, 4, 6, 7, 8 y/o 9;

45

c) tiene un dominio CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, o modificada a partir de SEQ ID NO: 4 por una sola sustitución de alanina en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 u 11 o por de una a cinco sustituciones de aminoácidos conservadores en las posiciones 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11 y/o 12.

50 **[0035]**

En otro caso más, el anticuerpo tiene una región variable de cadena ligera (LCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 y una región variable de cadena pesada (HCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2. En otro caso más, el anticuerpo es D2E7.

50

**[0036]** En un caso, el inhibidor de TNF $\alpha$  del kit de la presente descripción es etanercept o infliximab.

**[0037]** En un caso, la dosis de tratamiento proporcionada en el kit es el 40-60% de la dosis de inducción.

55 **[0038]**

En un caso, la dosis de inducción proporcionada en el kit está comprendida entre aproximadamente 20 y 200 mg. En otro caso, la dosis de inducción proporcionada en el kit está comprendida entre 80 y 160 mg.

**[0039]** En un caso, la dosis de tratamiento proporcionada en el kit está comprendida entre aproximadamente 20 y 120 mg. En otro caso, la dosis de tratamiento proporcionada en el kit está comprendida entre aproximadamente

40 y 80 mg.

**[0040]** En un caso, la dosis de inducción proporcionada en el kit de la presente descripción comprende aproximadamente 160 mg. En otro caso, la dosis de tratamiento comprende aproximadamente 80 mg. En otro caso más, la dosis de inducción comprende aproximadamente 80 mg. En otro caso más, la dosis de tratamiento comprende aproximadamente 40 mg.

**[0041]** En un caso, la dosis de inducción proporcionada en el kit de la presente descripción comprende 160 mg. En otro caso, la dosis de tratamiento comprende 80 mg. En otro caso más, la dosis de inducción comprende 80 mg. En otro caso más, la dosis de tratamiento comprende 40 mg.

**[0042]** En otro caso más, el envase es una jeringa precargada. En otro caso más, el kit contiene instrucciones para administrar la dosis de tratamiento 2 semanas después de la dosis de inducción.

**[0043]** La presente descripción proporciona también un procedimiento para el tratamiento de un trastorno en el que la actividad de TNF $\alpha$  es perjudicial, que comprende la administración a un sujeto que lo necesita, de una única dosis de un inhibidor de TNF $\alpha$  de manera que se trata el trastorno. En un caso, el inhibidor de TNF $\alpha$  es un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , o una porción de unión a antígeno del mismo. En otro caso, el inhibidor de TNF $\alpha$  es un anticuerpo anti-TNF $\alpha$  humano, o una porción de unión a antígeno del mismo, lo que incluye, por ejemplo, un anticuerpo humano, o una porción de unión a antígeno del mismo, se disocia de TNF $\alpha$  humano con una  $K_d$  de  $1 \times 10^{-8}$  M o menos y una constante de liberación  $K_{off}$  de  $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  o menos, las dos determinadas por resonancia plasmónica de superficie, y neutraliza la citotoxicidad de TNF $\alpha$  humano en un ensayo L929 estándar *in vitro* con una  $IC_{50}$  de  $1 \times 10^{-7}$  M o menos. En un caso, dicho anticuerpo humano, o porción de unión a antígeno del mismo, se disocia de TNF $\alpha$  humano con una constante de liberación  $K_{off}$  de  $5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$  o menos. En otro caso, dicho anticuerpo humano, o porción de unión a antígeno del mismo, se disocia de TNF $\alpha$  humano con una constante de liberación  $K_{off}$  de  $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$  o menos. En otro caso más, dicho anticuerpo humano, o porción de unión a antígeno del mismo, neutraliza la citotoxicidad de TNF $\alpha$  humano en un ensayo L929 estándar *in vitro* con una  $IC_{50}$  de  $1 \times 10^{-8}$  M o menos. En otro caso más, dicho anticuerpo humano, o porción de unión a antígeno del mismo, neutraliza la citotoxicidad de TNF $\alpha$  humano en un ensayo L929 estándar *in vitro* con una  $IC_{50}$  de  $1 \times 10^{-9}$  M o menos. En un caso más, dicho anticuerpo humano, o porción de unión a antígeno del mismo, neutraliza la citotoxicidad de TNF $\alpha$  humano en un ensayo L929 estándar *in vitro* con una  $IC_{50}$  de  $1 \times 10^{-10}$  M o menos.

**[0044]** El anticuerpo humano, o porción de unión a antígeno del mismo, puede ser también un anticuerpo recombinante, o una porción de unión a antígeno recombinante del mismo. En un caso, dicho anticuerpo humano, o porción de unión a antígeno del mismo, es D2E7. En otro caso, la dosis única se selecciona entre el grupo que consiste en aproximadamente 80 mg, 40, mg y 20 mg. En otro caso más, la administración es por inyección subcutánea. En un caso de la presente descripción, el trastorno relacionado con TNF $\alpha$  es enfermedad de Crohn. En otro caso, el trastorno es colitis ulcerosa. En otro caso más, el trastorno es psoriasis. En otro caso más, el trastorno es psoriasis en combinación con artritis psoriásica (APs). En otro caso más, el trastorno relacionado con TNF $\alpha$  es artritis reumatoide.

**[0045]** Basándose en la descripción que se contiene en la presente memoria descriptiva, la presente invención proporciona, en un primer aspecto, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$  humano aislado para su uso en el tratamiento de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, en el que el tratamiento se realizará con un procedimiento de dosis variables múltiples que comprende:

(i) la administración subcutánea de una dosis de inducción de 160 mg del autoanticuerpo anti-TNF $\alpha$  humano a un sujeto que lo necesita, seguido por la administración subcutánea de una dosis de inducción de 80 mg del anticuerpo anti-TNF $\alpha$  humano al sujeto, seguido por la administración subcutánea de al menos una dosis de tratamiento de 40 mg del anticuerpo anti-TNF $\alpha$  humano al sujeto, de manera que tiene lugar el tratamiento de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, o

(ii) la administración subcutánea de al menos una dosis de inducción de 160 mg del anticuerpo anti-TNF $\alpha$  humano a un sujeto que lo necesita, y posteriormente la administración subcutánea de al menos una dosis de tratamiento de 80 mg del anticuerpo anti-TNF $\alpha$  humano al sujeto, de manera que tiene lugar el tratamiento de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa,

en el que el anticuerpo anti-TNF $\alpha$  humano es D2E7 (adalimumab).

**[0046]** En las reivindicaciones adjuntas se exponen aspectos y realizaciones adicionales de la presente

invención.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

### 5 [0047]

La **Figura 1** proporciona los resultados que muestran el porcentaje de pacientes con enfermedad de Crohn en remisión (IAEC < 150) con respecto al tiempo usando el régimen de dosis variables múltiples.

La **Figura 2** muestra un gráfico de la disminución en la puntuación IAEC media de pacientes con enfermedad de Crohn que reciben regímenes de dosis variables múltiples con respecto al tiempo.

La **Figura 3** muestra la remisión y la respuesta clínica en pacientes con enfermedad de Crohn que reciben tratamiento con dosis variables múltiples. La Figura 3A proporciona gráficamente el porcentaje de pacientes con una disminución  $\geq 70$  puntos de IAEC en cuatro semanas. Los valores P representan la comparación con el grupo placebo. La Figura 3B proporciona un gráfico del porcentaje de pacientes con una disminución de IAEC  $\geq 70$  con respecto al tiempo; \*p=0,015 con respecto a placebo y \*\*p=0,008 con respecto a placebo.

La **Figura 4** muestra la remisión y la respuesta clínica en pacientes con enfermedad de Crohn que reciben tratamiento con dosis variables múltiples. La Figura 4A proporciona gráficamente el porcentaje de pacientes con una disminución de IAEC  $\geq 100$  puntos en cuatro semanas (los valores P representan la comparación con el grupo placebo). La Figura 4B muestra el porcentaje de pacientes con una disminución de IAEC  $\geq 100$  con respecto al tiempo; \*p=0,002 con respecto a placebo.

La **Figura 5** proporciona los resultados que muestran los niveles medios de PCR en pacientes con enfermedad de Crohn que reciben tratamientos variables múltiples con respecto al placebo.

La **Figura 6** proporciona los resultados de la eficacia del régimen de dosis variables múltiples en el tratamiento de enfermedad de Crohn medido por la puntuación CEII en cuatro semanas (los valores P representan la comparación con el grupo placebo).

La **Figura 7** muestra el porcentaje de pacientes con psoriasis con respuesta  $\geq$  IGAP 50/75/90 en la semana 12 después de tratamiento con cada dosis variable múltiple de D2E7 y el placebo.

La **Figura 8** proporciona los resultados del IGAP (Índice de Gravedad y Área Psoriásica) porcentual media en un tratamiento de 12 semanas (cds = cada dos semanas; \* = p < 0,001 con respecto a placebo).

La **Figura 9** muestra un gráfico comparativo de la eficacia de la respuesta en la semana 12 y la semana 24 para pacientes con psoriasis y APs.

La **Figura 10** muestra un gráfico comparativo de la eficacia respuesta en la semana 12 y la semana 24 para pacientes con psoriasis y sin APs.

### 35 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

#### 1. Definiciones

[0048] Para comprender más fácilmente la presente descripción, incluida la presente invención, se definen primero algunos términos.

[0049] El término "TNF $\alpha$  humano" (abreviado en la presente memoria descriptiva como hTNF $\alpha$ , o simplemente hTNF), tal como se usa en la presente memoria descriptiva, pretende referirse a una citocina humana que existe como una forma secretada de 17 kD y una forma asociada de membrana de 26 kD, cuya forma biológicamente activa está compuesta por un recortador de moléculas de 17 kD no unidas covalentemente. La estructura de hTNF $\alpha$  se describe adicionalmente, por ejemplo, en Pennica, D., y col. (1984) Nature 312:724-729; Davis, J.M., y col. (1987) Biochemistry 26:1322-1326; y Jones, E.Y., y col. (1989) Nature 338:225-228. El término TNF $\alpha$  humano pretende incluir TNF $\alpha$  humano recombinante (rhTNF $\alpha$ ), que puede prepararse mediante procedimientos estándar de expresión recombinante o adquirirse comercialmente (R & D Systems, n° catálogo 210-TA, Minneapolis, MN). TNF $\alpha$  se refiere también como TNF.

[0050] El término "inhibidor de TNF $\alpha$ " incluye agentes que interfieren con la actividad de TNF $\alpha$ . Los ejemplos de inhibidores de TNF $\alpha$  incluyen etanercept (Enbrel<sup>®</sup>, Amgen), infliximab (Remicade<sup>®</sup>, Johnson and Johnson), anticuerpo monoclonal anti-TNF humano (D2E7/HUMIRA<sup>®</sup>, Abbott Laboratories), CDP 571 (Celltech) y CDP 870 (Celltech), así como otros compuestos que inhiben la actividad de TNF $\alpha$ , de manera que cuando se administran a un sujeto que sufre o tiene el riesgo de sufrir un trastorno en el que la actividad de TNF $\alpha$  es perjudicial, el trastorno se trata. El término incluye también cada uno de los anticuerpos anti-TNF $\alpha$  humanos y partes de anticuerpos descritos en la presente memoria descriptiva así como los descritos en las patentes de EE.UU. n° 6.090.382; 6.258.562; 6.509.015, y en los documentos US-2003/0.092.059 y US-2003/0.219.438.

**[0051]** El término "anticuerpo", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, pretende referirse a moléculas de inmunoglobulina formadas por cuatro cadenas de polipéptidos, dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por enlaces de disulfuro. Cada cadena pesada está formada por una región variable de cadena pesada (abreviado en la presente memoria descriptiva como HCVR o VH) y una región constante de cadena pesada. La región constante de cadena pesada está formada por tres dominios, CH1, CH2 y CH3. Cada cadena ligera está formada por una región variable de cadena ligera (abreviado en la presente memoria descriptiva como LCVR o VL) y una región constante de cadena ligera. La región constante de cadena ligera está formada por un dominio, CL. Las regiones VH, y VL pueden subdividirse además en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones de determinación de complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones de marco (FR). Cada VH y VL está compuesta por tres CDR y cuatro FR, dispuestas desde el extremo amino al extremo carboxi en el orden siguiente: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Los anticuerpos de la presente descripción se describen en más detalle en las patentes de EE.UU. nº 6.090.382; 6.258.562; y 6.509.015, y en los documentos US-2003/0.092.059 y US-2003/0.219.438.

**[0052]** El término "porción de unión a antígeno" de un anticuerpo (o simplemente "porción de anticuerpo"), tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a uno o más fragmentos de un anticuerpo que conservan la capacidad de unirse específicamente a un antígeno (por ejemplo, hTNF $\alpha$ ). Se ha demostrado que la función de unión a antígeno de un anticuerpo puede realizarse por fragmentos de un anticuerpo de longitud completa. Los ejemplos de fragmentos de unión comprendidos en el término "porción de unión a antígeno" de un anticuerpo incluyen (i) un fragmento de Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios VL, VH, CL y CH1; (ii) un fragmento de F(ab')<sub>2</sub>, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab unidos por un puente de disulfuro en la región bisagra; (iii) un fragmento de Fd que consiste en los dominios VH y CH1; (iv) un fragmento de Fv que consiste en los dominios VL y VH de un solo brazo de un anticuerpo, (v) un fragmento dAb (Ward y col. (1989) Nature 341:544-546), que consiste en un dominio VH; y (vi) una región de determinación de complementariedad (CDR) aislada. Además, aunque los dos dominios del fragmento de Fv, VL y VH, están codificados por genes separados, pueden unirse, usando procedimientos recombinantes, por un conector sintético que permite obtenerlos como una única cadena de proteínas en la que las regiones VL y VH se emparejan para formar moléculas monovalentes (conocido como Fv de cadena única (scFv); véase, por ejemplo, Bird y col. (1988) Science 242:423-426; y Huston y col. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883). Dichos anticuerpos monocatenarios también pretenden incluirse dentro del término "porción de unión a antígeno" de un anticuerpo. Otras formas de anticuerpos monocatenarios, tales como los diacuerpos, están también comprendidas. Los diacuerpos son anticuerpos biespecíficos bivalentes en los que los dominios VH y VL se expresan en una única cadena polipeptídica, aunque usando un conector que es demasiado corto para permitir el emparejamiento entre los dos dominios en la misma cadena, forzando así a los dominios a emparejarse con dominios complementarios de otra cadena y creando dos sitios de unión a antígenos (véase, por ejemplo, Holliger, P., y col. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448; Poljak, R.J., y col. (1994) Structure 2:1121-1123). Las partes de anticuerpos de la presente descripción se describen en más detalle en las patentes de EE.UU. nº 6.090.382, 6.258.562, 6.509.015, y en los documentos US-2003/0.092.059 y US-2003/0.219.438.

**[0053]** Los fragmentos de unión son producidos por técnicas de ADN recombinante, o por escisión enzimática o química de inmunoglobulinas intactas. Los fragmentos de unión incluyen Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fabc, Fv, cadenas únicas y anticuerpos monocatenarios. Además de inmunoglobulinas o anticuerpos "bienespecíficos" o "bifuncionales", se entiende que una inmunoglobulina o anticuerpo tiene cada uno de sus sitios de unión idénticos. Un "anticuerpo biespecífico" o "bifuncional" es un anticuerpo híbrido artificial que tiene dos pares diferentes de cadena pesada/ligera y dos sitios de unión diferentes. Los anticuerpos biespecíficos pueden producirse mediante diversos procedimientos que incluyen fusión de hibridomas o unión de fragmentos Fab'. Véase, por ejemplo, Songsivilai & Lachmann, Clin. Exp. Immunol. 79:315-321 (1990); Kostelny y col., J. Immunol. 148, 1547-1553 (1992).

**[0054]** Una "sustitución de aminoácidos conservadora", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, es aquella en la que el residuo de aminoácidos es sustituido por otro residuo de aminoácidos que tiene una cadena lateral similar. Las familias de residuos de aminoácidos que tienen cadenas laterales similares se han definido en la técnica, incluyendo cadenas laterales básicas (por ejemplo, lisina, arginina, histidina), cadenas laterales ácidas (por ejemplo, ácido aspártico, ácido glutámico), cadenas laterales polares no cargadas (por ejemplo, glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, tirosina, cisteína), cadenas laterales no polares (por ejemplo, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano), cadenas laterales ramificadas en beta (por ejemplo, treonina, valina, isoleucina) y cadenas laterales aromáticas (por ejemplo, tirosina, fenilalanina, triptófano, histidina).

**[0055]** El término "anticuerpo humano", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, pretende incluir



anticuerpos que tienen regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulinas de línea germinal humanas. Los anticuerpos humanos de la presente descripción pueden incluir residuos de aminoácidos no codificados por secuencias de inmunoglobulinas de línea germinal humanas (por ejemplo, mutaciones introducidas por mutagenia aleatoria o específica del sitio *in vitro* o por mutación somática *in vivo*), por ejemplo en las CDR y en particular CDR3. Sin embargo, el término "anticuerpo humano", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, no pretende incluir anticuerpos en los que las secuencias CDR derivadas de la línea germinal de otra especie de mamífero, tal como un ratón, se han injertado en secuencias de marco humanas.

**[0056]** El término "anticuerpo recombinante humano", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, pretende incluir todos los anticuerpos humanos que son preparados, expresados, creados o aislados por medios recombinantes, tales como anticuerpos expresados usando un vector de expresión recombinante transfectado en una célula hospedadora (descrito en detalle a continuación), anticuerpos aislados a partir de una biblioteca de anticuerpos humanos combinatorios recombinantes (descrito en detalle a continuación), anticuerpos aislados a partir de un animal (por ejemplo, un ratón) que es transgénico para genes de inmunoglobulinas humanos (véase, por ejemplo, Taylor, L.D. y col. (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287) o anticuerpos preparados, expresados, creados o aislados por cualquier otro medio que implica el corte y empalme de secuencias de genes de inmunoglobulina humana en otras secuencias de ADN. Dichos anticuerpos recombinantes humanos tienen regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulinas de línea germinal humanas. En algunos casos, sin embargo, dichos anticuerpos recombinantes humanos se someten a mutagenia *in vitro* (o, cuando se usa un animal transgénico para secuencias de Ig humana, mutagenia somática *in vivo*) y así las secuencias de aminoácidos de las regiones VH y VL de los anticuerpos recombinantes son secuencias que, aunque se obtienen de y están relacionadas con secuencias VH y VL de línea germinal humana, no pueden existir de forma natural en el repertorio de línea germinal de anticuerpos humanos *in vivo*.

**[0057]** Un "anticuerpo aislado", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, pretende referirse a un anticuerpo que está libre sustancialmente de otros anticuerpos que tienen diferentes especificidades antigénicas (por ejemplo, un anticuerpo aislado que se une específicamente a hTNF $\alpha$  está libre sustancialmente de anticuerpos que se unen específicamente a antígenos distintos de hTNF $\alpha$ ). Un anticuerpo aislado que se une específicamente a hTNF $\alpha$  puede, sin embargo, tener reactividad cruzada con otros antígenos, tales como moléculas de TNF $\alpha$  de otras especies (como se expone en más detalle a continuación). Por otra parte, un anticuerpo aislado puede estar sustancialmente libre de otro material celular y/o productos químicos.

**[0058]** Un "anticuerpo neutralizador", tal como se usa en la presente memoria descriptiva (o un "anticuerpo que neutraliza la actividad de hTNF $\alpha$ "), pretende referirse a un anticuerpo cuya unión a hTNF $\alpha$  produce la inhibición de la actividad biológica de hTNF $\alpha$ . Esta inhibición de la actividad biológica de hTNF $\alpha$  puede evaluarse midiendo uno o más indicadores de la actividad biológica de hTNF $\alpha$ , tales como la citotoxicidad inducida por hTNF $\alpha$  (*in vitro* o *in vivo*), la activación celular inducida por hTNF $\alpha$  y la unión de hTNF $\alpha$  a receptores hTNF $\alpha$ . Estos indicadores de la actividad biológica de hTNF $\alpha$  pueden evaluarse mediante uno o más ensayos estándar *in vitro* o *in vivo* conocidos en la técnica (véanse patentes de EE.UU. n° 6.090.382). Preferentemente, la capacidad de un anticuerpo de neutralizar la actividad de hTNF $\alpha$  se evalúa por inhibición de la citotoxicidad inducida por hTNF $\alpha$  de las células L929. Como un parámetro adicional o alternativo de la actividad de hTNF $\alpha$ , puede evaluarse la capacidad de un anticuerpo para inhibir la expresión inducida por hTNF $\alpha$  de ELAM-1 en HUVEC, como medida de la activación celular inducida por hTNF $\alpha$ .

**[0059]** El término "resonancia plasmónica de superficie", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un fenómeno óptico que permite el análisis de interacciones bioespecíficas en tiempo real por detección de alteraciones en las concentraciones de proteínas en una matriz de biosensores, usando por ejemplo el sistema BIAcore (Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Suecia, y Piscataway, NJ). Para descripciones adicionales véase el Ejemplo 1 de la patente de EE.UU. 6.258.562 y Jönsson y col. (1993) Ann. Biol. Clin. 51:19; Jönsson y col. (1991) Biotechniques 11:620-627; Johnson y col. (1995) J. Mol. Recognit. 8:125; y Johnson y col. (1991) Anal. Biochem, 198:268.

**[0060]** El término " $K_{off}$ ", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, pretende referirse a la constante de liberación para disociación de un anticuerpo del complejo anticuerpo/antígeno.

**[0061]** El término " $K_d$ ", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, pretende referirse a la constante de disociación de una interacción anticuerpo-antígeno determinada.

**[0062]** El término " $IC_{50}$ " tal como se usa en la presente memoria descriptiva, pretende referirse a la

concentración del inhibidor requerida para inhibir el criterio de valoración biológico de interés, por ejemplo, para neutralizar la actividad de citotoxicidad.

**[0063]** El término "molécula de ácido nucleico", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, pretende incluir moléculas de ADN y moléculas de ARN. Una molécula de ácido nucleico puede ser monocatenaria o bicatenaria, pero preferentemente es ADN bicatenario.

**[0064]** El término "molécula de ácido nucleico aislada", tal como se usa en la presente memoria descriptiva en referencia a ácidos nucleicos que codifican anticuerpos o partes de anticuerpos (por ejemplo, VH, VL, CDR3) que se unen a hTNF $\alpha$ , pretende referirse a una molécula de ácido nucleico en la que las secuencias de nucleótidos que codifican el anticuerpo o la porción de anticuerpo están libres de otras secuencias de nucleótidos que codifican anticuerpos o partes de anticuerpos que se unen a antígenos distintos de hTNF $\alpha$ , en las que esas otras secuencias pueden flanquear de forma natural el ácido nucleico en el ADN genómico humano. Así, por ejemplo, un ácido nucleico aislado de la presente descripción que codifica una región VH de un anticuerpo anti-hTNF $\alpha$  no contiene otras secuencias que codifiquen otras regiones VH que se unen a antígenos distintos a hTNF $\alpha$ .

**[0065]** El término "vector", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, pretende referirse a una molécula de ácido nucleico capaz de transportar otro ácido nucleico al que está unida. Un tipo de vector es un "plásmido", que se refiere a un bucle de ADN bicatenario circular en el que pueden ligarse segmentos de ADN adicionales. Otro tipo de vector es un vector vírico, en el que pueden ligarse segmentos de ADN adicionales en el genoma vírico. Algunos vectores son capaces de replicación autónoma en una célula hospedadora en la que se introducen (por ejemplo, vectores bacterianos que tienen un origen bacteriano de replicación y vectores de mamíferos episómicos). Otros vectores (por ejemplo, vectores de mamíferos no episómicos) pueden integrarse en el genoma de una célula hospedadora tras la introducción en la célula hospedadora, y de este modo se replican junto con el genoma del hospedador. Por otra parte, algunos vectores son capaces de dirigir la expresión de genes a los que están ligados operativamente. Dichos vectores se refieren en la presente memoria descriptiva como "vectores de expresión recombinantes" (o simplemente, "vectores de expresión"). En general, los vectores de expresión de utilidad en técnicas de ADN recombinante están a menudo en forma de plásmidos. En la presente memoria descriptiva, "plásmido" y "vector" pueden usarse indistintamente ya que el plásmido es la forma de vector usada más comúnmente. Sin embargo, la presente descripción pretende incluir otras formas de vectores de expresión, tales como vectores víricos (por ejemplo, retrovirus con defectos de replicación, adenovirus y virus adenoasociados), que cumplen funciones equivalentes.

**[0066]** El término "célula hospedadora recombinante" (o simplemente "célula hospedadora"), tal como se usa en la presente memoria descriptiva, pretende referirse a una célula en la que se ha introducido un vector de expresión recombinante. Debe entenderse que dichos términos pretenden referirse no sólo la célula objeto en particular sino a la progenie de dicha célula. Dado que pueden producirse algunas modificaciones en las generaciones sucesoras debido a mutación o a influencias ambientales, dicha progenie puede, de hecho, no ser idéntica a la célula progenitora, pese a lo cual se incluirá dentro del alcance del término "célula hospedadora" tal como se usa en la presente memoria descriptiva.

**[0067]** El término "dosis", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a una cantidad de inhibidor de TNF $\alpha$  que se administra a un sujeto.

**[0068]** El término "dosis variable múltiple" incluye diferentes dosis de un inhibidor de TNF $\alpha$  que se administran a un sujeto para el tratamiento terapéutico. "Régimen de dosis variables múltiples" o "terapia de dosis variables múltiples" describe un plan de tratamiento que se basa en la administración de diferentes cantidades de inhibidor de TNF $\alpha$  en distintos instantes de tiempo durante el curso del tratamiento. En un caso, la presente descripción describe un procedimiento de dosis variables múltiples de tratamiento que comprende una fase de inducción y una fase de tratamiento, en el que se administra un inhibidor de TNF $\alpha$  a una dosis más elevada durante la fase de inducción que en la fase de tratamiento.

**[0069]** El término "fase de inducción" o "fase de carga", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un periodo de tratamiento que comprende la administración de un inhibidor de TNF $\alpha$  a un sujeto con el fin de alcanzar un nivel umbral. Durante la fase de inducción, se administra al menos una dosis de inducción de inhibidor de TNF $\alpha$  a un sujeto que sufre un trastorno en el que TNF $\alpha$  es perjudicial.

**[0070]** El término "nivel umbral", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un nivel terapéuticamente eficaz de un inhibidor de TNF $\alpha$  en un sujeto. Un nivel umbral se consigue administrando al menos

una dosis de inducción durante la fase de inducción de tratamiento. Puede administrarse cualquier número de dosis de inducción para conseguir un nivel umbral de inhibidor de TNF $\alpha$ . Una vez alcanzado un nivel umbral, se inicia la fase de tratamiento.

5 **[0071]** El término "dosis de inducción" o "dosis de carga", usada indistintamente en la presente memoria descriptiva, se refiere a la primera dosis de inhibidor del TNF $\alpha$ , que es mayor en comparación que la dosis de mantenimiento o tratamiento. La dosis de inducción puede ser una única dosis o, alternativamente, un conjunto de dosis. La dosis de inducción se usa a menudo para llevar el fármaco al organismo en una cantidad en estado uniforme, y puede usarse para alcanzar rápidamente los niveles de fármaco de mantenimiento. Una dosis de  
10 inducción se sigue posteriormente mediante la administración de dosis menores de inhibidor de TNF $\alpha$ , es decir, la dosis de tratamiento. La dosis de inducción se administra durante la fase de inducción de la terapia. En un caso de la presente descripción, la dosis de inducción es al menos dos veces la cantidad dada de la dosis de tratamiento. En otro caso de la presente descripción, la dosis de inducción de D2E7 es de 160 mg. En otro caso, la dosis de inducción de D2E7 es de 80 mg.

15 **[0072]** El término "fase de tratamiento" o "fase de mantenimiento", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un periodo de tratamiento que comprende la administración de un inhibidor de TNF $\alpha$  a un sujeto con el fin de mantener un efecto terapéutico deseado. La fase de tratamiento sigue a la fase de inducción, y, por tanto, se inicia una vez que se alcanza un nivel umbral.

20 **[0073]** El término "dosis de tratamiento" o "dosis de mantenimiento" es la cantidad de inhibidor de TNF $\alpha$  tomada por un sujeto para mantener o continuar un efecto terapéutico deseado. Una dosis de tratamiento se administra después de la dosis de inducción. Una dosis de tratamiento puede ser una dosis única o, alternativamente, un conjunto de dosis. Una dosis de tratamiento se administra durante la fase de tratamiento de la  
25 terapia. Las dosis de tratamiento son menores que la dosis de inducción y pueden ser iguales entre sí cuando se administran en sucesión. En un caso, la presente descripción describe al menos una dosis de inducción de D2E7 de aproximadamente 160 mg, seguido por al menos una dosis de tratamiento de aproximadamente 80 mg. En otro caso, la presente descripción describe al menos una dosis de inducción de D2E7 de aproximadamente 80 mg, seguido por al menos una dosis de tratamiento de aproximadamente 40 mg. En otro caso más, la dosis de  
30 tratamiento se administra al menos dos semanas después de la dosis de inducción.

**[0074]** Un "régimen posológico" o "régimen de dosificación" incluye un régimen de tratamiento basado en un conjunto de dosis determinado. En un caso, la presente descripción describe un régimen posológico para el  
35 tratamiento de enfermedad de Crohn, en el que primero se administra D2E7 como una dosis de inducción y después se administra en dosis de tratamiento que son inferiores a la dosis de inducción.

**[0075]** El término "dosificación", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a la administración de una sustancia (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ ) para alcanzar un objetivo terapéutico (por  
40 ejemplo, el tratamiento de un trastorno asociado a TNF $\alpha$ ).

**[0076]** Los términos "régimen de dosificación bisemanal", "dosificación bisemanal" y "administración bisemanal", tal como se usan en la presente memoria descriptiva, se refieren al curso temporal de administración de una sustancia (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ ) a un sujeto para alcanzar un objetivo terapéutico (por ejemplo, el tratamiento de un trastorno asociado a TNF $\alpha$ ). El régimen de dosificación bisemanal no pretende incluir un  
45 régimen de dosificación cada semana. Preferentemente, la sustancia se administra cada 9-19 días, más preferentemente, cada 11-17 días, más preferentemente todavía, cada 13-15 días, y con la máxima preferencia, cada 14 días.

**[0077]** El término "combinación" como en la frase "un primer agente en combinación con un segundo agente"  
50 incluye la coadministración de un primer agente y un segundo agente, que por ejemplo puede disolverse o entremezclarse en el mismo soporte farmacéuticamente aceptable, o la administración de un primer agente, seguido por el segundo agente, o la administración del segundo agente, seguido por el primer agente. La presente descripción incluye, por tanto, procedimientos de tratamiento terapéutico combinado y composiciones farmacéuticas en combinación.

55 **[0078]** El término "concomitante" como en la frase "tratamiento terapéutico concomitante" incluye la administración de un agente en presencia de un segundo agente. Un procedimiento de tratamiento terapéutico concomitante incluye procedimientos en los que se coadministran agentes primero, segundo, tercero o adicionales. Un procedimiento de tratamiento terapéutico concomitante incluye también procedimientos en los que los agentes

primero o adicionales se administran en presencia de un segundo agente o adicionales, en el que los agentes segundo o adicionales, por ejemplo, pueden haber sido administrados previamente. Un procedimiento de tratamiento terapéutico concomitante puede ejecutarse por etapas por diferentes actores. Por ejemplo, un actor puede administrar a un sujeto un primer agente y un segundo actor puede administrar al sujeto un segundo agente, y las etapas de administración pueden ejecutarse al mismo tiempo, o casi al mismo tiempo, o en momentos alejados, siempre que el primer agente (y los agentes adicionales) se suministran después de la administración en presencia del segundo agente (y los agentes adicionales). El actor y el sujeto pueden ser la misma entidad (por ejemplo, un ser humano).

10 **[0079]** El término "terapia en combinación", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a la administración de dos o más sustancias terapéuticas, por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$  y otro fármaco, tal como un DMARD o AINE. El otro u otros fármacos pueden administrarse de forma concomitante con, antes de o después de la administración de un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ .

15 **[0080]** El término "dolencia mediada por TNF $\alpha$ " o "trastorno relacionado con TNF $\alpha$ " se refiere a un trastorno fisiológico local y/o sistémico en el que el TNF $\alpha$  es un mediador primario que lleva a la manifestación del trastorno.

**[0081]** El término "kit" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a un producto envasado que comprende componentes con los que se administra el anticuerpo de TNF $\alpha$  de la presente descripción para el tratamiento de un trastorno relacionado con TNF $\alpha$ . El kit comprende preferentemente una caja o envase que contiene los componentes del kit. La caja o envase se marca con una etiqueta o un protocolo de aprobación de la Food and Drug Administration. La caja o envase guarda componentes de la presente descripción que están contenidos preferentemente en vasos de plástico, polietileno, polipropileno, etileno o propileno. Los vasos pueden ser tubos o frascos con tapón. El kit puede incluir también instrucciones para administrar el anticuerpo de TNF $\alpha$  de la presente descripción. En un caso el kit de la presente descripción incluye la formulación que comprende el anticuerpo humano D2E7, tal como se describe en los documentos WO-2004/016.286 y US-2004/0.033.228.

**[0082]** En la presente memoria descriptiva se describen en más detalle diversos aspectos de la presente descripción, incluida la presente invención.

30

## II. Inhibidores de TNF $\alpha$ de la presente descripción

**[0083]** La presente descripción proporciona un procedimiento de dosis variables múltiples para el tratamiento de un trastorno relacionado con TNF $\alpha$  en el que la administración de un inhibidor de TNF $\alpha$  es beneficiosa. En un caso, estos procedimientos incluyen la administración de anticuerpos humanos aislados, o porciones de unión a antígenos de los mismos, que se unen a TNF $\alpha$  humano con alta afinidad y una baja constante de liberación, y tienen una alta capacidad neutralizadora. Preferentemente, los anticuerpos humanos de la presente descripción son anticuerpos anti-hTNF $\alpha$  humanos neutralizadores recombinantes. El anticuerpo neutralizador recombinante más preferido de la presente descripción se refiere en la presente memoria descriptiva como D2E7, también referido como HUMIRA<sup>®</sup> y adalimumab (la secuencia de aminoácidos de la región VL de D2E7 se muestra en SEQ ID NO: 1; la secuencia de aminoácidos de la región VH de D2E7 se muestra en SEQ ID NO: 2). Las propiedades de D2E7 (HUMIRA<sup>®</sup>) han sido descritas en Salfeld y col., patentes de EE.UU. n<sup>o</sup> 6.090.382, 6.258.562 y 6.509.015

**[0084]** Otros ejemplos de inhibidores de TNF $\alpha$  incluyen anticuerpos anti-hTNF $\alpha$  murinos quiméricos y humanizados que se han sometido a ensayos clínicos para el tratamiento de artritis reumatoide (véase, por ejemplo, Elliott, M.J., y col. (1994) Lancet 344:1125-1127; Elliot, M.J., y col. (1994) Lancet 344:1105-1110; Rankin, E.C., y col. (1995) Br. J. Rheumatol. 34:334-342).

**[0085]** En un caso, el procedimiento de dosis variables múltiples de la presente descripción incluye la administración de anticuerpos y partes de anticuerpos de anticuerpos y partes de anticuerpos relacionados con D2E7, y otros anticuerpos humanos y partes de anticuerpos con propiedades equivalentes a D2E7, tales como alta unión de afinidad a hTNF $\alpha$  con baja cinética de disociación y alta capacidad de neutralización. En un caso, la presente descripción proporciona tratamiento de dosis variables múltiples con un anticuerpo humano aislado, o una porción de unión a antígeno del mismo, que se disocia del TNF $\alpha$  humano con una  $K_d$  de  $1 \times 10^{-8}$  M o menos y una constante de liberación  $K_{off}$  de  $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  o menos, las dos determinadas por resonancia plasmónica de superficie, y neutraliza la citotoxicidad de TNF $\alpha$  humano en un ensayo L929 estándar *in vitro* con una  $IC_{50}$  de  $1 \times 10^{-7}$  M o menos. Más preferentemente, el anticuerpo humano aislado, o la porción de unión a antígeno del mismo, se disocia del TNF $\alpha$  humano con una  $K_{off}$  de  $5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$  o menos, o más preferentemente todavía, con una  $K_{off}$  de  $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$  o menos. Más preferentemente, el anticuerpo humano aislado, o la porción de unión a antígeno del mismo, neutraliza

la citotoxicidad del TNF $\alpha$  humano en un ensayo L929 estándar *in vitro* con una IC<sub>50</sub> de 1 x 10<sup>-8</sup> M o menos, más preferentemente todavía con una IC<sub>50</sub> de 1 x 10<sup>-9</sup> M o menos y todavía más preferentemente con una IC<sub>50</sub> de 1 x 10<sup>-10</sup> M o menos. En un caso preferido, el anticuerpo es un anticuerpo recombinante humano aislado, o una porción de unión a antígeno del mismo

5

**[0086]** En la técnica es bien conocido que los dominios CDR3 de cadenas ligeras y pesadas de anticuerpos desempeñan un papel importante en la especificidad/afinidad de unión de un anticuerpo para un antígeno. En consecuencia, en otro aspecto, la presente descripción se refiere a procedimientos de dosis múltiples variables para el tratamiento de un trastorno relacionado con TNF $\alpha$  en que la actividad de TNF $\alpha$  es perjudicial administrando anticuerpos humanos que tienen baja cinética de disociación para la asociación con hTNF $\alpha$  y que tienen dominios CDR3 de cadenas ligeras y pesadas que son estructuralmente idénticos o están relacionados con los de D2E7. La posición 9 de CDR3 VL de D2E7 puede estar ocupada por Ala o Thr sin afectar sustancialmente a la K<sub>off</sub>. En consecuencia, un motivo de consenso para el CDR3 VL de D2E7 comprende la secuencia de aminoácidos: Q-R-Y-N-R-A-P-Y-(T/A) (SEQ ID NO: 3). Además, la posición 12 de la CDR3 VH de D2E7 puede estar ocupada por Tyr o Asn, sin afectar sustancialmente a la K<sub>off</sub>. En consecuencia, un motivo de consenso para la CDR3 VH de D2E7 comprende la secuencia de aminoácidos: V-S-Y-L-S-T-A-S-S-L-D-(Y/N) (SEQ ID NO: 4). Por otra parte, como se muestra en el Ejemplo 2 de la patente de EE.UU. n° 6.090.382, el dominio CDR3 de las cadenas pesada y ligera de D2E7 es apto para la sustitución con un único residuo de alanina (en la posición 1, 4, 5, 7 u 8 en la CDR3 VL o en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9,10 u 11 en la CDR3 VH) sin afectar sustancialmente a la K<sub>off</sub>. Además, el experto en la materia observará que, dada la aptitud de los dominios CDR3 VL y VH de D2E7 para sustituciones por alanina, puede ser posible la sustitución de otros aminoácidos los dominios CDR3 conservando la baja constante de liberación del anticuerpo, en particular sustituciones con aminoácidos conservadores. Preferentemente, se realiza no más de una a cinco sustituciones de aminoácidos conservadores en los dominios CDR3 VL y/o VH de D2E7. Más preferentemente, se realiza no más de una a tres sustituciones de aminoácidos conservadores en los dominios CDR3 VL y/o VH de D2E7. Además, las sustituciones de aminoácidos conservadores no deben realizarse en posiciones de aminoácido críticas para la unión a hTNF $\alpha$ . Las posiciones 2 y 5 de CDR3 VL de D2E7 y las posiciones 1 y 7 de CDR3 VH de D2E7 parecen fundamentales para la interacción con hTNF $\alpha$  y así, las sustituciones de aminoácidos conservadores no se realizan preferentemente en estas posiciones (aunque es aceptable una sustitución de alanina en la posición 5 de CDR3 VL de D2E7, tal como se describe anteriormente)

30 (véase patentes de EE.UU. n° 6.090.382).

**[0087]** En consecuencia, en otro caso, la presente descripción proporciona procedimientos de dosis variables múltiples para el tratamiento de un trastorno relacionado con TNF $\alpha$  mediante la administración de un anticuerpo humano aislado, o una porción de unión a antígeno del mismo. El anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo contiene preferentemente las siguientes características:

- a) se disocia de TNF $\alpha$  humano con una constante de liberación K<sub>off</sub> de 1 x 10<sup>-3</sup> s<sup>-1</sup> o menos, según se determina por resonancia plasmónica de superficie;
- b) tiene un dominio CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, o modificada a partir de SEQ ID NO: 3 por una sola sustitución de alanina en la posición 1, 4, 5, 7 u 8 o por de una a cinco sustituciones de aminoácidos conservadores en las posiciones 1, 3, 4, 6, 7, 8 y/o 9;
- c) tiene un dominio CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, o modificada a partir de SEQ ID NO: 4 por una sola sustitución de alanina en la posición 2, 3,4, 5,6, 8, 9,10 u 11 o por de una a cinco sustituciones de aminoácidos conservadores en las posiciones 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11 y/o 12.

45

**[0088]** Más preferentemente, el anticuerpo, o la porción de unión a antígeno del mismo, se disocia de TNF $\alpha$  humano con una K<sub>off</sub> de 5 x 10<sup>-4</sup> s<sup>-1</sup> o menos. Más preferentemente todavía, el anticuerpo, o la porción de unión a antígeno del mismo, se disocia de TNF $\alpha$  humano con una K<sub>off</sub> de 1 x 10<sup>-4</sup> s<sup>-1</sup> o menos.

**[0089]** En otro caso más, la presente descripción proporciona procedimientos de dosis variables múltiples de tratamiento de un trastorno relacionado con TNF $\alpha$  mediante la administración de un anticuerpo humano aislado, o una porción de unión a antígeno del mismo. El anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo contiene preferentemente una región variable de cadena ligera (LCVR) que tiene un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, o modificada a partir de SEQ ID NO: 3 por una sola sustitución de alanina en la posición 1, 4, 5, 7 u 8, y con una región variable de cadena pesada (HCVR) que tiene un dominio CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, o modificada a partir de SEQ ID NO: 4 por una sola sustitución de alanina en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 u 11. Preferentemente, la LCVR tiene además un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5 (es decir, la CDR2 VL de D2E7) y la HCVR tiene además un dominio CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6 (es decir, la

55

CDR2 VH de D2E7). Más preferentemente todavía, la LCVR tiene además un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 (es decir, la CDR1 VL de D2E7) y la HCVR tiene un dominio CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 (es decir, la CDR1 VH de D2E7). Las regiones de marco para VL son preferentemente de la familia de línea germinal humana V<sub>H</sub>L, más preferentemente del gen Vk de línea germinal humana A20 y con la máxima preferencia de las secuencias de marco VL de D2E7 mostradas en las Figuras 1A y 1B de la patente de EE.UU. n.º 6.090.382. Las regiones de marco para VH son preferentemente son de la familia de línea germinal humana VH3, más preferentemente del gen VH de línea germinal humana DP-31 y con la máxima preferencia de las secuencias de marco VH de D2E7 mostradas en las Figuras 2A y 2B de la patente de EE.UU. n.º 6.090.382.

10

**[0090]** En consecuencia, en otro caso, la presente descripción proporciona procedimientos de dosis variables múltiples para el tratamiento de un trastorno relacionado con TNF $\alpha$  mediante la administración de un anticuerpo humano aislado, o una porción de unión a antígeno del mismo. El anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo contiene preferentemente una región variable de cadena ligera (LCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 (es decir, la VL de D2E7) y una región variable de cadena pesada (HCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 (es decir, la VH de D2E7). En algunos casos, el anticuerpo comprende una región constante de cadena pesada, tal como una región constante de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgE, IgM o IgD. Preferentemente, la región constante de cadena pesada es una región constante de cadena pesada de IgG1 o una región constante de cadena pesada de IgG4. Además, el anticuerpo puede comprender una región constante de cadena ligera, ya sea una región constante de cadena ligera kappa o una región constante de cadena ligera lambda. Preferentemente, el anticuerpo comprende una región constante de cadena ligera kappa. Alternativamente, la porción de anticuerpo puede ser, por ejemplo, un fragmento de Fab o un fragmento de Fv monocatenaria.

25 **[0091]**

En otros casos más, la presente descripción proporciona procedimientos de dosis variables múltiples de tratamiento de un trastorno relacionado con TNF $\alpha$  en el que es beneficiosa la administración de un anticuerpo anti-TNF $\alpha$  de un anticuerpo humano aislado, o porciones de unión a antígeno. El anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo contiene preferentemente dominios CDR3 VL y VH relacionados con D2E7, por ejemplo, anticuerpos, o porciones de unión a antígeno de los mismos, con una región variable de cadena ligera (LCVR) que tiene un dominio CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25 y SEQ ID NO: 26 o con una región variable de cadena pesada (HCVR) que tiene un dominio CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34 y SEQ ID NO: 35.

40 **[0092]**

En otro caso, el inhibidor de TNF $\alpha$  de la presente descripción es etanercept (descrito en los documentos WO-91/03.553 y WO-09/406.476), infliximab (descrito en la patente de EE.UU. n.º 5.656.272), CDP571 (un anticuerpo IgG4 monoclonal humanizado de anti-TNF-alfa), CDP 870 (un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado de anti-TNF-alfa), D2E7 (un AMc anti-TNF humano), receptor de TNF soluble de Tipo I o un receptor de TNF soluble pegilado de Tipo I (PEG TNF-R1).

45 **[0093]**

El anticuerpo de TNF $\alpha$  de la presente descripción puede modificarse. En algunos casos, el anticuerpo de TNF $\alpha$  o el fragmento de unión a antígeno del mismo, se modifica químicamente para proporcionar un efecto deseado. Por ejemplo, la pegilación de anticuerpos y fragmentos de anticuerpo de la presente descripción puede realizarse mediante cualquiera de las reacciones de pegilación conocidas en la técnica, tal como se describe, por ejemplo, en las referencias siguientes: Focus on Growth Factors 3:4-10 (1992); documentos EP-0.154.316; y EP-0.401.384.

50

**[0094]** Preferentemente, la pegilación se realiza por medio de una reacción de acilación o una reacción de alquilación con una molécula de polietilenglicol reactiva (o un polímero soluble en agua reactivo análogo). Un polímero soluble en agua preferido para pegilación de los anticuerpos y fragmentos de anticuerpos de la presente descripción es polietilenglicol (PEG). Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, "polietilenglicol" pretende comprender cualquiera de las formas de PEG que se han usado para derivar otras proteínas, tales como mono(C1-C10)alcoxi- o ariloxi-polietilenglicol.

**[0095]**

Los procedimientos para preparar anticuerpos y fragmentos de anticuerpos pegilados de la presente descripción comprenderán en general las etapas de (a) reacción del anticuerpo o fragmento de anticuerpo con

polietilenglicol, tal como un éster reactivo o un derivado de aldehído de PEG, en condiciones en las que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo se une a uno o más grupos PEG, y (b) obtención de los productos de reacción. Para el experto en la materia será evidente la selección de condiciones de reacción óptimas o reacciones de acilación basadas en parámetros conocidos y en el resultado deseado.

5

**[0096]** Los anticuerpos pegilados y fragmentos de anticuerpos pueden usarse en general para tratar los trastornos relacionados con TNF $\alpha$  de la presente descripción por administración de los anticuerpos TNF $\alpha$  y fragmentos de anticuerpos descritos en la presente memoria descriptiva. En general los anticuerpos pegilados y fragmentos de anticuerpos han aumentado la semivida, en comparación con los anticuerpos no pegilados y

10

**[0097]** En otro caso más de la presente descripción, los anticuerpos TNF $\alpha$  o fragmentos de los mismos pueden alterarse de manera que la región constante del anticuerpo se modifica para reducir al menos una función de efector biológico mediado por la región constante con respecto a un anticuerpo no modificado. Para modificar un anticuerpo de la presente descripción de manera que muestre una unión reducida al receptor Fc, el segmento de región constante de inmunoglobulina del anticuerpo puede mutarse en regiones concretas necesarias para las interacciones del receptor Fc (FcR) (véase, por ejemplo, Canfield, S.M. y S.L. Morrison (1991) J. Exp. Med. 173:1483-1491; y Lund, J. y col. (1991) J. of Immunol. 147:2657-2662). La reducción en la capacidad de unión a FcR del anticuerpo puede reducir también otras funciones de efector que dependen de interacciones FcR, tales como opsonización y fagocitosis y citotoxicidad celular dependiente del antígeno.

15

20

**[0098]** Un anticuerpo o porción de anticuerpo de la presente descripción puede derivarse o enlazarse con otra molécula funcional (por ejemplo, otro péptido o proteína). En consecuencia, los anticuerpos y partes de anticuerpos de la presente descripción pretenden incluir formas derivadas y modificadas de otro modo de los anticuerpos anti-hTNF $\alpha$  humanos descritos en la presente memoria descriptiva, lo que incluye moléculas de inmunoadhesión. Por ejemplo, un anticuerpo o porción de anticuerpo de la presente descripción puede enlazarse funcionalmente (por acoplamiento químico, fusión genética, asociación no covalente u otros) a una o más de otras entidades moleculares, tales como otro anticuerpo (por ejemplo, un anticuerpo biespecífico o un diacuerpo), un agente detectable, un agente citotóxico, un agente farmacéutico y/o una proteína o péptido que puede mediar y asociar el anticuerpo o porción de anticuerpo con otra molécula (tal como una región central de estreptavidina o una marca de polihistidina).

25

30

**[0099]** Un tipo de anticuerpo derivado se produce por reticulación de dos o más anticuerpos (del mismo tipo o de tipos diferentes, por ejemplo, para crear anticuerpos biespecíficos). Los agentes de reticulación adecuados incluyen aquellos que son heterobifuncionales, que tienen dos grupos reactivos distintos separados por un separador apropiado (por ejemplo, éster de m-maleimidobenzoil-N-hidroxisuccinimida) u homobifuncional (por ejemplo, suberato de disuccinimidilo). Dichos conectores están disponibles en Pierce Chemical Company, Rockford, IL.

35

40

**[0100]** Los agentes detectables útiles con los que puede derivarse un anticuerpo o porción de anticuerpo de la presente descripción incluyen compuestos fluorescentes. Los agentes detectables fluorescentes de ejemplo incluyen fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, cloruro de 5-dimetilamina-1-naftalenosulfonilo, ficoeritrina y similares. Un anticuerpo puede derivarse también con enzimas detectables, tales como fosfatasa alcalina, peroxidasa de rábano picante, glucosa-oxidasa y similares. Cuando un anticuerpo se deriva con una enzima detectable, se detecta por adición de reactivos adicionales que la enzima usa para producir un producto de reacción detectable. Por ejemplo, cuando el agente detectable peroxidasa de rábano picante está presente, la adición de peróxido de hidrógeno y diaminobencidina conduce a un producto de reacción coloreado, que es detectable. Un anticuerpo también puede derivarse con biotina, y detectarse a través de la medida indirecta de unión a avidina o estreptavidina.

45

50

**[0101]** Un anticuerpo, o porción de anticuerpo, de la presente descripción puede prepararse por expresión recombinante de genes de cadena ligera y pesada de inmunoglobulina en una célula hospedadora. Para expresar un anticuerpo de forma recombinante, se transfecta una célula hospedadora con uno o más vectores de expresión recombinantes que llevan fragmentos de ADN que codifican las cadenas ligeras y pesadas de inmunoglobulina del anticuerpo de manera que las cadenas ligeras y pesadas se expresan en la célula hospedadora y, preferentemente, se secretan en el medio en el que se cultivan las células hospedadoras, medio a partir del cual pueden recuperarse los anticuerpos. Se usan metodologías de ADN recombinante estándar para obtener genes de cadena pesada y ligera de anticuerpos, se incorporan estos genes en vectores de expresión recombinantes y se introducen los

55

vectores en células hospedadoras, tales como las descritas en Sambrook, Fritsch y Maniatis (eds.), *Molecular Cloning; A Laboratory Manual*, segunda edición, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989), Ausubel, F.M. y col. (eds.) *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates (1989) y en la patente de EE.UU. n° 4.816.397 para Boss y col.

5

**[0102]** Para expresar un anticuerpo de D2E7 o relacionado con D2E7, primero se obtienen fragmentos de ADN que codifican las regiones variables de cadena ligera y pesada. Estos ADN pueden obtenerse por amplificación y modificación de secuencias variables de cadena ligera y pesada de línea germinal usando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Las secuencias de ADN de línea germinal para genes de región variable de cadena pesada y ligera son conocidas en la técnica (véase, por ejemplo, la base de datos de secuencias de línea germinal humanas "Vbase"; véase también Kabat, E.A., y col. (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, quinta edición, U.S. Department of Health and Human Services, NIH publicación n° 91-3242; Tomlinson, I.M., y col. (1992) "The Repertoire of Human Germ-line VH Sequences Reveals about Fifty Groups of VH Segments with Different Hypervariable Loops" *J. Mol. Biol.* 227:776-798; y Cox, J.P.L. y col. (1994) "A Directory of Human Germ-line V78 Segments Reveals a Strong Bias in their Usage" *Eur. J. Immunol.* 24:827-836.

**[0103]** Para obtener un fragmento de ADN que codifica la región variable de cadena pesada de un anticuerpo de D2E7, o relacionado con D2E7, se amplifica un miembro de la familia  $V_{H3}$  de genes VH de línea germinal humana por PCR estándar. Con la máxima preferencia, se amplifica la secuencia de línea germinal VH DP-31. Para obtener un fragmento de ADN que codifica la región variable de cadena ligera de un anticuerpo de D2E7, o relacionado con D2E7, se amplifica un miembro de la familia  $V_{H1}$  de genes VL de línea germinal humana por PCR estándar. Con la máxima preferencia, se amplifica la secuencia de línea germinal VL A20. Los cebadores de PCR adecuados para su uso en la amplificación de las secuencias VH de línea germinal de DP-31 y VL de línea germinal de A20 pueden diseñarse basándose en las secuencias de nucleótidos desveladas en las referencias citadas más arriba, usando procedimientos estándar.

**[0104]** Una vez que se obtienen los fragmentos VH y VL de línea germinal, estas secuencias pueden mutarse para codificar las secuencias de aminoácidos de D2E7 o relacionadas con D2E7 desveladas en la presente memoria descriptiva. Las secuencias de aminoácidos codificadas por las secuencias de ADN VH y VL de línea germinal se comparan primero con las secuencias de aminoácidos VH y VL de D2E7 y relacionadas con D2E7 para identificar residuos de aminoácidos en la secuencia de D2E7 o relacionada con D2E7 que difieren de la línea germinal. A continuación, se mutan los nucleótidos apropiados de las secuencias de ADN de línea germinal de manera que la secuencia de línea germinal mutada codifica la secuencia de aminoácidos de D2E7 o relacionada con D2E7, usando el código genético para determinar los cambios de nucleótidos que deberían realizarse. La mutagenia de las secuencias de línea germinal se realiza por procedimientos estándar, tales como mutagenia mediada por PCR (en la que los nucleótidos mutados se incorporan en los cebadores de PCR de manera que el producto de PCR contiene las mutaciones) o mutagenia dirigida al sitio.

**[0105]** Una vez que se obtienen los fragmentos de ADN que codifican segmentos VH y VL de D2E7 o relacionados con D2E7 (por amplificación y mutagenia de genes VH y VL de línea germinal, tal como se describe anteriormente), estos fragmentos de ADN pueden manipularse adicionalmente mediante técnicas estándar de ADN recombinante, por ejemplo para convertir los genes de regiones variables en genes de cadena de anticuerpos de longitud completa, en genes de fragmentos Fab o en un gen scFv. En estas manipulaciones, un fragmento de ADN que codifica VL o VH está enlazado operativamente con otro fragmento de ADN que codifica otra proteína, tal como una región constante de anticuerpo o un conector flexible. El término "ligado operativamente", tal como se usa en este contexto, pretende significar que los dos fragmentos de ADN están unidos de manera que las secuencias de aminoácidos codificadas por los dos fragmentos de ADN permanecen en el marco.

**[0106]** El ADN aislado que codifica la región VH puede convertirse en un gen de cadena pesada de longitud completa por unión operativa del ADN que codifica VH con otra molécula de ADN que codifica regiones constantes de cadena pesada (CH1, CH2 y CH3). Las secuencias de genes de región constante de cadena pesada humanos son conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Kabat, E.A., y col. (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, quinta edición, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publicación n° 91-3242) y fragmentos de ADN que comprenden estas regiones pueden obtenerse por amplificación PCR estándar. La región constante de cadena pesada puede ser una región constante de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgE, IgM o IgD, aunque con la máxima preferencia es una región constante de IgG1 o IgG4. Para un gen de cadena pesada de fragmento de Fab, el ADN que codifica VH puede estar ligado operativamente con otra molécula de ADN que codifica sólo la región constante CH1 de cadena pesada.



- [0107]** El ADN aislado que codifica la región VL puede convertirse en un gen de cadena ligera de longitud completa (así como un gen de cadena ligera Fab) por unión operativa con el ADN que codifica VL con otra molécula de ADN que codifica la región constante de cadena ligera, CL. Las secuencias de genes de región constante de cadena ligera humanos son conocidas en la técnica (véase, por ejemplo, Kabat, E.A., y col. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, quinta edición, U.S. Department of Health and Human Services, NIH n° 5 publicación 91-3242) y los fragmentos de ADN que comprenden estas regiones pueden obtenerse por amplificación PCR estándar. La región constante de cadena ligera puede ser una región constante kappa o lambda, aunque con la máxima preferencia es una región constante kappa.
- 10 **[0108]** Para crear un gen scFv, los fragmentos de ADN que codifican VH y VL están ligados operativamente con otro fragmento que codifica un conector flexible, por ejemplo, que codifica la secuencia de aminoácidos (Gly<sub>4</sub>-Ser)<sub>3</sub>, de manera que las secuencias VH y VL pueden expresarse como una proteína monocatenaria contigua, con las regiones VL y VH unidas por el conector flexible (véase, por ejemplo, Bird y col. (1988) Science 242:423-426; Huston y col. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; McCafferty y col., Nature (1990) 348:552-554).
- 15 **[0109]** Para expresar los anticuerpos, o partes de anticuerpos de la presente descripción, se insertan ADN que codifican cadenas ligeras y pesadas de longitud parcial o completa, obtenidas tal como se describe anteriormente, en vectores de expresión de manera que los genes están ligados operativamente con secuencias de control de transcripción y traducción. En este contexto, el término "ligado operativamente" pretende significar que un gen de anticuerpo está ligado en un vector de manera que las secuencias de control de transcripción y traducción en el vector sirven para su función pretendida de regular la transcripción y traducción del gen de anticuerpo. El vector de expresión y las secuencias de control de expresión se eligen de manera que sean compatibles con la célula hospedadora de expresión usada. El gen de cadena ligera de anticuerpo y el gen de cadena pesada de anticuerpo pueden insertarse en vectores separados o, más normalmente, los dos genes se insertan en el mismo vector de expresión. Los genes de anticuerpos se insertan en el vector de expresión por procedimientos estándar (por ejemplo, ligación de sitios de restricción complementarios en los fragmentos de genes de anticuerpos y el vector, o ligación de extremo romo si no existen sitios de restricción). Antes de la inserción de las secuencias de cadena pesada o ligera de D2E7 o relacionada con D2E7, el vector de expresión puede llevar las secuencias de región constante de anticuerpos. Por ejemplo, una estrategia para convertir las secuencias VH y VL de D2E7 o relacionadas con D2E7 en genes de anticuerpos de longitud completa consiste en insertarlos en vectores de expresión que ya codifican regiones constantes de cadena pesada y constantes de cadena ligera, respectivamente, de manera que el segmento VH esté ligado operativamente con el o los segmentos CH en el vector y el segmento VL esté ligado operativamente con el segmento CL en el vector. Además o alternativamente, el vector de expresión recombinante puede codificar un péptido de señal que facilita la secreción de la cadena de anticuerpos desde una célula hospedadora. El gen de la cadena de anticuerpos puede clonarse en el vector de manera que el péptido de señal esté ligado en marco con el extremo amino del gen de la cadena de anticuerpos. El péptido de señal puede ser un péptido de señal de inmunoglobulina o un péptido de señal heterólogo (es decir, un péptido de señal de una proteína no de inmunoglobulina).
- 20 **[0110]** Además de los genes de cadena de anticuerpos, los vectores de expresión recombinantes de la presente descripción llevan secuencias reguladoras que controlan la expresión de los gen de cadena de anticuerpos en una célula hospedadora. El término "secuencia reguladora" pretende incluir promotores, potenciadores y otros elementos de control de expresión (por ejemplo, señales de poliadenilación) que controlan la transcripción o traducción de los genes de cadena de anticuerpos. Dichas secuencias reguladoras se describen, por ejemplo, en Goettel; Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, CA (1990). Los expertos en la materia observarán que el diseño del vector de expresión, incluyendo la selección de secuencias reguladoras puede depender de factores como la elección de la célula hospedadora que será transformada, el nivel de expresión de proteína deseado, etc.. Las secuencias reguladoras preferidas para la expresión de células hospedadoras de mamíferos incluyen elementos víricos que dirigen altos niveles de expresión de proteínas en células de mamíferos, tales como promotores y/o potenciadores derivados de citomegalovirus (CMV) (tal como el promotor/potenciador de CMV), virus 40 de simios (SV40) (tal como el promotor/potenciador de SV40), adenovirus (por ejemplo, el promotor tardío mayor de adenovirus (AdMLP)) y el polioma. Para una descripción más completa de elementos reguladores víricos, y secuencias de los mismos, véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. n° 5.168.062 para Stinski, la patente de EE.UU. n° 4.510.245 para Bell y col. y la patente de EE.UU. n° 4.968.615 para Schaffner y col.
- 25 **[0111]** Además de los genes de cadena de anticuerpos y las secuencias reguladoras, los vectores de expresión recombinantes de la presente descripción pueden llevar secuencias adicionales, tales como secuencias que regulan la replicación del vector en células hospedadoras (por ejemplo, orígenes de replicación) y genes

marcadores seleccionables. El gen marcador seleccionable facilita la selección de células hospedadoras en las que se ha introducido el vector (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº. 4.399.216, 4.634.665 y 5.179.017, todas para Axel y col.). Por ejemplo, normalmente el gen marcador seleccionable confiere resistencia a los fármacos, tales como G418, higromicina o metotrexato, en una célula hospedadora en la que se ha introducido el vector. Los genes marcadores seleccionables preferidos incluyen el gen de dihidrofolato reductasa (DHFR) (para su uso en células hospedadoras dhfr con selección/amplificación de metotrexato) y el gen *neo* (para selección de G418).

**[0112]** Para la expresión de las cadenas ligeras y pesadas, el o los vectores de expresión que codifican las cadenas pesadas y ligeras se someten a transfección en una célula hospedadora por técnicas estándar. Las diversas formas del término "transfección" pretenden comprender una amplia variedad de técnicas usadas comúnmente para la introducción de ADN exógeno en una célula hospedadora procariótica o eucariótica, por ejemplo, electroporación, precipitación de fosfato de calcio, transfección de DEAE-dextrano y similares. Aunque teóricamente es posible expresar los anticuerpos de la presente descripción en células hospedadoras procarióticas o eucarióticas, la expresión de anticuerpos en células eucarióticas, y con la máxima preferencia células hospedadoras de mamíferos, es la más preferida dado que es más probable que dichas células eucarióticas, y en particular células de mamíferos, se ensamblen con respecto a las células procarióticas y secreten un anticuerpo plegado adecuadamente e inmunológicamente activo. Se ha referido que la expresión procariótica de genes de anticuerpos es ineficaz para la producción de altos rendimientos de anticuerpo activos (Boss, M.A. y Wood, C. R. (1985) *Immunology Today* 6:12-13).

**[0113]** Las células hospedadoras de mamíferos preferidas para la expresión de los anticuerpos recombinantes de la presente descripción incluyen células de ovario de hámster chino (CHO) (incluyendo células CHO dhfr, descritas en Urlaub y Chasin (1980) *Proc. Natl Acad Sci. USA* 77:4216-4220, usadas con un marcador seleccionable DHFR, por ejemplo, tal como se describe en R.J. Kaufman y P.A. Sharp (1982) *Mol. Biol.* 159:601-621), células de mieloma de NS0, células COS y células SP2. Cuando se introducen vectores de expresión recombinantes que codifican genes de anticuerpos en células hospedadoras de mamíferos, los anticuerpos se producen por cultivo de las células hospedadoras durante un periodo de tiempo suficiente para permitir la expresión del anticuerpo en las células hospedadoras o, más preferentemente, la secreción del anticuerpo en el medio de cultivo en el que se cultivan las células hospedadoras. Los anticuerpos pueden recuperarse del medio de cultivo usando procedimientos estándar de purificación de proteínas.

**[0114]** Las células hospedadoras pueden usarse también para producir porciones de anticuerpos intactos, tales como fragmentos Fab o moléculas scFv. Debe entenderse que las variaciones en el procedimiento anterior están dentro del alcance de la presente descripción. Por ejemplo, puede ser deseable la transfección de una célula hospedadora con ADN que codifica la cadena ligera o la cadena pesada (pero no ambas) de un anticuerpo de la presente descripción. También puede usarse tecnología de ADN recombinante para eliminar parte o la totalidad del ADN que codifica una o las dos cadenas ligeras y pesadas que no es necesario para la unión a hTNF $\alpha$ . Las moléculas expresadas a partir de estas moléculas de ADN truncadas están comprendidas también en los anticuerpos de la presente descripción. Además, pueden producirse anticuerpos bifuncionales en los que una cadena pesada y una cadena ligera son un anticuerpo de la presente descripción y la otra cadena pesada y otra cadena ligera son específicas para un antígeno distinto de hTNF $\alpha$  por reticulación de un anticuerpo de la presente descripción con un segundo anticuerpo por procedimientos estándar de reticulación química.

**[0115]** En un sistema preferido para expresión recombinante de un anticuerpo, o porción de unión a antígeno del mismo, de la presente descripción, se introduce un vector de expresión recombinante que codifica la cadena pesada del anticuerpo y la cadena ligera del anticuerpo en células dhfr-CHO por transfección mediada por fosfato de calcio. En el vector de expresión recombinante, los genes de cadena pesada y ligera de anticuerpos están ligados operativamente cada uno a elementos reguladores de potenciador de CMV/promotor de AdMLP para activar altos niveles de transcripción de los genes. El vector de expresión recombinante también lleva un gen DHFR, que permite la selección de células CHO que se han sometido a transfección con el vector usando selección/amplificación de metotrexato. Las células hospedadoras transformantes seleccionadas se cultivan para permitir la expresión de las cadenas pesadas y ligeras de anticuerpos y el anticuerpo intacto se recupera del medio de cultivo. Se usan técnicas estándar de biología molecular para preparar el vector de expresión recombinante, transfectar las células hospedadoras, seleccionar transformantes, cultivar las células hospedadoras y recuperar el anticuerpo del medio de cultivo.

**[0116]** Los anticuerpos humanos recombinantes de la presente descripción además de D2E7 o una porción de unión a antígeno del mismo, o los anticuerpos relacionados con D2E7 desvelados en la presente memoria descriptiva pueden aislarse mediante detección selectiva de una biblioteca de anticuerpos combinatoria

recombinante, preferentemente una biblioteca de presentación de fagos scFv, preparada usando ADN VL y VH humanos preparados a partir de ARNm obtenido de linfocitos humanos. Las metodologías para la preparación y detección selectiva de dichas bibliotecas son conocidas en la técnica. Además de kits disponibles comercialmente para generar bibliotecas de presentación de fagos (por ejemplo, el catálogo *Recombinant Phage Antibody System* de Pharmacia, nº catálogo 27-9400-01; y el kit de presentación de fagos *SurfZAP™* de Stratagene, nº catálogo 240612), pueden encontrarse ejemplos de procedimientos y reactivos aptos en particular para su uso en la generación y detección selectiva de bibliotecas de presentación de anticuerpos, por ejemplo, en Ladner y col. La patente de EE.UU. nº 5.223.409; Kang y col. PCT nº publicación WO-92/18.619; Dower y col. PCT nº publicación WO-91/17.271; Winter y col. PCT nº publicación WO-92/20.791; Markland y col. PCT nº publicación WO-92/15.679; Breitling y col. PCT nº publicación WO-93/01.288; McCafferty y col. PCT nº publicación WO-92/01.047; Garrard y col. PCT nº publicación WO-92/09.690; Fuchs y col. (1991) *Biotechnology* 9:1370-1372; Hay y col. (1992) *Hum Antibod Hybridomas* 3:81-85; Huse y col. (1989) *Science* 246:1275-1281; McCafferty y col., *Nature* (1990) 348:552-554; Griffiths y col. (1993) *EMBO J* 12:725-734; Hawkins y col. (1992) *J Mol Biol* 226:889-896; Clackson y col. (1991) *Nature* 352:624-628; Gram y col. (1992) *PNAS* 89:3576-3580; Garrard y col. (1991) *Bio/Technology* 9:1373-1377; Hoogenboom y col. (1991) *Nuc Acid Res* 19:4133-4137; y Barbas y col. (1991) *PNAS* 88:7978-7982.

**[0117]** En un caso preferido, para aislar anticuerpos humanos con alta afinidad y baja constante de liberación para hTNF $\alpha$ , se usa primero un anticuerpo anti-hTNF $\alpha$  murino que tiene alta afinidad y una baja constante de liberación para hTNF $\alpha$  (por ejemplo, MAK 195, el híbrido para el cual el número de depósito es ECACC 87 050801) para seleccionar secuencias de cadenas pesadas y ligeras humanas que tienen similar actividad de unión hacia hTNF $\alpha$ , usando los procedimientos de impresión de epítomos descritos en Hoogenboom y col., PCT nº publicación WO-93/06.213. Las bibliotecas de anticuerpos usadas en este procedimiento son preferentemente bibliotecas de scFv preparadas y sometidas a detección selectiva tal como se describe en McCafferty y col., PCT nº publicación WO-92/01.047, McCafferty y col., *Nature* (1990) 348:552-554; y Griffiths y col. (1993) *EMBO J* 12:725-734. Las bibliotecas de anticuerpos scFv se someten preferentemente a detección selectiva usando TNF $\alpha$  humano recombinante como antígeno.

**[0118]** Una vez que se seleccionan los segmentos VL y VH humanos iniciales, se realizan experimentos de "mezcla y correspondencia", en los que se someten a detección selectiva diferentes pares de los segmentos VL y VH seleccionados inicialmente en cuanto a unión a hTNF $\alpha$ , para seleccionar combinaciones preferidas de pares VL/VH. Además, para mejorar adicionalmente la afinidad y/o reducir la constante de liberación para unión a hTNF $\alpha$ , los segmentos VL y VH del par o los pares preferidos de VL/VH pueden mutarse de forma aleatoria, preferentemente dentro de la región CDR3 de VH y/o VL, en un proceso análogo al proceso de mutación somática *in vivo* responsable de la maduración de afinidad de los anticuerpos durante una respuesta inmunitaria natural. Esta maduración de afinidad *in vitro* puede conseguirse amplificando las regiones VH y VL mediante el uso de cebadores de PCR complementarios a CDR3 VH o CDR3 VL, respectivamente, habiendo alcanzado esos cebadores "picos" con una mezcla aleatoria de las cuatro bases de nucleótidos en ciertas posiciones de manera que los productos de PCR resultantes codifican segmentos VH y VL en los que se han introducido mutaciones aleatorias en las regiones CDR3 VH y/o VL. Estos segmentos VH y VL mutados aleatoriamente pueden volverse a someter a detección selectiva en cuanto a unión a hTNF $\alpha$  y pueden seleccionarse secuencias que muestran alta afinidad y una baja tasa de liberación para unión a hTNF $\alpha$ .

**[0119]** Después de la detección selectiva y el aislamiento de un anticuerpo anti-hTNF $\alpha$  de la presente descripción a partir de una biblioteca de presentación de inmunoglobulinas recombinantes, el ácido nucleico que codifica el anticuerpo seleccionado puede recuperarse del paquete de presentación (por ejemplo, del genoma de fago) y subclonarse en otros vectores de expresión por técnicas estándar de ADN recombinante. Si se desea, el ácido nucleico puede manipularse adicionalmente para crear otras formas de anticuerpos de la presente descripción (por ejemplo, ligado a ácido nucleico que codifica dominios adicionales de inmunoglobulina, tales como regiones constantes adicionales). Para expresar un anticuerpo recombinante humano aislado por detección selectiva de una biblioteca combinatoria, el ADN que codifica el anticuerpo se clona en un vector de expresión recombinante y se introduce en células hospedadoras de mamíferos, tal como se describe en más detalle anteriormente.

**[0120]** Los procedimientos de aislamiento de anticuerpos humanos con alta afinidad y baja constante de liberación para hTNF $\alpha$  se describen también en las patentes de EE.UU. nº 6.090.382, 6.258.562 y 6.509.015.

### III. Usos de los inhibidores de TNF $\alpha$ de la presente descripción

**[0121]** La presente descripción proporciona un procedimiento de dosis variables múltiples para inhibir la actividad de TNF $\alpha$  en un sujeto que sufre un trastorno en el que la actividad de TNF $\alpha$  es perjudicial. TNF $\alpha$  se ha

relacionado con la fisiopatología de una amplia variedad de trastornos (véase, por ejemplo, Moeller, A., y col. (1990) Cytokine 2:162-169; patentes de EE.UU. n° 5.231.024 para Moeller y col.; publicación de patente europea n° 260.610-B1 para Moeller, A.). TNF $\alpha$  se ha relacionado con la fisiopatología de una amplia variedad de trastornos relacionados con TNF $\alpha$  que incluyen sepsis, infecciones, enfermedades autoinmunitarias, rechazo de trasplantes y enfermedad de injerto contra el huésped (véase, por ejemplo, Moeller, A., y col. (1990) Cytokine 2:162-169; patentes de EE.UU. n° 5.231.024 para Moeller y col.; publicación de patente europea n° 260.610-B1 para Moeller, A., y col. Vasilli, P. (1992) Annu. Rev. Immunol. 10:411-452; Tracey, K.J. y Cerami, A. (1994) Annu. Rev. Med. 45:491-503). La presente descripción proporciona procedimientos de dosis variables múltiples para inhibir la actividad de TNF $\alpha$  en un sujeto que sufre un trastorno relacionado con TNF $\alpha$ , procedimiento que comprende la administración a un sujeto una dosis de inducción inicial y posteriormente la administración de una dosis de tratamiento de un anticuerpo, porción de anticuerpo u otro inhibidor de TNF $\alpha$ , de manera que se inhibe la actividad de TNF $\alpha$ . Preferentemente, el TNF $\alpha$  es TNF $\alpha$  humano y el sujeto es un sujeto humano. En un caso, el inhibidor de TNF $\alpha$  es D2E7, también referido como HUMIRA® (adalimumab).

15 **[0122]** Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "un trastorno en el que la actividad de TNF $\alpha$  es perjudicial" pretende incluir enfermedades y otros trastornos en los que la presencia de TNF $\alpha$  en un sujeto que sufre el trastorno se ha demostrado o se sospecha que es responsable de la fisiopatología del trastorno o un factor que contribuye a un empeoramiento del trastorno. En consecuencia, un trastorno en el que la actividad de TNF $\alpha$  es perjudicial es un trastorno en el que se espera que la inhibición de la actividad de TNF $\alpha$  alivie los síntomas y/o la progresión del trastorno. Dichos trastornos pueden evidenciarse, por ejemplo, por un aumento en la concentración de TNF $\alpha$  en un fluido biológico de un sujeto que sufre el trastorno (por ejemplo, un aumento en la concentración de TNF $\alpha$  en suero, plasma, líquido sinovial, etc., del sujeto), que puede detectarse, por ejemplo, usando un anticuerpo anti-TNF $\alpha$  tal como se describe anteriormente. Existen numerosos ejemplos de trastornos en los que la actividad de TNF $\alpha$  es perjudicial. A continuación se expone en detalle el uso de inhibidores de TNF $\alpha$ , que incluye anticuerpos y partes de anticuerpos, de la presente descripción en el tratamiento de trastornos específicos por el uso de una terapia de dosis variables múltiples:

#### A. Sepsis

30 **[0123]** El factor de necrosis tumoral tiene un papel establecido en la fisiopatología de la sepsis, con efectos biológicos que incluyen hipotensión, supresión miocárdica, síndrome de fuga vascular, necrosis orgánica, estimulación de la liberación de mediadores secundarios tóxicos y activación de la cascada de coagulación (véase, por ejemplo, Moeller, A., y col. (1990) Cytokine 2:162-169; patentes de EE.UU. n° 5.231.024 para Moeller y col.; publicación de patente europea n° 260.610-B1 para Moeller, A.; Tracey, K.J. y Cerami, A. (1994) Annu. Rev. Med. 45:491-503; Russell, D y Thompson, R.C. (1993) Curr. Opin. Biotech. 4:714-721). Los procedimientos de dosis variables múltiples de la presente descripción pueden usarse para tratar sepsis en cualquiera de sus escenarios clínicos, lo que incluye choque séptico, choque endotóxico, sepsis gramnegativa y síndrome de choque tóxico.

**[0124]** Además, para tratar la sepsis, un anticuerpo anti-hTNF $\alpha$ , o una porción de anticuerpo, de la presente descripción puede coadministrarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales que pueden aliviar adicionalmente la sepsis, tales como un inhibidor de interleucina-1 (tal como los descritos en los documentos PCT Publicación n° WO-92/16.221 y WO-92/17.583), la citocina interleucina-6 (véase, por ejemplo, el documento PCT n° publicación WO-93/11.793) o un antagonista de factor de activación de plaquetas (véase, por ejemplo, solicitud de patente europea n° publicación EP-374-510). Otras terapias de combinación que incluyen terapias de dosis variables múltiples para el tratamiento de sepsis se exponen a continuación en la subsección IV. En un caso preferido, un anticuerpo anti-TNF $\alpha$  o una porción de anticuerpo se administra a un sujeto humano dentro de un subgrupo de pacientes con sepsis que tiene una concentración en suero o plasma de IL-6 superior a 500 pg/ml, y más preferentemente 1.000 pg/ml, en el momento del tratamiento (véase documento PCT n° publicación WO-95/20.978 para Daum, L., y col.).

50

#### B. Enfermedades autoinmunitarias

**[0125]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con un papel en la fisiopatología de una diversidad de enfermedades autoinmunitarias. Por ejemplo, TNF $\alpha$  se ha relacionado con la activación de la inflamación de los tejidos y la destrucción articular en la artritis reumatoide (véase, por ejemplo, Moeller, A., y col. (1990) Cytokine 2:162-169; patentes de EE.UU. n° 5.231.024 para Moeller y col.; publicación de patente europea n° 260.610-B1 para Moeller, A.; Tracey y Cerami, más arriba; Arend, W.P. y Dayer, J-M. (1995) Arth. Rheum. 38:151-160; Fava, R.A., y col. (1993) Clin. Exp. Immunol. 94:261-266). TNF $\alpha$  también se ha relacionado con la promoción de la muerte de las células de los islotes y con la mediación de la resistencia a la insulina en la diabetes (véase, por ejemplo, Tracey y

Cerami, más arriba; documento PCT n° publicación WO-94/08.609). TNF $\alpha$  también se ha relacionado con la mediación en la citotoxicidad a los oligodendrocitos y la inducción de placas inflamatorias en esclerosis múltiple (véase, por ejemplo, Tracey y Cerami, más arriba).

5 **[0126]** Se ha sometido a anticuerpos anti-hTNF $\alpha$  murinos humanizados y quiméricos a pruebas clínicas para el tratamiento de artritis reumatoide (véase, por ejemplo, Elliott, M.J., y col. (1994) Lancet 344:1125-1127; Elliot, M.J., y col. (1994) Lancet 344:1105-1110; Rankin, E.C., y col. (1995) Br. J. Rheumatol. 34:334-342).

10 **[0127]** Los inhibidores de TNF $\alpha$ , que incluyen anticuerpos humanos, y partes de anticuerpos tales como D2E7, pueden usarse en un procedimiento de dosis variables múltiples para tratar enfermedades autoinmunitarias, en particular las asociadas con inflamación. Los ejemplos de dichas dolencias autoinmunitarias incluyen artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, artrosis y artritis gotosa, alergia, esclerosis múltiple, diabetes autoinmunitaria, uveítis autoinmunitaria y síndrome nefrótico. Otros ejemplos de dolencias autoinmunitarias incluyen enfermedades autoinmunitarias multisistémicas y pérdida de audición autoinmunitaria.

15 **[0128]** Normalmente, el anticuerpo, o la porción de anticuerpo, se administra sistémicamente, aunque para ciertos trastornos, puede ser beneficiosa la administración local del anticuerpo o porción de anticuerpo en un punto de inflamación (por ejemplo, administración local en las articulaciones en artritis reumatoide o aplicación tópica a úlceras diabéticas, en solitario o en combinación con un derivado de ciclohexaneilideno tal como se describe en el documento PCT n° publicación WO-93/19.751). Los inhibidores de TNF $\alpha$ , que incluyen anticuerpos humanos, y partes de anticuerpos tales como D2E7, también pueden administrarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales útiles en el tratamiento de dosis variables múltiples de enfermedades autoinmunitarias, tal como se expone en detalle en la subsección IV.

25 **[0129]** En un caso de la presente descripción, un anticuerpo de TNF $\alpha$  humano se usa en terapia de dosis variables múltiples para tratar trastorno autoinmunitarios tales como lupus. Se ha demostrado que el lupus se asocia con la actividad de TNF (Shvidel y col. (2002) Hematol J. 3:32; Studnicka-Benke y col. (1996) Br J Rheumatol. 35:1067). El término "lupus" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a un trastorno autoinmunitario inflamatorio crónico llamado lupus eritematoso que puede afectar a muchos sistemas orgánicos que incluyen la piel, las articulaciones y los órganos internos. Lupus es un término general que incluye una serie de tipos específicos de lupus, que incluyen lupus sistémico, nefritis por lupus y cerebritis por lupus. En el lupus sistémico (LES), las defensas naturales del organismo se vuelven contra éste y las células inmunitarias atacan a los tejidos corporales. Pueden producirse anticuerpos que pueden reaccionar contra los glóbulos sanguíneos, los órganos y los tejidos propios. Esta reacción lleva a que las células inmunitarias ataquen a los sistemas afectados para producir una enfermedad crónica. La nefritis por lupus, también referida como enfermedad por lupus glomerular, es un trastorno renal que es normalmente una complicación de LES, y se caracteriza por daños en los glomérulos y pérdida progresiva de la función renal. La cerebritis por lupus se refiere a otra complicación de LES, que es inflamación del encéfalo y/o el sistema nervioso central.

40 **[0130]** Otra enfermedad autoinmunitaria que puede tratarse usando el tratamiento de dosis variables múltiples de la presente descripción es la enfermedad de Crohn, que se describe en más detalle a continuación en la sección sobre trastornos intestinales.

### C. Enfermedades infecciosas

45 **[0131]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la mediación en los efectos biológicos observados en una diversidad de enfermedades infecciosas. Por ejemplo, TNF $\alpha$  se ha relacionado con la mediación en la inflamación encefálica y trombosis capilar e infarto en el paludismo. TNF $\alpha$  también se ha relacionado con la mediación en la inflamación encefálica, que induce la ruptura de la barrera hematoencefálica, la provocación de síndrome de choque séptico y la activación de infarto venoso en meningitis. TNF $\alpha$  también se ha relacionado con la inducción de caquexia, la estimulación de proliferación vírica y la mediación de una lesión en el sistema nervioso central en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). En consecuencia, los anticuerpos, y partes de anticuerpos, dirigidos contra TNF, pueden usarse en el tratamiento de dosis variables múltiples de enfermedades infecciosas, que incluyen meningitis bacteriana (véase, por ejemplo, solicitud de patente europea n° publicación EP-55 585.705), paludismo cerebral, SIDA y complejo relacionado con el SIDA (CRS) (véase, por ejemplo, solicitud de patente europea n° publicación EP-230.574), así como infección por citomegalovirus secundaria a un trasplante (véase, por ejemplo, Fietze y col. (1994) Transplant 58:675). Los anticuerpos, y partes de anticuerpos, de la presente descripción, también pueden usarse para aliviar los síntomas asociados con enfermedades infecciosas, que incluyen fiebre y mialgias debido a infección (tales como gripe) y caquexia secundaria a infección (por ejemplo,

secundaria a SIDA o CRS).

#### D. *Trasplante*

- 5 **[0132]** El factor de necrosis tumoral se ha implicado como un mediador clave del rechazo de aloinjertos y de enfermedad del injerto contra el hospedador (EICH) y en la mediación de una reacción adversa que se ha observado cuando el anticuerpo de rata OKT3, dirigido contra el complejo CD3 de receptores de linfocitos T, se usa para inhibir el rechazo de trasplantes renales (véase, por ejemplo, Eason y col. (1995) *Transplant* 59:300; Suthanthiran y Strom (1994) *New Engl. J. Med.* 331:365). En consecuencia, los anticuerpos, y partes de anticuerpos, de la presente descripción, pueden usarse para inhibir el rechazo de trasplantes usando tratamiento de dosis variables múltiples, lo que incluye rechazos de aloinjertos y xenoinjertos y para inhibir EICH. Aunque el anticuerpo o porción de anticuerpo puede usarse en solitario, más preferentemente se usa en combinación con uno o más otros agentes que inhiben la respuesta inmunitaria contra el aloinjerto o inhibir EICH. Por ejemplo, en un caso, un anticuerpo o porción de anticuerpo de la presente descripción se usa en combinación con OKT3 para inhibir reacciones inducidas por OKT3.
- 10
- 15 En otro caso, un anticuerpo o porción de anticuerpo de la presente descripción se usa en combinación con uno o más anticuerpos dirigidos a otras dianas que intervienen en la regulación de respuestas inmunitarias, tales como las moléculas de superficie celular CD25 (receptor- $\alpha$  de interleucina-2), CD11a (LFA-1), CD54 (ICAM-1), CD4, CD45, CD28/CTLA4, CD80 (B7-1) y/o CD86 (B7-2). En otro caso más, un anticuerpo o porción de anticuerpo de la presente descripción se usa en combinación con uno o más agentes inmunosupresores generales, tales como ciclosporina A
- 20 o FK506.

#### E. *Malignidad*

- [0133]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la inducción de caquexia, la estimulación de crecimiento tumoral, el refuerzo del potencial metastásico y la mediación de la citotoxicidad en malignidades. En consecuencia, los anticuerpos, y partes de anticuerpos, que se dirigen contra TNF, pueden usarse en el tratamiento de dosis variables múltiples de malignidades, en las que el tratamiento inhibe el crecimiento tumoral o la metástasis y/o alivia la caquexia secundaria a una malignidad. El anticuerpo, o la porción de anticuerpo, puede administrarse sistémicamente o localmente en el lugar del tumor.
- 25
- 30

#### F. *Trastornos pulmonares*

- [0134]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de síndrome de sufrimiento respiratorio del adulto (SSRA), lo que incluye la estimulación de activación endotelial de leucocitos, la dirección de la citotoxicidad a los neumocitos y la inducción del síndrome de fuga vascular. Los procedimientos de dosis variables múltiples de la presente descripción pueden usarse para tratar diversos trastornos pulmonares, que incluyen síndrome de sufrimiento respiratorio del adulto, usando el tratamiento de dosis variables múltiples (véase, por ejemplo, el documento PCT nº publicación WO-91/04.054), pulmón en shock, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, sarcoidosis pulmonar, fibrosis pulmonar y silicosis. El anticuerpo, o la porción de anticuerpo, puede administrarse sistémicamente o localmente a la superficie del pulmón, por ejemplo en forma de aerosol. Un anticuerpo, o porción de anticuerpo, también puede administrarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales útiles en el tratamiento de dosis variables múltiples de trastornos pulmonares, tal como se expone en detalle en la subsección IV.
- 35
- 40

- 45 **[0135]** Otros ejemplos de trastornos pulmonares en los que TNF $\alpha$  se ha relacionado con la fisiopatología incluyen enfermedad pulmonar intersticial idiopática y trastornos de las vías respiratorias obstructivos crónicos (véase, por ejemplo, Piquet y col. (1989) *J Exp Med.* 170:655; Whyte y col. (2000) *Am J Respir Crit Care Med.* 162:755; Anticevich y col. (1995) *Eur J Pharmacol.* 284:221). La presente descripción proporciona además procedimientos para el tratamiento de actividad de TNF $\alpha$  en un sujeto que sufre dicho trastorno pulmonar, procedimiento que comprende la administración al sujeto de un anticuerpo, porción de anticuerpo u otro inhibidor de TNF $\alpha$  usando un régimen de dosis variables múltiples de manera que la actividad de TNF $\alpha$  en el sujeto que sufre enfermedad pulmonar intersticial idiopática o un trastorno de las vías respiratorias obstructivo crónico se inhibe. A continuación se exponen en detalle ejemplos de enfermedades pulmonares intersticiales idiopáticas y trastornos de las vías respiratorias obstructivos crónicos en los que la actividad de TNF $\alpha$  es perjudicial.
- 50
- 55

##### 1. *Enfermedad pulmonar intersticial idiopática*

- [0136]** En un caso, el anticuerpo de TNF $\alpha$  de la presente descripción se usa en el régimen de tratamiento de dosis variables múltiples para tratar a sujetos que tienen una enfermedad pulmonar intersticial idiopática. El término

"fibrosis pulmonar idiopática" o "FPI" se refiere a un grupo de trastornos caracterizados por inflamación y eventualmente cicatrización de los tejidos pulmonares profundos, lo que provoca disnea. La cicatrización de los alvéolos (sacos aéreos) y sus estructuras de soporte (el intersticio) en FPI conduce eventualmente a una pérdida de las unidades alveolares funcionales y una reducción de la transferencia de oxígeno del aire a la sangre. La FPI se refiere también como enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa; alveolitis; alveolitis fibrosante criptógena (AFC); neumonitis pulmonar idiopática (NPI); y neumonitis intersticial habitual (NIH). La FPI se usa a menudo como sinónimo de NIH ("FPI/NIH") dado que la NIH es el patrón celular más común observado en el diagnóstico patológico de FPI.

10 **[0137]** Las enfermedades pulmonares intersticiales idiopáticas afectan a los pulmones de tres maneras: en primer lugar, el tejido pulmonar resulta dañado de un modo conocido o desconocido; en segundo lugar, las paredes de los sacos aéreos del pulmón se inflaman; y finalmente, la cicatrización (o fibrosis) comienza en el intersticio (o tejido entre los sacos aéreos), y el pulmón se vuelve rígido. Los ejemplos de enfermedades pulmonares intersticiales idiopáticas incluyen la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) (véase Piquet y col. (1989) *J Exp Med.* 170:655; Whyte y col. (2000) *Am J Respir Crit Care Med* 162:755 Corbett y col. (2002) *Am J Respir Crit Care Med.* 165:690). Por ejemplo, se ha encontrado que los pacientes de FPI presentan niveles aumentados de expresión de TNF en macrófagos y en células epiteliales de tipo II (Piquet y col. (1993) *Am J Pathol* 143:651; Nash y col. (1993) *Histopathology* 22:343; Zhang y col. (1993) *J Immunol* 150:4188). Algunos polimorfismos genéticos están asociados también con un aumento en la expresión de TNF, e intervienen con un papel en la FPI y la silicosis (Whyte y col., más arriba; Corbett y col., más arriba).

**[0138]** Los pacientes con FPI muestran a menudo ciertos síntomas, entre ellos tos seca, dolor torácico y/o disnea. Los fármacos usados comúnmente para el tratamiento de FPI son prednisona y citoxano, aunque sólo una fracción de pacientes mejora con el uso continuado de estos fármacos (American Thoracic Society (2000) *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 161:646). La administración de oxígeno y el trasplante de pulmón son otras opciones para el tratamiento. En un caso, los anticuerpos usados en los procedimientos de dosis variables múltiples de la presente descripción pueden usarse en combinación con otro agente terapéutico, por ejemplo oxígeno, para el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática.

30 **[0139]** Los ejemplos de modelos animales usados para estudiar la enfermedad pulmonar intersticial idiopática y los trastornos de las vías respiratorias obstructivos crónicos incluyen ratones con asma alérgica inducida por ovoalbúmina (OVA) y ratones con enfermedad pulmonar obstructiva crónica inducida por los cigarrillos (véase Hessel y col. (1995) *Eur J Pharmacol.* 293:401; Keast y col. (1981) *J. Pathol.* 135:249).

## 2. Trastorno de las vías respiratorias obstructivo crónico

**[0140]** En un caso, un anticuerpo de TNF $\alpha$  se usa en régimen de tratamiento de dosis variables múltiples para tratar a un sujeto que tiene un trastorno del flujo respiratorio obstructivo crónico. En estas enfermedades, la obstrucción del flujo respiratorio puede ser crónica y persistente o episódica y recurrente. La obstrucción del flujo respiratorio se determina normalmente por espirometría espiratoria forzada, que es el registro del volumen exhalado con el tiempo durante una espiración máxima. En un sujeto que no presenta un flujo respiratorio obstruido, la espiración forzada completa tarda normalmente entre 3 y 4 segundos. En un paciente con trastorno del flujo respiratorio obstructivo crónico, en el que flujo respiratorio está obstruido, tarda normalmente hasta 15 a 20 segundos y puede estar limitado por el tiempo de contención de la respiración. El volumen espiratorio forzado normal en el primer segundo de espiración (FEV<sub>1</sub>) se mide fácilmente y se predice con precisión sobre la base de la edad, el sexo y la altura. La relación entre el FEV<sub>1</sub> y la capacidad vital forzada (FEV<sub>1</sub>/FVC) es normalmente superior a 0,75. El registro del flujo respiratorio con respecto al volumen durante la espiración forzada y una inspiración forzada posterior, el bucle flujo-volumen, también es útil, principalmente para distinguir el estrechamiento del flujo respiratorio de superior a inferior. A continuación se describen ejemplos de trastornos de las vías respiratorias obstructivos crónicos.

### a. Asma

55 **[0141]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología del asma (Anticevich y col. (1995) *Eur J Pharmacol.* 284:221; Thomas y col. 1995. *Am J Respir Crit Care Med.* 152:76; Thomas y Heywood (2002) *Thorax.* 57:774). Por ejemplo, se ha descubierto que los ataques de asma agudos están asociados con la neutrofilia pulmonar y niveles elevados de BAL TNF (Ordóñez y col. (2000) *Am J Respir Crit Care Med* 161:1185). Se ha encontrado que la gravedad de los síntomas del asma guarda correlación con los niveles de endotoxina en el polvo

doméstico. En ratas, los anticuerpos anti-TNF redujeron los cambios en las vías respiratorias inducidos por endotoxinas (Kips y col. (1992) *Am Rev Respir Dis* 145:332).

**[0142]** El término "asma" tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un trastorno en el que la inflamación de las vías respiratorias provoca una limitación del flujo respiratorio de entrada y salida de los pulmones. El asma se refiere también como asma bronquial, asma inducido por el ejercicio - bronquial y enfermedad de las vías respiratorias reactiva (EVR). En algunos casos, el asma se asocia con alergias y/o es familiar. El asma incluye una dolencia que se caracteriza por extensas fluctuaciones en el diámetro o calibre de las vías respiratorias bronquiales durante periodos de tiempo breves, lo que produce cambios en la función pulmonar. El aumento resultante de la resistencia al flujo de aire produce síntomas en el sujeto afectado, que incluyen disnea (respiración corta), constricción o "rigidez" torácica y sibilancias.

**[0143]** Los pacientes con asma se caracterizan según las directrices de los NIH, se describen como intermitentes leves, persistentes leves, persistentes moderados y persistentes graves (véase NAEPP Expert Panel Report Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Update on Selected Topics 2002. *JACI* 2002; 110: S141-S209; Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. NIH Publication 97-4051, julio de 1997). Los pacientes con diagnóstico de asma persistente moderado son tratados a menudo con corticoesteroides inhalados. Los pacientes con diagnóstico de asma persistente grave son tratados a menudo con altas dosis de corticoesteroides inhalados y corticoesteroides p.o.

#### b. *Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)*

**[0144]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Keatings (2000) *Chest*. 118:971; Sakao y col.(2001) *Am J Respir Crit Care Med*. 163:420; Sakao y col. (2002) *Chest*. 122:416). El término "enfermedad pulmonar obstructiva crónica" o "EPOC" tal como se usa indistintamente en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo de enfermedades pulmonares caracterizadas por el flujo respiratorio limitado con grados variables de aumento de tamaño de los sacos aéreos y destrucción del tejido pulmonar. El término EPOC incluye bronquitis crónica (hipersecreción mucosa con hiperplasia de las glándulas submucosas de las células caliciformes), bronquitis obstructiva crónica o enfisema (destrucción de parénquima de las vías respiratorias), o combinaciones de estas dolencias. El enfisema y la bronquitis crónica son las formas más comunes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La EPOC se define por una obstrucción irreversible del flujo respiratorio.

**[0145]** En EPOC, la inflamación crónica conduce a un estrechamiento fijo de las pequeñas vías respiratorias y el parénquima pulmonar y destrucción de la pared alveolar (enfisema). Esto se caracteriza por un aumento en el número de macrófagos, neutrófilos y linfocitos T citotóxicos alveolares, y la liberación de múltiples mediadores inflamatorios (lípidos, quimiocinas, citocinas, factores del crecimiento). Esta inflamación conduce a fibrosis con un estrechamiento de las pequeñas vías respiratorias y destrucción del parénquima pulmonar. Existe también un alto nivel de estrés oxidativo, que puede amplificar esta inflamación.

#### G. *Trastornos intestinales*

**[0146]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de trastornos inflamatorios intestinales que incluyen la enfermedad de Crohn (véase, por ejemplo, Tracy y col. (1986) *Science* 234:470; Sun y col. (1988) *J. Clin. Invest.* 81:1328; MacDonald y col. (1990) *Clin. Exp. Immunol.* 81:301). Se ha sometido a anticuerpos anti-hTNF $\alpha$  quiméricos murinos a pruebas clínicas para el tratamiento de enfermedad de Crohn (van Dulleman y col. (1995) *Gastroenterology* 109:129). La presente descripción incluye un régimen de dosis variables múltiples que comprende la administración de un inhibidor de TNF $\alpha$  para tratar los trastornos intestinales, tales como enfermedad inflamatoria intestinal idiopática, usando anticuerpos humanos, o fragmentos de unión a antígenos del mismo. La enfermedad inflamatoria intestinal idiopática incluye dos síndromes, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. En un caso, el régimen de dosis variables múltiples de la presente descripción se usa también para tratar trastornos asociados a menudo con EII y enfermedad de Crohn. El término "trastorno relacionado con trastorno inflamatorio intestinal (EII)" o "trastorno relacionado con enfermedad de Crohn", tal como se usa indistintamente en la presente memoria descriptiva, se usa para describir dolencias y complicaciones asociadas comúnmente con la EII y la enfermedad de Crohn.

**[0147]** La presente descripción incluye un régimen de dosis variables múltiples que comprende la administración de un inhibidor de TNF $\alpha$  para tratar la enfermedad de Crohn. El tratamiento de enfermedad de Crohn se basa en la localización, la extensión y la gravedad de la enfermedad. Las intervenciones farmacológicas incluyen



agentes antiinflamatorios (aminosalicilatos y corticoesteroides) y agentes inmunomoduladores (azatioprina y 6-mercaptopurina [6-MP], ciclosporina, metotrexato [MTX], agentes antibióticos y agentes biológicos). Los niveles de proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación eritrocítica (VSE) reflejan reacciones en fase aguda inespecífica. La endoscopia es un medio primario de diagnóstico de enfermedad de Crohn. Las características radiológicas de la enfermedad de Crohn se muestran mediante exploración con bario e incluyen edema mucoso, úlceras aftosas y lineales, estrechamiento y constricciones asimétricos y separación de asas adyacentes del intestino provocadas por engrosamiento mesentérico. Las anomalías son focales y asimétricas. La lesión histológica primaria es una úlcera aftosa. Los sujetos con enfermedad de Crohn pueden ser evaluados mediante el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (IAEC), que es una medida estándar de la gravedad de la enfermedad en la que las puntuaciones más elevadas indican una actividad de enfermedad más grave.

**[0148]** Los ejemplos de trastornos relacionados con la enfermedad de Crohn que pueden tratarse usando los procedimientos de la presente descripción incluyen fistulas en la vejiga, la vagina y la piel; obstrucciones intestinales; abscesos; deficiencias nutricionales; complicaciones por el uso de corticoesteroides; inflamación de las articulaciones; eritema nudoso; piodermia gangrenosa; y lesiones del ojo. Otros trastornos asociados comúnmente con la enfermedad de Crohn incluyen artralgias relacionadas con la enfermedad de Crohn, enfermedad de Crohn fistulizante, colitis indeterminante e inflamación de la bolsa quirúrgica.

#### *H. Trastornos cardiacos*

**[0149]** Los procedimientos de dosis variables múltiples de la presente descripción también pueden usarse para tratar diversos trastornos cardiacos o coronarios, lo que incluye isquemia cardiaca (véase, por ejemplo, la solicitud de patente europea nº publicación EP-453.898) e insuficiencia cardiaca (debilidad del músculo cardiaco) (véase, por ejemplo, PCT nº publicación WO-94/20.139). TNF $\alpha$  se ha implicado también en la fisiopatología de reestenosis (véase, por ejemplo, Clausell y col. (1994), más arriba; Medall y col. (1997) Heart 78:273).

**[0150]** Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "un trastorno cardiaco en el que la actividad de TNF $\alpha$  es perjudicial" pretende incluir enfermedades coronarias y cardiovasculares en las que se ha demostrado o se sospecha que la presencia de TNF $\alpha$  en un sujeto que sufre el trastorno es responsable de la fisiopatología del trastorno o un factor que contribuye a un empeoramiento del trastorno, que incluye trastornos cardiovasculares, por ejemplo, reestenosis. El término "trastorno cardiovascular" o "trastorno coronario" tal como se usa indistintamente en la presente memoria descriptiva, se refiere a cualquier enfermedad, trastorno o estado que afecte al sistema cardiovascular, por ejemplo, el corazón, los vasos sanguíneos y/o la sangre. Un trastorno coronario se caracteriza en general por un estrechamiento de los vasos sanguíneos que irrigan sangre y oxígeno al corazón (arterias coronarias). La enfermedad coronaria puede proceder de la acumulación de material graso y placa. Cuando las arterias coronarias se estrechan, el flujo de sangre al corazón puede ralentizarse o detenerse. Los trastornos coronarios de la presente descripción pueden aplicarse a cualquier anomalía de una arteria, ya sea estructural, histológica, bioquímica o cualquier otra anomalía. Un ejemplo de enfermedad cardiaca coronaria es la reestenosis. En un caso, un trastorno coronario se refiere a cualquier enfermedad, trastorno o estado que afecte al sistema cardiovascular excluyendo la isquemia cardiaca y la insuficiencia cardiaca.

**[0151]** Los trastornos coronarios en los que la actividad de TNF $\alpha$  es perjudicial proceden a menudo de un bloqueo de una arteria. Dicho bloqueo puede estar causado por un coágulo, que se forma normalmente en una arteria coronaria que se ha estrechado previamente por cambios relacionados normalmente con la aterosclerosis. Por ejemplo, si la placa aterosclerótica dentro de la pared arterial se agrieta, puede desencadenar la formación de un trombo, o coágulo. Dichos trastornos pueden evidenciarse, por ejemplo, por un aumento en la concentración de TNF $\alpha$  en un fluido biológico de un sujeto que sufre el trastorno (por ejemplo, un aumento en la concentración de TNF $\alpha$  en suero, plasma, líquido sinovial, etc., del sujeto), que puede detectarse, por ejemplo, usando un anticuerpo anti-TNF $\alpha$  tal como se describe anteriormente. Un trastorno coronario puede originarse también por un desequilibrio en la presión arterial, un mal funcionamiento del corazón o una oclusión de un vaso sanguíneo, por ejemplo, por un trombo. Los trastornos coronarios incluyen enfermedad de las arterias coronarias y enfermedad vascular periférica.

**[0152]** Existen numerosos ejemplos de trastornos cardiacos en los que la actividad de TNF $\alpha$  es perjudicial, entre ellos la reestenosis. El uso de los anticuerpos, partes de anticuerpos y otros inhibidores de TNF $\alpha$  en regímenes de dosis variables múltiples para el tratamiento de trastornos coronarios específicos se expone en detalle a continuación. En algunos casos, un anticuerpo, porción de anticuerpo u otro inhibidor de TNF $\alpha$  se administra al sujeto en combinación con otro agente terapéutico, tal como se describe a continuación.

**[0153]** La presente descripción proporciona un procedimiento de dosis variables múltiples para inhibir la

actividad de TNF $\alpha$  en un sujeto con un trastorno cardiaco. La presente descripción proporciona procedimientos de dosis variables múltiples para inhibir o reducir la actividad de TNF $\alpha$  en un sujeto con un trastorno coronario, que comprende la administración al sujeto de un anticuerpo, o porción de anticuerpo u otro inhibidor de TNF $\alpha$  de la presente descripción de manera que la actividad de TNF $\alpha$  en el sujeto se inhibe o disminuye. Preferentemente, el

5 TNF $\alpha$  es TNF $\alpha$  humano y el sujeto es un sujeto humano. Alternativamente, el sujeto puede ser un mamífero que expresa un TNF $\alpha$  con el que un anticuerpo de la presente descripción experimenta una reacción cruzada. Además, el sujeto puede ser un mamífero en el que se ha introducido hTNF $\alpha$  (por ejemplo, por administración de hTNF $\alpha$  o por expresión de un transgén de hTNF $\alpha$ ). Un anticuerpo de la presente descripción puede administrarse a un sujeto humano para fines terapéuticos.

10

**[0154]** Por otra parte, un anticuerpo de la presente descripción puede administrarse a un mamífero no humano que expresa un TNF $\alpha$  con el que el anticuerpo experimenta una reacción cruzada (por ejemplo, un primate, un cerdo o un ratón) para fines veterinarios o como un modelo animal de enfermedad humana. En relación con lo último, dichos modelos animales pueden ser útiles para evaluar la eficacia terapéutica de la dosis variable múltiple

15 (por ejemplo, prueba de dosificaciones y cursos de administración en el tiempo). Los modelos animales usados habitualmente para estudiar los trastornos coronarios, incluida la reestenosis, incluyen el modelo de ligadura de la arteria carótida de rata o de ratón y el modelo de lesión de la arteria carótida (Ferns y col. (1991) Science 253:1129; Clowes y col. (1983) Lab. Invest. 49:208; Lindner y col. (1993) Circ Res. 73:792). En el modelo de ligadura de la arteria carótida, se interrumpe el flujo de sangre arterial por ligadura del vaso cerca de la bifurcación distal. Tal como

20 se describe en Clowes y col., el modelo de lesión de la arteria carótida se realiza de manera que en la arteria carótida común se denuda el endotelio por el paso intraluminal de un catéter con balón introducido a través de la arteria carótida externa. A las 2 semanas, la arteria carótida se estrecha acusadamente debido a la constricción de las células del músculo liso, pero entre las 2 y las 12 semanas la íntima se duplica en grosor para conducir a una disminución del tamaño luminal. Cualquiera de estos modelos puede usarse para determinar la acción terapéutica

25 potencial de los anticuerpos de TNF $\alpha$  de la presente descripción en la prevención y el tratamiento de la reestenosis en los seres humanos.

**[0155]** La presente descripción incluye un régimen de dosis variables múltiples para el tratamiento de trastornos cardiovasculares en los que la actividad de TNF $\alpha$  es perjudicial, en el que se espera que la inhibición de

30 actividad de TNF $\alpha$  alivie los síntomas y/o la progresión de la enfermedad coronaria o prevenga la enfermedad coronaria. Los sujetos que sufren o están en riesgo de desarrollar trastornos coronarios pueden identificarse a través de síntomas clínicos. Los síntomas clínicos en la enfermedad coronaria incluyen a menudo dolor torácico, disnea, debilidad, episodios de desvanecimiento, alteraciones en la consciencia, dolor en las extremidades, disnea paroxística nocturna, ataques isquémicos transitorios y otros fenómenos semejantes experimentados por el paciente.

35 Los signos clínicos de enfermedad coronaria también pueden incluir anomalías ECG, alteración de los pulsos periféricos, ruidos arteriales, sonidos cardiacos anómalos, estertores y sibilancias, distensión venosa yugular, alteraciones neurológicas y otros hallazgos semejantes descubiertos por el clínico. Los trastornos coronarios pueden evidenciarse también, por ejemplo, por un aumento en la concentración de TNF $\alpha$  en un fluido biológico de un sujeto que sufre el trastorno (por ejemplo, un aumento en la concentración de TNF $\alpha$  en suero, plasma, líquido sinovial, etc.,

40 del sujeto).

**[0156]** Los ejemplos de un trastorno cardiovascular incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de las arterias coronarias, angina de pecho, infarto de miocardio, daños en el tejido cardiovascular causados por parada cardiaca, daños en el tejido cardiovascular causados por derivación cardiaca, choque cardíogeno e hipertensión,

45 aterosclerosis, espasmo de la arteria coronaria, enfermedad de las arterias coronarias, valvulopatía, arritmias y miocardiopatías. El uso de los anticuerpos, partes de anticuerpos y otros inhibidores de TNF $\alpha$  en regímenes de dosis variables múltiples para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares específicas se expone en detalle a continuación. En algunos casos, el anticuerpo, porción de anticuerpo u otro inhibidor de TNF $\alpha$  se administra al sujeto en combinación con otro agente terapéutico, tal como se describe a continuación en la sección IV.

50

### 1. Reestenosis

**[0157]** El término "reestenosis" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a la recurrencia de estenosis, que es el estrechamiento o constricción de una arteria. La *reestenosis* se produce a menudo como

55 lesión preoclusiva que se desarrolla después de un procedimiento de reconstrucción en un vaso sanguíneo enfermo. El término no sólo se aplica a la recurrencia de una estenosis preexistente, sino también a vasos antes normales que se obstruyen parcialmente después de una derivación vascular. En otro caso, la presente descripción proporciona un procedimiento de tratamiento de reestenosis que comprende la administración del anticuerpo, o la porción de unión a antígeno del mismo, de la presente descripción a un sujeto que tiene o está en riesgo de

desarrollar reestenosis.

**[0158]** El TNF $\alpha$  se ha relacionado con la fisiopatología de reestenosis (véase Zhou y col. (2002) *Atherosclerosis*. 161:153; Javed y col. (2002) *Exp y Mol Pathol* 73:104). Por ejemplo, en el modelo carotídeo de clampaje murino, los ratones TNF -/- mostraron una reducción de siete veces la hiperplasia inicial comparada con ratones silvestres (Zimmerman y col. (2002) *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 283:R505). La reestenosis puede producirse como resultado de cualquier tipo de reconstrucción vascular, ya sea en la vasculatura coronaria o en la periferia (Colburn y Moore (1998) *Myointimal Hyperplasia* pp. 690-709 en *Vascular Surgery: A Comprehensive Review* Philadelphia: Saunders). Por ejemplo, se han comunicado estudios que refieren tasas de reestenosis sintomáticas del 30-50% después de angioplastias coronarias (véase Berk y Harris (1995) *Adv. Intern. Med.* 40:455). Después de endarterectomías carotídeas, como un ejemplo adicional, el 20% de los pacientes estudiados tenían un estrechamiento luminal superior al 50% (Clagett y col. (1986) *J. Vasc. Surg.* 3:10). La *reestenosis* se evidencia en diferentes grados de sintomatología que acompañan a lesiones preoclusivas en diferentes posiciones anatómicas, debido a una combinación de factores que incluyen la naturaleza de los vasos afectados, la magnitud de la enfermedad residual y la hemodinámica local.

**[0159]** La "estenosis", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un estrechamiento de una arteria tal como se observa en el trastorno oclusivo o en la reestenosis. La estenosis puede acompañarse por aquellos síntomas que reflejan una disminución en el flujo sanguíneo pasado el segmento arterial estrechado, en cuyo caso el trastorno que da origen a la estenosis se denomina enfermedad (es decir, enfermedad oclusiva o enfermedad por reestenosis). La estenosis puede existir de forma asintomática en un vaso, para su detección por una intervención diagnóstica tal como una angiografía o un estudio de laboratorio vascular.

**[0160]** El procedimiento de dosis variables múltiples de la presente descripción puede usarse para tratar a un sujeto que sufre o está en riesgo de desarrollar reestenosis. Un sujeto en riesgo de desarrollar reestenosis incluye un sujeto que ha sufrido ACTP. El sujeto también puede haber recibido una endoprótesis insertada para prevenir la reestenosis. El anticuerpo de TNF $\alpha$  puede usarse en solitario o en combinación con una endoprótesis para prevenir la reaparición de la estenosis en un sujeto que sufre cardiovascular enfermedad.

## 30 2. *Insuficiencia cardíaca congestiva*

**[0161]** El TNF $\alpha$  se ha relacionado con la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca congestiva (véase Zhou y col. (2002) *Atherosclerosis* 161:153). Los niveles séricos de TNF $\alpha$  están elevados en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de una forma que es directamente proporcional a la gravedad de la enfermedad (Levine y col. (1990) *N Engl J Med* 323:236; Torre-Amione y col. (1996) *J Am Coll Cardiol* 27:1201). Además, los inhibidores de TNF $\alpha$  han mostrado también que mejoran los síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (Chung y col. (2003) *Circulation* 107:3133).

**[0162]** Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "insuficiencia cardíaca congestiva" incluye una condición caracterizada por una disminución en la capacidad del corazón de abastecer las demandas de oxígeno del organismo. Los síntomas y signos de insuficiencia cardíaca congestiva incluyen una reducción del flujo sanguíneo en los diversos tejidos del organismo, la acumulación del exceso de sangre en los distintos órganos, por ejemplo, cuando el corazón es incapaz de bombear la sangre y devolverla a las grandes venas, disnea por el ejercicio, fatiga y/o edema periférico, por ejemplo, edema periférico que procede de disfunción ventricular izquierda. La insuficiencia cardíaca congestiva puede ser aguda o crónica. La manifestación de insuficiencia cardíaca congestiva se produce normalmente de forma secundaria a diversos trastornos cardíacos o sistémicos que comparten una pérdida temporal o permanente de función cardíaca. Los ejemplos de dichos trastornos incluyen hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias, valvulopatía y miocardiopatías, por ejemplo, miocardiopatías hipertróficas, dilatadas o restrictivas.

**[0163]** Un "sujeto que tiene o que sufre insuficiencia cardíaca congestiva" es un sujeto que tiene un trastorno que implica un síndrome clínico de diversas etiologías relacionadas por el denominador común de un deterioro en el bombeo cardíaco en el que el corazón no puede bombear sangre de acuerdo con los requisitos de los tejidos del metabolismo, o puede hacerlo sólo desde una presión de llenado elevada. Un "sujeto en riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva" es un sujeto que tiene una propensión a desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva debido a determinados factores que afectan al sistema cardiovascular del sujeto. Es deseable reducir el riesgo o prevenir el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva en estos sujetos. La frase "con insuficiencia cardíaca congestiva" incluye a pacientes que están en riesgo de sufrir esta dolencia en relación con la población general, aun cuando pueden no haberla sufrido, en virtud de los factores de riesgo que muestran. Por ejemplo, un

paciente con hipertensión no tratada puede no haber sufrido insuficiencia cardiaca congestiva, pero está en riesgo debido a su condición de hipertenso. En un caso de la presente descripción, el anticuerpo D2E7 se usa para tratar a un sujeto en riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva usando un tratamiento de dosis variables múltiples.

5

### 3. Síndromes coronarios agudos

**[0164]** El TNF $\alpha$  se ha relacionado con la fisiopatología de síndromes coronarios agudos (véase Libby (1995) Circulation 91:2844). Los síndromes coronarios agudos incluyen aquellos trastornos en los que el sujeto experimenta dolor debido a una limitación del flujo sanguíneo que provoca que no llegue al corazón suficiente oxígeno. Los estudios han encontrado que el TNF $\alpha$  tiene un papel en los síndromes coronarios agudos. Por ejemplo, en un nuevo modelo de ligadura coronaria-trasplante cardiaco heterótopo en ratas capaz de inducir infarto de miocardio en ausencia de efectos hemodinámicos corriente abajo, la administración de receptor de TNF soluble quimérico (sTNFR) suprimió la remodelación VI transitoria y la disfunción (Nakamura, y col. (2003) J. Cardiol. 41:41). También se encontró que la inyección directa de un plásmido de expresión de sTNFR en el miocardio produjo una reducción en la magnitud del infarto en ratas experimentales con infarto de miocardio agudo (IMA) (Sugano y col. (2002) FASEB J 16:1421).

**[0165]** En un caso, se usa un anticuerpo de TNF $\alpha$  en un procedimiento de dosis variables múltiples para el tratamiento o prevención de un síndrome coronario agudo en un sujeto, en el que el síndrome coronario agudo es un infarto de miocardio o una angina.

**[0166]** Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "infarto de miocardio" o "IM" se refiere a un ataque cardiaco. Un infarto de miocardio implica la necrosis o el daño permanente de una región del corazón debido a un aporte inadecuado de oxígeno a esa zona. Esta necrosis está provocada normalmente por una obstrucción en una arteria coronaria debido a aterosclerosis o un émbolo. Los IM que son tratados con el anticuerpo de TNF $\alpha$  de la presente descripción incluyen infarto de miocardio por ondas Q y ondas no Q. La mayor parte de los ataques cardiacos son causados por un coágulo que bloquea una de las arterias coronarias (los vasos sanguíneos que llevan sangre y oxígeno al músculo cardiaco). Por ejemplo, un coágulo en la arteria coronaria interrumpe el flujo de sangre y oxígeno al músculo cardiaco, lo que conduce a la muerte de las células cardiacas en esa zona. El músculo cardiaco dañado pierde permanentemente su capacidad de contraerse, y el músculo cardiaco restante necesita compensarlo. Un IM también puede deberse a un exceso de estrés en la persona.

**[0167]** El término "angina" se refiere un dolor de ahogo espasmódico, con sofoco, y especialmente denota la angina de pecho que es un dolor torácico paroxístico debido, con la mayor frecuencia, a anoxia del miocardio. La angina incluye la angina variante y la angina por el ejercicio. Un sujeto que tiene angina padece una cardiopatía isquémica que se manifiesta por un dolor subesternal presionante, intenso y súbito que a menudo irradia al hombro izquierdo y recorre el brazo izquierdo. El TNF $\alpha$  se ha relacionado con la angina, ya que los niveles de TNF $\alpha$  están regulados por aumento en pacientes con IM y angina estable (Balbay y col. (2001) Angiology 52:109).

40

### 4. Aterosclerosis

**[0168]** "Aterosclerosis" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a una dolencia en la que se deposita material graso a lo largo de las paredes de las arterias. Este material graso se engruesa, se endurece y puede llegar a bloquear las arterias. La aterosclerosis se refiere también a la arterioesclerosis, o endurecimiento de las arterias, y a acumulación de la placa arterial. Se ha demostrado que los anticuerpos policlonales dirigidos contra TNF $\alpha$  son eficaces para neutralizar la actividad de TNF $\alpha$  que produce inflamación y reestenosis en el modelo aterosclerótico de conejo (Zhou y col., más arriba). En consecuencia, un anticuerpo de TNF $\alpha$  puede usarse para tratar o prevenir sujetos afectados o en riesgo de tener aterosclerosis usando el procedimiento de dosis variables múltiples de la presente descripción.

### 5. Miocardiopatía

**[0169]** El término "miocardiopatía" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se usa para definir enfermedades del miocardio en las que el músculo cardiaco o miocardio está debilitado, lo que produce normalmente un bombeo cardiaco inadecuado. La miocardiopatía puede estar provocada por infecciones víricas, ataques cardiacos, alcoholismo, hipertensión (alta presión arterial) grave de larga duración o por causas autoinmunitarias.

**[0170]** En aproximadamente el 75-80% de los pacientes con insuficiencia cardiaca la enfermedad de las arterias coronarias es la causa subyacente de la miocardiopatía y se designa como "miocardiopatía isquémica". La miocardiopatía isquémica está causada por ataques cardiacos, que dejan cicatrices en el músculo cardiaco o el miocardio. A continuación el miocardio afectado es incapaz de contribuir a la función de bombeo del corazón.

5 Cuanto mayores son las cicatrices o más numerosos los ataques cardiacos, más elevada es la posibilidad de que se desarrolle miocardiopatía isquémica.

**[0171]** Las miocardiopatías que no se atribuyen a enfermedad de las arterias coronarias subyacentes, y se designan "miocardiopatías no isquémicas". Las miocardiopatías no isquémicas incluyen, pero no se limitan a

10 miocardiopatía idiopática, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía alcohólica, miocardiopatía dilatada, miocardiopatía del periparto y miocardiopatía restrictiva.

### I. Espondiloartropatías

15 **[0172]** El TNF $\alpha$  se ha relacionado con la fisiopatología de una amplia variedad de trastornos, que incluyen enfermedades inflamatorias tales como espondiloartropatías (véase, por ejemplo, Moeller y col. (1990) Cytokine 2:162; patente de EE.UU. n° 5.231.024; publicación de patente europea n° 260.610). La presente descripción proporciona procedimientos de dosis variables múltiples para inhibir la actividad de TNF $\alpha$  en un sujeto que sufre una

20 espondiloartropatía, procedimiento que comprende la administración al sujeto de un anticuerpo, porción de anticuerpo u otro inhibidor de TNF $\alpha$  inicialmente en una dosis de inducción, seguido por una dosis de tratamiento, de manera que la actividad de TNF $\alpha$  en el sujeto que sufre una espondiloartropatía se inhibe.

**[0173]** Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "espondiloartropatía" o "espondiloartropatías" se usa para referirse a una cualquiera de las diversas enfermedades que afectan a las

25 articulaciones de la columna, en el que dichas enfermedades comparten características clínicas, radiológicas e histológicas comunes. Una serie de espondiloartropatías comparten características genéticas, es decir, están asociadas con el alelo HLA-B27. En un caso, el término espondiloartropatía se usa para referirse a una cualquiera de las diversas enfermedades que afectan a las articulaciones de la columna, excluyendo la espondilitis anquilosante, en el que dichas enfermedades comparten características clínicas, radiológicas e histológicas

30 comunes. Los ejemplos de espondiloartropatías incluyen espondilitis anquilosante, artritis/espondilitis psoriásica, artritis enteropática, artritis reactiva o síndrome de Reiter y espondiloartropatías indiferenciadas. Los ejemplos de modelos animales usados para estudiar las espondiloartropatías incluyen ratón transgénico *ank/ank*, ratas transgénicas HLA-B27 (véase Taurog y col. (1998) The Spondylarthritides. Oxford: Oxford University Press).

35 **[0174]** Los procedimientos de dosis variables múltiples de la presente descripción pueden usarse también para tratar a sujetos que están en riesgo de desarrollar una espondiloartropatía usando procedimientos de dosis variables múltiples. Los ejemplos de sujetos que están en riesgo de tener espondiloartropatías incluyen personas que sufren artritis. Las espondiloartropatías pueden asociarse con otras formas de artritis, que incluyen la artritis reumatoide. En un caso de la presente descripción, los anticuerpos se usan en procedimientos de dosis variables

40 múltiples para tratar a un sujeto que sufre una espondiloartropatía asociada con artritis reumatoide. A continuación se describen ejemplos de espondiloartropatías que pueden tratarse con un anticuerpo de TNF $\alpha$  usando el procedimiento de dosis variables múltiples de la presente descripción:

#### 1. Espondilitis anquilosante (EA)

45 **[0175]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de espondilitis anquilosante (véase Verjans y col. (1991) Arthritis Rheum. 34:486; Verjans y col. (1994) Clin Exp Immunol. 97:45; Kaijtz y col. (1999) Hum Immunol. 60:140). La espondilitis anquilosante (EA) es un trastorno inflamatorio que implica inflamación de una o más vértebras. La EA es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta al esqueleto axial y/o a las

50 articulaciones periféricas, incluidas las articulaciones entre las vértebras de la columna y las articulaciones sacroilíacas y las articulaciones entre la columna y la pelvis. La EA puede hacer en su caso que las vértebras afectadas se fusionen o se desarrollen juntas. Las espondiloartropatías, incluida la EA, pueden asociarse con artritis psoriásica (APs) y/o enfermedad inflamatoria intestinal (EII), lo que incluye colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

55 **[0176]** Las manifestaciones tempranas de EA pueden determinarse mediante pruebas radiológicas, que incluyen exploraciones por TC y exploraciones por RM. Las manifestaciones tempranas de EA incluyen a menudo sacroilitis y cambios en las articulaciones sacroiliacas como se evidencia por la difuminación de los márgenes corticales del hueso subcondral, seguido por erosiones y esclerosis. También se ha observado fatiga como un síntoma común de EA (Duffy y col. (2002) ACR 66th Annual Scientific Meeting Abstract). En consecuencia, los

procedimientos de dosis variables múltiples que comprenden la administración de un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, de la presente descripción pueden usarse para tratar EA.

**[0177]** En un caso, el procedimiento de dosis variables múltiples de la presente descripción se usa para tratar una espondiloartropatía asociada con EII, lo que incluye EA. A menudo, la EA se trata con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), tales como aspirina o indometacina. En consecuencia, un anticuerpo de TNF $\alpha$  usado en el procedimiento de dosis variables múltiples de la presente descripción también puede administrarse en combinación con agentes usados comúnmente para reducir la inflamación y el dolor asociados comúnmente con la espondilitis anquilosante.

10

## 2. Artritis psoriásica

**[0178]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de la artritis psoriásica (APs) (Parsch y col. (1998) *Ann Rheum Dis.* 57:691; Ritchlin y col. (1998) *J Rheumatol.* 25:1544). Tal como se refiere en la presente memoria descriptiva, la artritis psoriásica o psoriasis asociada con la piel se refiere a una artritis inflamatoria crónica que se asocia con la psoriasis, que es un trastorno cutáneo crónico que provoca la aparición de placas rojas en el cuerpo. Aproximadamente 1 de cada 20 personas con psoriasis desarrollarán artritis junto con el trastorno cutáneo, y en aproximadamente el 75% de los casos, la psoriasis precede a la artritis. La APs se muestra en diversas formas, desde artritis leve a grave, en las que la artritis afecta normalmente a los dedos y la columna. Cuando la columna está afectada, los síntomas son similares a los de la espondilitis anquilosante, tal como se describe anteriormente. El anticuerpo de TNF $\alpha$ , o fragmento de unión a antígeno del mismo, de la presente descripción puede usarse en el tratamiento de dosis variables múltiples de APs.

**[0179]** La APs se asocia a veces con la artritis mutilante. Artritis mutilante se refiere a un trastorno que se caracteriza por erosión ósea excesiva que produce una gran deformidad erosiva que mutila la articulación. En un caso, el procedimiento de dosis variables múltiples de la presente descripción puede usarse para tratar la artritis mutilante.

## 3. Artritis reactiva/síndrome de Reiter

30

**[0180]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de la artritis reactiva, que se refiere también como síndrome de Reiter (Braun y col. (1999) *Arthritis Rheum.* 42(10):2039). La artritis reactiva (ARe) se refiere a una artritis que complica una infección en otro lugar del organismo, a menudo después de infecciones entéricas o urogenitales. A menudo la ARe se caracteriza por determinados síntomas clínicos, que incluyen inflamación de las articulaciones (artritis), uretritis, conjuntivitis y lesiones de la piel y las membranas mucosas. Además, la ARe puede producirse después de la infección con una enfermedad de transmisión sexual o infección disintérica, que incluye Chlamydia, Campylobacter, Salmonella o Yersinia. En consecuencia, el procedimiento de dosis variables múltiples de la presente descripción puede usarse para tratar la ARe.

## 4. Espondiloartropatías indiferenciadas

**[0181]** En un caso, los procedimientos de dosis variables múltiples de la presente descripción se usan para tratar a sujetos que sufren espondiloartropatías indiferenciadas (véase Zeidler y col. (1992) *Rheum Dis Clin North Am.* 18:187). Otros términos usados para describir espondiloartropatías indiferenciadas incluyen oligoartritis seronegativa y oligoartritis indiferenciada. Las espondiloartropatías indiferenciadas, tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refieren a un trastorno en el que el sujeto muestra sólo algunos de los síntomas asociados con una espondiloartropatía. Esta dolencia se observa normalmente en adultos jóvenes que no tienen EII, psoriasis o los síntomas clásicos de EA o síndrome de Reiter. En algunos casos, las espondiloartropatías indiferenciadas pueden ser una indicación temprana de EA. En un caso, el procedimiento de dosis variables múltiples de la presente descripción comprende la administración de diferentes dosis de un anticuerpo de TNF $\alpha$ , o un fragmento de unión a antígeno del mismo, para tratar espondiloartropatías indiferenciadas.

## J. Trastornos metabólicos

**[0182]** El TNF $\alpha$  se ha relacionado con la fisiopatología de una amplia variedad de trastornos, que incluyen trastornos metabólicos, tales como diabetes y obesidad (Spiegelman y Hotamisligil (1993) *Cell* 73:625; Chu y col. (2000) *Int J Obes Relat Metab Disord.* 24:1085; Ishii y col. (2000) *Metabolism.* 49:1616). El término "trastorno metabólico", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a enfermedades o trastornos que afectan al modo en que el organismo procesa las sustancias necesarias para realizar las funciones fisiológicas. Los ejemplos

de trastornos metabólicos incluyen, pero no se limitan a, diabetes y obesidad. En un caso de la presente descripción, el término "trastorno metabólico" se usa para referirse a trastornos que afectan al modo en que el organismo procesa las sustancias necesarias para realizar las funciones fisiológicas, excluida la diabetes autoinmunitaria.

5 **[0183]** La presente descripción proporciona procedimientos de dosis variables múltiples para inhibir la actividad de TNF $\alpha$  en un sujeto que sufre dicho trastorno metabólico, procedimiento que comprende la administración al sujeto de una dosis de inducción seguida por una dosis de tratamiento de un anticuerpo, porción de anticuerpo u otro inhibidor de TNF $\alpha$  de manera que la actividad de TNF $\alpha$  en el sujeto que sufre un trastorno metabólico se inhibe. Los anticuerpos de TNF $\alpha$  también pueden usarse para tratar a sujetos que están en riesgo de  
10 desarrollar un trastorno metabólico usando el régimen de dosis variables múltiples de la presente descripción.

**[0184]** Los trastornos metabólicos se asocian a menudo con artritis, incluida la artritis reumatoide. En un caso, se usa un inhibidor del TNF $\alpha$ , tal como un anticuerpo, en un régimen de dosis variables múltiples en un sujeto que sufre un trastorno metabólico asociado con artritis reumatoide. En otro caso, el tratamiento de dosis variables  
15 múltiples de la presente descripción comprende la administración de un anticuerpo de TNF $\alpha$  para tratar trastornos asociados con la diabetes o la obesidad.

**[0185]** Los ejemplos de modelos animales para evaluar la eficacia de un régimen de dosis variables múltiples usando un anticuerpo de TNF $\alpha$  para el tratamiento de un trastorno metabólico incluyen ratones transgénicos NOD, ratones Akita, ratones transgénicos NSY y ratones *ob/ob* (véase Baeder y col. (1992) Clin Exp Immunol. 89:174; Haseyama y col. (2002) Tohoku J Exp Med. 198:233; Makino y col. (1980): Exp. Anim. 29:1; Kolb (1987) Diabetes/Metabolism Reviews 3:751; Hamada y col. (2001) Metabolism. 50:1282; Coleman (1978) Diabetologia, 14:141; Bailey y col. (1982) Int. J Obesity 6:11). Los ejemplos de modelos animales usados para estudiar la vasculitis incluyen el modelo HSV de ratón (enfermedad de Behcet), el modelo *L. casei* de ratón (enfermedad de Kawasaki) y  
20 el modelo ANCA de ratón (enfermedad de Kawasaki). Otros modelos de vasculitis incluyen la cepa *McH5-Ipr/Ipr* (Nose y col. (1996) Am. J. Path. 149:1763) y la cepa SCG/Kj de ratones (Kinjoh y col. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci., USA 90:3413). Estas cepas de ratones desarrollan espontáneamente glomerulonefritis extracapilar y vasculitis necrosante de las pequeñas arterias y arteriolas del bazo, el estómago, el corazón, el útero y los ovarios. Estos animales desarrollan hipergammaglobulinemia y autoanticuerpos ANCA que reaccionan con la mieloperoxidasa  
30 (MPO). Además, la inmunización de ratas con MPO humano produce glomerulonefritis extracapilar necrosante asociada con ANCA (Brouwer y col. (1993) J. Exp. Med. 177:905).

**[0186]** Los trastornos metabólicos afectan al modo en que el organismo procesa las sustancias necesarias para realizar las funciones fisiológicas. Una serie de trastornos metabólicos de la presente descripción comparten  
35 ciertas características, es decir, están asociados con la resistencia a la insulina, la incapacidad de regular el azúcar en sangre, la ganancia de peso y el aumento en el índice de masa corporal. Los ejemplos de trastornos metabólicos incluyen diabetes y obesidad. Los ejemplos de diabetes incluyen diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, neuropatía diabética, neuropatía periférica, retinopatía diabética, úlceras diabéticas, úlceras por retinopatía, macrovasculopatía diabética y obesidad. Los ejemplos de trastornos metabólicos que pueden tratarse usando  
40 procedimientos de dosis variables múltiples que comprenden la administración de un anticuerpo de TNF $\alpha$  se describen en más detalle a continuación:

#### 1. Diabetes

45 **[0187]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de diabetes. (véase, por ejemplo, Navarro y col. (2003) Am J Kidney Dis. 42:53; Daimon y col. (2003) Diabetes Care. 26:2015; Zhang y col. (1999) J Tongji Med Univ. 19:203; Barbieri y col.(2003) Am J Hypertens. 16:537) Por ejemplo, TNF $\alpha$  está implicado en la fisiopatología de la resistencia a la insulina. Se ha encontrado que los niveles séricos de TNF en pacientes con cáncer gastrointestinal están correlacionados con la resistencia a la insulina (véase, por ejemplo, McCall y col.(1992)  
50 Br. J. Surg. 79:1361).

**[0188]** El término "diabetes" o "trastorno diabético" o "diabetes mellitus", tal como se usa indistintamente en la presente memoria descriptiva, se refiere a una enfermedad que se caracteriza por niveles elevados de azúcar (glucosa) en la sangre. La diabetes puede estar causada por demasiado poca insulina (una sustancia química  
55 producida por el páncreas para regular el azúcar en sangre), resistencia a la insulina, o ambos. La diabetes incluye los dos tipos más comunes del trastorno, es decir diabetes tipo I y diabetes tipo II, que proceden de la incapacidad del organismo de regular la insulina. La insulina es una hormona liberada por el páncreas en respuesta al aumento en los niveles de azúcar (glucosa) en la sangre.

**[0189]** El término "diabetes tipo 1", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas produce demasiado poca insulina para regular los niveles de azúcar en sangre de manera apropiada. La diabetes tipo 1 se refiere también como diabetes insulino dependiente mellitus, DMID, diabetes de inicio juvenil y diabetes tipo I. La diabetes tipo 1 representa el resultado de la destrucción autoinmunitaria progresiva de las células  pancreáticas con subsiguiente deficiencia de insulina.

**[0190]** El término "diabetes tipo 2" se refiere a una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce suficiente insulina para mantener los niveles de glucosa en sangre dentro de lo normal, a menudo debido a que el organismo no responde bien a la insulina. La diabetes tipo 2 se refiere también como diabetes mellitus no insulino dependiente, DMND, y diabetes tipo II

**[0191]** La diabetes puede diagnosticarse mediante la administración de una prueba de tolerancia a la glucosa. Clínicamente, la diabetes se divide a menudo en varias categorías básicas. Los ejemplos primarios de estas categorías incluyen diabetes mellitus autoinmunitaria, diabetes mellitus no insulino dependiente (tipo 2 DMND), diabetes mellitus insulino dependiente (tipo 1 DMID), diabetes mellitus no autoinmunitaria, diabetes mellitus no insulino dependiente (tipo 2 DMNID) y diabetes de la edad madura que se presenta en el joven (MODY). Una categoría adicional, referida a menudo como secundaria, se refiere a diabetes que se presenta en una dolencia identificable que provoca o permite el desarrollo de un síndrome diabético. Los ejemplos de categorías secundarias incluyen la diabetes causada por enfermedad pancreática, anomalías hormonales, diabetes inducida por fármacos o sustancias químicas, diabetes causada por anomalías en el receptor de la insulina, diabetes asociada con síndromes genéticos y diabetes por otras causas. (Véase, por ejemplo, Harrison's (1996) 14<sup>a</sup> ed., Nueva York, McGraw-Hill).

**[0192]** La diabetes se trata a menudo con dieta, dosis de insulina y diversos medicamentos descritas en la presente memoria descriptiva. En consecuencia, un anticuerpo de TNF $\alpha$  también puede administrarse en combinación con agentes usados comúnmente para tratar trastornos metabólicos y dolor asociado comúnmente con diabetes en el procedimiento de dosis variables múltiples de la presente descripción.

**[0193]** Además, la frase "trastornos asociados con la diabetes", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a dolencias y otras enfermedades que comúnmente están asociadas o relacionadas con diabetes. Los ejemplos de trastornos asociados con la diabetes incluyen, por ejemplo, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, resistencia a la insulina, deterioro del metabolismo de la glucosa, obesidad, retinopatía diabética, degeneración macular, cataratas, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis, neuropatía diabética, disfunción eréctil, síndrome premenstrual, reestenosis vascular, colitis ulcerosa, enfermedad cardíaca coronaria, hipertensión, angina de pecho, infarto de miocardio, ictus, trastornos de la piel y el tejido conjuntivo, úlceras en los pies, acidosis metabólica, artritis y osteoporosis. En un caso los procedimientos de dosis variables múltiples de la presente descripción pueden usarse para tratar trastornos asociados con la diabetes.

**[0194]** La diabetes se manifiesta en las categorías precedentes y puede provocar diversas complicaciones que se exponen en las secciones siguientes. En consecuencia, el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, de la presente descripción puede usarse para tratar la diabetes. En un caso, un anticuerpo de TNF $\alpha$ , o fragmento de unión a antígeno del mismo, se usa para tratar diabetes asociada con las categorías identificadas anteriormente usando el procedimiento de dosis variables múltiples de la presente descripción. En otro caso, la presente descripción incluye regímenes de dosis variables múltiples que comprenden la administración de un anticuerpo de TNF $\alpha$  para tratar trastornos asociados con la diabetes. La diabetes se manifiesta en numerosas complicaciones y dolencias asociadas con la diabetes, entre ellas las siguientes categorías:

*a. Neuropatía diabética y neuropatía periférica*

**[0195]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de la neuropatía diabética y la neuropatía periférica (véase Benjafield y col. (2001) Diabetes Care. 24:753; Qiang y col. (1998) Diabetologia, 41:1321; Pfeiffer y col. (1997) Horm Metab Res. 29:111).

**[0196]** El término "neuropatía", referido también como lesión nerviosa diabética, tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a una complicación común de la diabetes en la que los nervios resultan dañados como consecuencia de hiperglucemia (altos niveles de azúcar en sangre). Se reconocen varias neuropatías diabéticas, tales como polineuropatía sensoriomotora distal, neuropatía motora focal y neuropatía autónoma.

**[0197]** El término "neuropatía periférica", también conocido como neuritis periférica y neuropatía diabética, tal



como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a la incapacidad de los nervios de transportar información a y desde el encéfalo y la médula espinal. La neuropatía periférica produce síntomas tales como dolor, pérdida de sensación e incapacidad para controlar los músculos. En algunos casos, la incapacidad de los nervios de controlar los vasos sanguíneos, la función intestinal y otros órganos produce una presión arterial o una digestión anómalas, así como pérdida de otros procesos involuntarios básicos. La neuropatía periférica puede implicar daños en un solo nervio o en un grupo de nervios (mononeuropatía) o puede afectar a múltiples nervios (polineuropatía).

**[0198]** Las neuropatías que afectan a las pequeñas fibras mielinizadas o no mielinizadas de los nervios simpáticos o parasimpáticos se conocen como "neuropatías periféricas". Además, el trastorno relacionado de la neuropatía periférica, también conocido como neuritis periférica y neuropatía diabética, se refiere a la incapacidad de los nervios de transportar información a y desde el encéfalo y la médula espinal. Se producen así síntomas tales como dolor, pérdida de sensación e incapacidad de controlar los músculos. En algunos casos, la incapacidad de los nervios de controlar los vasos sanguíneos, la función intestinal y otros órganos procede de anomalías en la presión arterial y la digestión y la pérdida de otros procesos involuntarios básicos. La neuropatía periférica puede implicar daños en un solo nervio o un grupo de nervios (mononeuropatía) o puede afectar a múltiples nervios (polineuropatía).

**[0199]** El término "neuropatía diabética" se refiere a una complicación común de la diabetes en la que los nervios resultan dañados como consecuencia de hiperglucemia (altos niveles de azúcar en sangre). La neuropatía diabética se refiere también como neuropatía y lesiones nerviosas diabéticas. Se reconocen varias neuropatías diabéticas, tales como polineuropatía sensoriomotora distal, neuropatía motora focal y neuropatía autónoma.

#### b. Retinopatía diabética

**[0200]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de la retinopatía diabética (Scholz y col. (2003) Trends Microbiol. 11:171). El término "retinopatía diabética" tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a daños progresivos en la retina ocular causados por diabetes de larga duración. La retinopatía diabética incluye la retinopatía proliferativa. A su vez la neuropatía proliferativa incluye la neovascularización, la hemorragia prerretiniana y el desprendimiento de retina.

**[0201]** En retinopatía avanzada, los pequeños vasos proliferan en la superficie de la retina. Estos vasos sanguíneos son frágiles, tienden a sangrar y pueden provocar hemorragias prerretinianas. La hemorragia puede oscurecer la visión y cuando la hemorragia se reabsorbe se forma tejido fibroso que predispone a desprendimientos de retina y pérdida de visión. Además, la retinopatía diabética incluye la retinopatía proliferativa que incluye neovascularización, hemorragia prerretiniana y desprendimiento de retina. La retinopatía diabética también incluye "retinopatía de fondo" que implica cambios que se producen en las capas de la retina.

#### c. Úlceras diabéticas y úlceras por retinopatía

**[0202]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de las úlceras diabéticas (véase Lee y col. (2003) Hum Immunol. 64:614; Navarro y col. (2003) Am J Kidney Dis. 42:53; Daimon y col. (2003) Diabetes Care. 26:2015; Zhang y col. (1999) J Tongji Med Univ. 19:203; Barbieri y col. (2003) Am J Hypertens. 16:537; Venn y col. (1993) Arthritis Rheum. 36:819; Westacott y col. (1994) J Rheumatol. 21:1710).

**[0203]** El término "úlceras diabéticas", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a una úlcera que aparece como una complicación de la diabetes. Una úlcera es una lesión crateriforme en la piel o la membrana mucosa causada por una afección maligna infecciosa inflamatoria o un trastorno metabólico. Normalmente las úlceras diabéticas pueden encontrarse en los miembros y las extremidades, más normalmente en los pies. Estas úlceras, causadas por dolencias diabéticas, tales como neuropatía e insuficiencia vascular, pueden conducir a isquemia y deficiente curación de las heridas. Las úlceras más extensas pueden progresar a osteomielitis. Una vez que se desarrolla la osteomielitis, puede ser difícil de erradicar con antibióticos en solitario y puede ser necesaria la amputación.

**[0204]** El término "úlceras por retinopatía", tal como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a una úlcera que provoca o produce daños en el ojo y en la retina ocular. Las úlceras por retinopatía pueden incluir dolencias como hemorragias retinopáticas.

#### d. Macrovasculopatía diabética

**[0205]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de la macrovasculopatía diabética (Devaraj y col. (2000) *Circulation* 102:191; Hattori y col. (2000) *Cardiovasc Res.* 46:188; Clausell y col. (1999) *Cardiovasc Pathol.* 8:145). El término "macrovasculopatía diabética", referido también como "enfermedad macrovascular", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a una enfermedad de los vasos sanguíneos que procede de la diabetes. La complicación de la macrovasculopatía diabética aparece cuando, por ejemplo, se acumula grasa y coágulos de sangre en los grandes vasos sanguíneos y se fijan a las paredes de los vasos. Las macrovasculopatías diabéticas incluyen enfermedades tales como enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica, hiperglucemia y enfermedad cardiovascular, y accidentes cerebrovasculares.

10

## 2. *Obesidad*

**[0206]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de la obesidad (véase, por ejemplo, Pihlajamaki J y col. (2003) *Obes Res.* 11:912; Barbieri y col. (2003) *Am J Hypertens.* 16:537; Tsuda y col. (2003) *J Nutr.* 133:2125). El término "obesidad" tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a una dolencia en la que el sujeto tiene un exceso de grasa corporal en relación con la masa corporal magra. En un caso, obesidad se refiere a un estado en el que una persona pesa al menos aproximadamente el 20% o más del máximo deseable para su altura. Cuando un adulto tiene un sobrepeso de más de 45 kilogramos, se considera que tiene "obesidad mórbida". En otro caso, obesidad se define como un IMC (índice de masa corporal) superior 30 kg/m<sup>2</sup>. La obesidad eleva el riesgo que tiene una persona de sufrir enfermedad y muerte debido a diabetes, accidente cerebrovascular, enfermedad de las arterias coronarias, hipertensión, hipercolesterolemia y trastornos del riñón y la vesícula biliar. La obesidad puede elevar también el riesgo de algunos tipos de cáncer, y puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de artrosis y apnea del sueño. La obesidad puede tratarse usando los procedimientos de dosis variables múltiples de la presente descripción.

25

## *Anemia*

**[0207]** El TNF $\alpha$  se ha relacionado con la fisiopatología de una amplia variedad de anemias (véase, por ejemplo, Jongen-Lavrencic y col. (1997) *J. Rheumatol.* 24:1504; Demeter y col. (2002) *Ann Hematol.* 81:566; DiCato (2003) *The Oncologist* 8 (suppl 1):19). La presente descripción proporciona procedimientos de dosis variables múltiples para inhibir la actividad de TNF $\alpha$  en un sujeto que sufre anemia, procedimientos que comprenden la administración al sujeto de una dosis de inducción seguida por una dosis de tratamiento de un inhibidor de TNF $\alpha$ , en la que el inhibidor de TNF $\alpha$  es un anticuerpo o porción de anticuerpo, de manera que la actividad de TNF $\alpha$  en el sujeto que sufre anemia se inhibe. En un caso, la anemia se asocia con artritis reumatoide.

35

**[0208]** El término "anemia" tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un número anormalmente bajo de glóbulos rojos circulantes o a un descenso en la concentración de hemoglobina en la sangre. Los ejemplos de anemia relacionados con artritis reumatoide incluyen, por ejemplo, anemia por enfermedad crónica, anemia ferropénica y anemia hemolítica autoinmunitaria. En un caso, la presente descripción proporciona un procedimiento de tratamiento de anemias relacionado, por ejemplo, con anemias ligadas a artritis reumatoide, anemias de infección y enfermedades inflamatorias crónicas, anemia ferropénica, anemia hemolítica autoinmunitaria, anemia mielofítica, anemia aplásica, anemia hipoplásica, aplasia eritrocítica pura y anemia asociada con insuficiencia renal o trastornos endocrinos, anemias megaloblásticas, defectos en la síntesis de globina o hemo, anemia causada por un defecto estructural en los glóbulos rojos, por ejemplo, anemia de células falciformes y anemias de orígenes desconocidos tales como anemia sideroblástica, anemia asociada con infecciones crónicas tales como paludismo, tripanosomiasis, VIH, virus de la hepatitis u otros virus, y anemias mielofíticas causadas por deficiencias de la médula ósea.

45

**[0209]** Los ejemplos de modelos animales usados para estudiar la anemia incluyen ratas a las que se inoculan polímeros de peptidoglucanos-polisacáridos (véase Coccia y col. (2001) *Exp Hematology.* 29:1201-1209). Los ejemplos de modelos animales usados para estudiar el dolor son bien conocidos en la técnica, e incluyen el modelo de ligadura del nervio ciático en ratas, y el modelo de ligadura del nervio raquídeo segmentario en ratas (véase Bennett y Zie (1988) *Pain* 33:87-107; Kim y Chung (1992) *Pain* 50:355-363).

55 *L. Dolor*

**[0210]** El TNF $\alpha$  se ha relacionado con la fisiopatología de una amplia variedad de síndromes dolorosos (véase, por ejemplo, Sorkin y col. (1997) *Neuroscience.* 81:255; Huygen y col. (2002) *Mediators Inflamm.* 11:47; Parada y col. (2003) *Eur J Neurosci.* 17:1847). El término "dolor" tal como se usa en la presente memoria

descriptiva, se refiere a todos los tipos de dolor. El término se referirá a dolores agudos y crónicos, tales como dolor neuropático y dolor postoperatorio, dolor lumbar crónico, cefaleas en racimo, neuralgia herpética, dolor del miembro fantasma, dolor central, dolor dental, dolor resistente a los opioides, dolor visceral, dolor quirúrgico, dolor por lesiones óseas, dolor durante el parto y el alumbramiento, dolor resultante de quemaduras, incluidas las quemaduras solares, dolor posparto, migraña, dolor anginoso y dolor relacionado con las vías genitourinarias incluida la cistitis. El término también incluye dolor nociceptivo o nocicepción.

**[0211]** La presente descripción proporciona procedimientos de dosis variables múltiples para inhibir la actividad de TNF $\alpha$  en un sujeto que sufre dicho trastorno doloroso, procedimientos que comprenden la administración al sujeto de una dosis de inducción seguida por una dosis de tratamiento de un anticuerpo, porción de anticuerpo u otro inhibidor de TNF $\alpha$  de manera que la actividad de TNF $\alpha$  en el sujeto que sufre dolor se inhibe. El dolor se ha definido de diversas formas, que incluyen dolor nociceptivo y dolor neuropático. La forma de dolor experimentada más frecuentemente puede definirse como el efecto de un estímulo en las terminaciones nerviosas, que produce la transmisión de impulsos al cerebro. El dolor se asocia también comúnmente con trastornos inflamatorios, que incluyen, por ejemplo, artritis reumatoide. En un caso, el anticuerpo de la presente descripción se usa para tratar a un sujeto que sufre dolor asociado con artritis reumatoide. A continuación se exponen ejemplos de trastornos dolorosos en los que la actividad de TNF $\alpha$  es perjudicial.

### 1. Dolor neuropático

**[0212]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de dolor neuropático (véase Sommer (1999) *Schmerz*. 13:315; Empl y col. (2001) *Neurology*. 56:1371; Schafers y col. (2003) *J Neurosci*. 23:3028). Tal como se usa en la presente memoria descriptiva el término "dolor neuropático" se refiere a dolor que procede de lesión en un nervio, la médula espinal o el encéfalo, y a menudo implica hipersensibilidad neural. Los ejemplos de dolor neuropático incluyen dolor lumbar crónico, dolor asociado con artritis, dolor asociado con cáncer, neuralgia herpética, dolor del miembro fantasma, dolor central, dolor neuropático resistente a los opioides, dolor por lesiones óseas y dolor durante el parto y el alumbramiento. Otros ejemplos de dolor neuropático incluyen dolor postoperatorio, cefaleas en racimo, dolor dental, dolor quirúrgico, dolor resultante de quemaduras graves, por ejemplo de tercer grado, quemaduras, dolor posparto, dolor anginoso, dolor relacionado con las vías genitourinarias, lo que incluye cistitis.

**[0213]** El dolor neuropático se diferencia del dolor nociceptivo. El dolor que implica un mecanismo nociceptivo se limita normalmente en duración al periodo de reparación tisular y en general se alivia mediante agentes analgésicos disponibles u opioides (Myers (1995) *Regional Anesthesia* 20:173). El dolor neuropático normalmente es de larga duración o crónico y a menudo se desarrolla días o meses después de una lesión tisular aguda. El dolor neuropático puede implicar dolor persistente y espontáneo así como alodinia, que es una respuesta dolorosa a un estímulo que normalmente no es doloroso. El dolor neuropático también puede caracterizarse por hiperalgesia, en que existe una respuesta acentuada a un estímulo doloroso que normalmente es trivial, tal como un pinchazo. A diferencia del dolor nociceptivo, el dolor neuropático en general es resistente al tratamiento con opioides (Myers, más arriba, 1995). En consecuencia, los procedimientos de dosis variables múltiples de la presente descripción pueden usarse para tratar el dolor neuropático.

### 2. Dolor nociceptivo

**[0214]** Tal como se usa en la presente memoria descriptiva el término "dolor nociceptivo" se refiere al dolor que se transmite a través de vías neuronales intactas, es decir, dolor causado por una lesión en el cuerpo. El dolor nociceptivo incluye una sensación somática y una función normal del dolor, e informa al sujeto de un daño inminente en el tejido. Las vías nociceptivas existen para la protección del sujeto, por ejemplo, en el dolor experimentado en respuesta a una quemadura. El dolor nociceptivo incluye dolor óseo, dolor visceral, y dolor asociado con los tejidos blandos.

**[0215]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología del dolor visceral (véase Coelho y col. (2000) *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 279:G781; Coelho y col. (2000) *Brain Res Bull*. 52:223). Dolor visceral se usa para referirse al dolor nociceptivo que está mediado por receptores en las fibras nerviosas A-delta y C. Las fibras nerviosas A-delta y C están situadas en la piel, los huesos, el tejido conjuntivo, el músculo y las vísceras. El dolor visceral puede tener una distribución vaga, un carácter espasmódico y normalmente se describe como profundo, punzante, constrictivo y de tipo cólico. Los ejemplos de dolor visceral incluyen el dolor asociado con un ataque cardíaco, en el que el dolor visceral puede sentirse en el brazo, el cuello y/o la espalda, y dolor de la cápsula hepática, en el que el dolor visceral puede sentirse en la espalda y/o en el hombro derecho. En

consecuencia, los procedimientos de dosis variables múltiples de la presente descripción pueden usarse para tratar el dolor visceral.

#### M. *Trastornos hepáticos*

5

**[0216]** El TNF $\alpha$  se ha relacionado con la fisiopatología de una amplia variedad de trastornos hepáticos (véase, por ejemplo, Colletti y col. (1990) *J Clin Invest.* 85:1936; Tiegs (1997) *Acta Gastroenterol Belg.* 60:176; Fernandez y col. (2000) *J Endotoxin Res.* 6:321). La presente descripción proporciona procedimientos de dosis variables múltiples para inhibir la actividad de TNF $\alpha$  en un sujeto que sufre dicho trastorno hepático.

10

**[0217]** Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "un trastorno hepático en el que la actividad de TNF $\alpha$  es perjudicial" pretende incluir enfermedades y otros trastornos del hígado o dolencias asociadas con una lesión hepatocelular o trastornos de las vías biliares en los que se ha constatado o se sospecha que la presencia de TNF $\alpha$  en un sujeto que sufre el trastorno responsable de la fisiopatología del trastorno o un factor que contribuye a un empeoramiento del trastorno. En consecuencia, un trastorno hepático en el que la actividad de TNF $\alpha$  es perjudicial es un trastorno en el que se espera que la inhibición de la actividad de TNF $\alpha$  alivie los síntomas y/o la progresión del trastorno hepático. En un caso, el trastorno hepático se refiere a una enfermedad o dolencia hepática humana asociada con lesión hepatocelular o un trastorno de las vías biliares excluida la hepatitis, la hepatitis alcohólica y la hepatitis vírica.

20

**[0218]** Los ejemplos de modelos animales usados para evaluar la eficacia terapéutica de un agente para el tratamiento de un trastorno hepático usando procedimientos de dosis variables múltiples incluyen el modelo de virus de la hepatitis C en el chimpancé (véase Shimizu y col. (1990) *Proc Natl Acad Sci. USA* 87:6441). Los ejemplos de modelos animales usados para estudiar los trastornos cutáneos y ungueales incluyen, por ejemplo, el modelo de ratón con inmunodeficiencia combinada grave (SCID) (psoriasis) y el pollo de línea Smith (SL) y el ratón despigmentado (vitiligo) (véase Nickoloff (2000) *Investig Dermatol Symp Proc.* 5:67; Austin y col. (1995) *Am J Pathol.* 146:1529; Lerner y col. (1986) *J Invest Dermatol.* 87:299).

25

**[0219]** Los trastornos hepáticos incluyen muchas enfermedades y trastornos en los que las funciones hepáticas funcionan de forma inadecuada o dejan de funcionar. Las lesiones hepatocelulares pueden incluir cirrosis alcohólica, deficiencia de antitripsina  $\alpha$ 1, cirrosis autoinmunitaria, cirrosis criptógena, hepatitis fulminante, hepatitis B y C y esteatohepatitis. Los ejemplos de los trastornos de las vías biliares incluyen fibrosis quística, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante y obstrucción biliar (Wiesner (1996) "Current Indications, Against Indications and Timing for Liver Transplant" en *Transplant of the Liver*, Saunders (publ.); Busuttill y Klintmalm (eds.) capítulo 6; Klein (1998) *Partial Hypertension: The Role of Liver Transplant*, Musby (publ.) en *Current Surgical Therapy* 6ª ed. Cameron, J. (ed)).

30

35

**[0220]** El término "hepatitis" se refiere a inflamación del hígado. La hepatitis puede deberse a infecciones por diversos organismos, entre ellos bacterias, virus (hepatitis A, B, C, etc.) o parásitos. Las toxinas químicas tales como alcohol, drogas o setas venenosas también pueden dañar al hígado y provocar su inflamación. Una causa rara pero extremadamente peligrosa de hepatitis procede de una sobredosis de paracetamol (Tylenol), que puede ser mortal. Además, las células inmunitarias del organismo pueden atacar al hígado y provocar hepatitis autoinmunitaria. La hepatitis puede resolverse con rapidez (hepatitis aguda) o causar una enfermedad de larga duración (hepatitis crónica). En algunos casos, puede producirse daño hepático progresivo o insuficiencia hepática. La incidencia y la gravedad de la de hepatitis varían dependiendo de muchos factores, entre ellos la causa del daño hepático y cualquier enfermedad de base en un paciente.

40

45

**[0221]** En un caso, la presente descripción presenta procedimientos variables múltiples para el tratamiento de un trastorno hepático en el que la actividad de TNF $\alpha$  es perjudicial, que comprende la administración de un sujeto de una cantidad eficaz de un inhibidor de TNF $\alpha$  en una dosis de inducción y posteriormente en una dosis de tratamiento, de manera que se trata dicho trastorno. En un caso, el trastorno hepático se selecciona entre el grupo que consiste en virus de la hepatitis C, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad de hígado graso, virus de la hepatitis B, hepatotoxicidad y hepatitis no alcohólica, que incluye esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). A continuación se describen en detalle ejemplos de trastornos hepáticos.

50

55

#### 1. *Virus de la hepatitis C (VHC)*

**[0222]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología del virus de la hepatitis C (véase Gonzalez-Amaro. (1994) *J Exp Med.* 179:841; Nelson y col. (1997) *Dig Dis Sci* 42:2487; Kallinowski y col. (1998) *Clin*

Exp Immunol. 111:269). El término "virus de la hepatitis C" o "VHC" se usa para describir el virus de la hepatitis que es el agente causal de hepatitis no A y no B. El virus de la hepatitis C provoca una inflamación del hígado. El VHC infección causa hepatitis C. La hepatitis C en el estadio agudo es, en general, más leve que la hepatitis B, pero una mayor proporción de dichas infecciones se cronican. El VHC es una causa principal de hepatitis aguda y 5 hepatopatía crónica, que incluye cirrosis y cáncer de hígado. El VHC es uno de los virus (A, B, C, D y E), que constituyen en conjunto la inmensa mayoría de casos de hepatitis vírica. Es un virus de ARN con envoltura de la familia Flaviviridae que parece tener un estrecho rango de hospedadores. Una característica importante del virus es la relativa mutabilidad de su genoma, que a su vez está relacionado probablemente con la elevada propensión (80%) de inducir infección crónica. El VHC se agrupa en varios genotipos distintos que pueden ser importantes en la 10 determinación de la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. En un caso, la presente descripción proporciona un procedimiento de dosis variables múltiples para el tratamiento del VHC.

## 2. Hepatitis autoinmunitaria (HAI)

15 **[0223]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de la hepatitis autoinmunitaria (véase Cookson y col. (1999) *Hepatology* 30:851; Jazrawi y col. (2003) *Liver Transpl.* 9:377). Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, "hepatitis autoinmunitaria" se refiere a un trastorno hepático caracterizado por inflamación del hígado causada por células inmunitarias dañinas que confunden las células hepáticas normales con un tejido extraño o un patógeno (agente causante de enfermedad). La hepatitis autoinmunitaria es responsable a 20 menudo de una destrucción progresiva del parénquima hepático con una alta mortalidad si no se trata (Johnson y col. (1993) *Hepatology*, 18:998). Una de las características de la hepatitis autoinmunitaria es la presencia de autoanticuerpos circulantes en casi el 90% del suero de los pacientes. Dichos anticuerpos pueden usarse para identificar sujetos que tienen hepatitis autoinmunitaria.

25 **[0224]** Las diferencias clínicas y serológicas entre los pacientes han llevado a clasificar la HAI en dos tipos. El tipo 1 se caracteriza por la presencia de anticuerpos antimúsculo liso (SMA) y/o antinucleares (ANA) en el suero de los pacientes, mientras que el suero de los pacientes del tipo II muestra anticuerpos microsómicos de riñón antihepáticos 1 (LKM1) (Homberg y col. (1987) *Hepatology*, 7:1333; Maggiore y col. (1993) *J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.* 17:376). Un marcador serológico, los anticuerpos de citosol antihepático tipo I (LC1), se ha identificado en el 30 30% de los pacientes con una HAI de tipo II. Además, se ha demostrado que LC1 es el único marcador serológico en el 10% de los pacientes sometidos a ensayo (Martini y col. (1988) *Hepatology*, 8:1662). En un caso, el procedimiento de dosis variables múltiples de la presente descripción se usa para tratar la HAI.

## 3. Enfermedad de hígado graso

35 **[0225]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de la enfermedad de hígado graso (véase Valenti y col. (2002) *Gastroenterology* 122:274; Li y col. (2003) *Hepatology* 37:343). La enfermedad de hígado graso se refiere a una enfermedad en la que se acumula grasa (hepatocitos) en exceso en el hígado. Según se cree la enfermedad de hígado graso está causada por la sobrenutrición, la hiperingestión de alcohol, la diabetes y 40 los efectos secundarios debidos a la administración de fármacos. La enfermedad de hígado graso puede causar enfermedades graves tales como hepatitis crónica y cirrosis hepática. En pacientes con enfermedad de hígado graso, los lípidos, en particular la grasa neutra, se acumulan en los hepatocitos hasta el punto de que la cantidad supera el intervalo permisible fisiológicamente. Desde un punto de vista bioquímico, un patrón para valorar el hígado graso es que el peso de la grasa neutra sea aproximadamente el 10% (100 mg/g de peso en húmedo) o más del 45 peso en húmedo del tejido hepático. En un caso, el procedimiento de dosis variables múltiples de la presente descripción se usa para tratar la enfermedad de hígado graso.

## 4. Virus de la hepatitis B (VHB)

50 **[0226]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología del virus de la hepatitis B (véase Kasahara y col. (2003) *J Virol.* 77:2469; Wang (2003) *World J Gastroenterol.* 9:641; Biermer y col. (2003) *J Virol.* 77:4033). El término "virus de la hepatitis B" (VHB) se usa para describir el virus (virus de la hepatitis sérica) que produce hepatitis vírica de tipo B en los seres humanos. Se trata de una enfermedad vírica con un largo periodo de incubación (aproximadamente de 50 a 160 días) a diferencia del virus de la hepatitis A (virus de la hepatitis 55 infecciosa) que tiene un periodo de incubación corto. El virus de la hepatitis B se transmite normalmente por la inyección de sangre o derivados sanguíneos infectados o simplemente por el uso de agujas, bisturíes u otros instrumentos contaminados. En sentido clínico y patológico, la enfermedad es similar a la hepatitis vírica de tipo A; sin embargo, no existe inmunidad protectora cruzada. El antígeno vírico (HBsAg) está presente en el suero después de la infección.

**[0227]** El virus de la hepatitis B infecta a los seres humanos a una velocidad muy elevada. La mayoría de las personas infectadas por hepatitis B se deshacen del virus en un plazo de 6 meses, en el que una infección breve se conoce como un caso "agudo" de hepatitis B. Se estima que al menos aproximadamente 300 millones de personas son portadores crónicos del VHB. La infección con el virus provoca una diversidad de síntomas clínicos que incluyen desde síntomas gripales menores hasta el fallecimiento. En un caso, el procedimiento de dosis variables múltiples de la presente descripción se usa para tratar la infección por VHB.

5. *Hepatotoxicidad*

**[0228]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de la hepatotoxicidad (véase Bruccoleri y col. (1997) *Hepatology* 25:133; Luster y col. (2000) *Ann NY Acad Sci.* 919:214; Simeonova y col. (2001) *Toxicol Appl Pharmacol.* 177:112). El término hepatotoxicidad se refiere a un daño hepático causado por medicamentos y otras sustancias químicas o fármacos. El mejor indicador para identificar la hepatotoxicidad en un sujeto es la elevación de las medidas de ciertas enzimas en la sangre, tales como AST (aspartato aminotransferasa), ALT (alanina aminotransferasa) y GOT (glutamato oxalacetato transaminasa).

**[0229]** La hepatotoxicidad puede provocar una lesión permanente y la muerte. Los síntomas iniciales de hepatotoxicidad pueden incluir síntomas gastrointestinales agudos, por ejemplo, diarrea intensa. La segunda fase de la hepatotoxicidad se caracteriza por la remisión de síntomas. Durante esta remisión aparente, aparecen evidencias bioquímicas de lesión hepática. Durante la segunda fase es común la oliguria (descenso en la producción de orina). La tercera fase, que es la de daño hepático evidente, aparece clínicamente de 3 a 5 días después de la ingestión de la sustancia química, con la aparición de ictericia. También puede producirse insuficiencia renal. Los síntomas de la hepatitis inducida químicamente (inducida por fármacos) son similares a los de la hepatitis infecciosa. En un caso, el procedimiento de dosis variables múltiples de la presente descripción se usa para tratar la hepatotoxicidad.

6. *Insuficiencia hepática (por ejemplo, insuficiencia hepática crónica)*

**[0230]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de la insuficiencia hepática (por ejemplo, insuficiencia hepática crónica) (véase Takenaka y col. (1998) *Dig Dis Sci.* 43:887; Nagaki y col. (1999) *J Hepatol.* 31:997; Streetz y col. (2000) *Gastroenterology.* 119:446). La insuficiencia hepática, que incluye la insuficiencia hepática crónica, se desarrolla normalmente durante un periodo de años y es causada por una agresión repetida del hígado (por ejemplo, consumo abusivo de alcohol o infección por virus de la hepatitis) que daña lentamente el órgano. Con menos frecuencia, la insuficiencia hepática es aguda, y tiene lugar durante un periodo de días o semanas. Las causas de la insuficiencia hepática aguda incluyen infecciones por el virus de la hepatitis, fármacos, estado de gestación, enfermedad autoinmunitaria y súbito descenso del flujo sanguíneo en el hígado. En un caso, el procedimiento de dosis variables múltiples de la presente descripción se usa para tratar la insuficiencia hepática.

7. *Hepatitis no alcohólica, que incluye EHNA*

**[0231]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de la hepatitis no alcohólica, que incluye la esteatohepatitis no alcohólica (véase Crespo y col. (2001) *Hepatology.* 34:1158; Pessayre y col. (2002) 282(2):G193). El término "esteatohepatitis no alcohólica" o "EHNA" se refiere al desarrollo de cambios histológicos en el hígado que son comparables a los inducidos por ingesta excesiva de alcohol, pero en ausencia de consumo abusivo de alcohol. La EHNA se caracteriza por esteatosis macrovesicular y/o microvesicular, inflamación lobulillar y porta, y ocasionalmente cuerpos de Mallory con fibrosis y cirrosis. La EHNA se asocia también comúnmente con hiperlipidemia, obesidad y diabetes mellitus de tipo II.

**[0232]** Las afecciones clínicas adicionales que caracterizan a la esteatosis hepática y la inflamación incluyen un ayuno excesivo, derivación yeyunoileal, nutrición parental total, hepatitis C crónica, enfermedad de Wilson y efectos adversos de los fármacos, por ejemplo, de corticosteroides, bloqueadores del canal del calcio, altas dosis estrógenos sintéticos, metotrexato y amiodarona. Así, el término "esteatohepatitis no alcohólica" puede usarse para describir a aquellos pacientes que muestran estos hallazgos en la biopsia, junto con la ausencia de (a) consumo significativo de alcohol, (b) cirugía previa para perder peso, (c) antecedentes de consumo de drogas asociados con esteatohepatitis, (d) evidencia de hepatopatía genética o (e) infección crónica por hepatitis C (véase, por ejemplo, Ludwig y col. (1980) *Mayo Clin. Proc.* 55:434; Powell y col. (1990) *Hepatology.* 11:74). En un caso, el procedimiento de dosis variables múltiples de la presente descripción se usa para tratar la EHNA.

## N. Trastornos cutáneos y ungueales

**[0233]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de los trastornos cutáneos y ungueales. En un caso, el procedimiento de dosis variables múltiples de la presente descripción que comprende la administración de una dosis de inducción de un anticuerpo de TNF $\alpha$  seguido por una dosis de tratamiento posterior, puede usarse para tratar trastornos cutáneos y ungueales. El término "trastorno cutáneo" o "enfermedad cutánea" tal como se usa indistintamente en la presente memoria descriptiva, se refiere a anomalías, distintas de heridas con lesión, de la piel que han inducido un estado de inflamación. En un caso, el trastorno cutáneo de la presente descripción es un trastorno cutáneo inflamatorio, en el que la piel se caracteriza por dilatación capilar, infiltración leucocitaria, rubefacción, calor y/o dolor. Los ejemplos de trastornos cutáneos incluyen, pero no se limitan a, psoriasis, pénfigo vulgar, esclerodermia, dermatitis atópica, sarcoidosis, eritema nudoso, hidradenitis supurativa, liquen plano, síndrome de Sweet y vitíligo. Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "trastorno cutáneo y ungueal en el que la actividad de TNF $\alpha$  es perjudicial" pretende incluir trastornos cutáneos y/o ungueales y otros trastornos en los que se ha demostrado o se sospecha que la presencia de TNF $\alpha$  en un sujeto que sufre el trastorno es responsable de la fisiopatología del trastorno o un factor que contribuye a un empeoramiento del trastorno, por ejemplo, psoriasis. En consecuencia, los trastornos cutáneos y ungueales en los que la actividad de TNF $\alpha$  es perjudicial son trastornos en los que se espera que la inhibición de la actividad de TNF $\alpha$  alivie los síntomas y/o la progresión del trastorno. El uso de los anticuerpos, partes de anticuerpos y otros inhibidores de TNF $\alpha$  de la presente descripción en el tratamiento de trastornos cutáneos y ungueales específicos se expone en detalle a continuación. En algunos casos, el procedimiento terapéutico de la presente descripción se realiza en combinación con otro agente terapéutico, tal como se describe a continuación en la Sección IV. En un caso, el procedimiento de dosis variables múltiples de la presente descripción que comprende la administración de un anticuerpo de TNF $\alpha$  en combinación con otro agente terapéutico se usa para el tratamiento de psoriasis y el tratamiento de psoriasis asociada con artritis.

### 1. Psoriasis

**[0234]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de la psoriasis (Takematsu y col. (1989) Arch Dermatol Res. 281:398; Victor y Gottlieb (2002) J Drugs Dermatol. 1:264). El término "psoriasis" tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a trastornos cutáneos asociados con hiperplasia epidérmica. Los ejemplos de psoriasis incluyen, pero no se limitan a, psoriasis en placas crónica, psoriasis en gotas, psoriasis invertida, psoriasis pustulosa, psoriasis vulgar y psoriasis eritrodérmica. La psoriasis también puede asociarse con otros trastornos inflamatorios, que incluyen enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y artritis reumatoide (AR).

**[0235]** La psoriasis se describe como una inflamación de la piel (irritación y rubefacción) caracterizada por frecuentes episodios de rubefacción, prurito y descamación seca, espesa y plateada en la piel. En particular, se forman lesiones que implican alteraciones primarias y secundarias en la proliferación epidérmica, respuestas inflamatorias de la piel y una expresión de moléculas reguladoras tales como linfocinas y factores inflamatorios. La piel psoriásica se caracteriza morfológicamente por un aumento del recambio de las células epidérmicas, engrosamiento de la epidermis, queratinización anómala, infiltrados celulares inflamatorios en la epidermis e infiltración de linfocitos y leucocitos polimorfonucleares en la capa de la epidermis lo que produce un aumento en el ciclo de las células basales. A menudo la psoriasis afecta a las uñas, que frecuentemente muestran depresiones, separación de la uña, engrosamiento y decoloración. A menudo la psoriasis se asocia con otros trastornos inflamatorios, por ejemplo artritis, que incluye artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y enfermedad de Crohn. Aproximadamente una tercera parte de los sujetos con psoriasis tiene también artritis psoriásica (APs) que, tal como se describe anteriormente, provoca rigidez, tumefacción de las articulaciones, dolor y reducción del ámbito de movimiento (Greaves y col. (1995) N. Eng. J. Med. 332:581).

**[0236]** Las evidencias de psoriasis se observan más comúnmente en el tronco, los codos, las rodillas, el cuero cabelludo, los pliegues cutáneos o las uñas de los dedos de las manos, pero pueden afectar a cualquiera o a la totalidad de las partes de la piel. Normalmente, se tarda aproximadamente un mes para que las nuevas células cutáneas avancen desde las capas inferiores a la superficie. En la psoriasis, este proceso sólo tarda unos días, con lo que se acumulan células muertas de la piel y se forman escamas gruesas. Los síntomas de psoriasis incluyen: manchas cutáneas, que están secas o enrojecidas, cubiertas por una descamación plateada, zonas de piel levantada, acompañadas por bordes enrojecidos, que pueden agrietarse y causar dolor, y que normalmente están situados en los codos, las rodillas, el tronco, el cuero cabelludo y las manos; lesiones cutáneas, que incluyen pústulas, agrietamiento de la piel y rubefacción cutánea; dolor y molestias en las articulaciones que pueden asociarse con la artritis, por ejemplo, artritis psoriásica.

**[0237]** El tratamiento de la psoriasis incluye a menudo incluye corticoesteroides tópicos, análogos de la vitamina D y retinoides tópicos u orales, o combinaciones de los mismos. En un caso, el inhibidor de TNF $\alpha$  de la presente descripción se administra en combinación con o en presencia de uno de estos tratamientos comunes. Los agentes terapéuticos adicionales que también pueden combinarse con el inhibidor de TNF $\alpha$  de la presente descripción para el tratamiento de psoriasis se describen en más detalle en la Sección IV.

**[0238]** El diagnóstico de psoriasis se basa normalmente en el aspecto de la piel. Además puede ser necesaria una biopsia cutánea, o raspado y cultivo de zonas de la piel para descartar otros trastornos cutáneos. Pueden usarse rayos X para verificar una artritis psoriásica si el dolor de las articulaciones está presente y es persistente.

**[0239]** Las mejorías en la psoriasis en un sujeto pueden vigilarse mediante la puntuación del Índice de Gravedad y Área Psoriásica Score (IGAP) en el sujeto. El procedimiento para determinar el IGAP se ha descrito en Fredriksson y Pettersson (1978) *Dermatologica* 157:238 y Marks y col. (1989) *Arch Dermatol* 125:235. Brevemente, el índice se basa en la evaluación de cuatro puntos anatómicos, que incluyen la cabeza, las extremidades superiores, el tronco y las extremidades inferiores, para determinar el eritema, la induración y la descamación usando una escala de 5 puntos (0 = ausencia de síntomas; 1 = leve; 2 = moderado; 3 = acusado; 4 = muy acusado). Basándose en la extensión de las lesiones en un punto anatómico dado, al área afectada se le asigna un valor numérico (0 = 0; 1 = < 10%; 2 = 10-29%; 3 = 30-49%; 4 = 50-69%; 5 = 70-89%; 6 = 90-100%). A continuación se calcula la puntuación del IGAP, en la que el posible intervalo de puntuación de IGAP es de 0,0 a 72,0 donde la máxima puntuación representa eritrodermia completa del grado de mayor gravedad.

**[0240]** En un caso de la presente descripción, se usa un inhibidor de TNF $\alpha$  en el tratamiento de dosis variables múltiples para psoriasis, lo que incluye psoriasis en placas crónica, psoriasis en gotas, psoriasis invertida, psoriasis pustulosa, pénfigo vulgar, psoriasis eritrodérmica, psoriasis asociada con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y psoriasis asociada con artritis reumatoide (AR). En otro caso, se usa un inhibidor de TNF $\alpha$ , tal como D2E7, en un régimen de dosis variables múltiples para tratar a sujetos que tienen psoriasis en combinación con APs. Los tipos específicos de psoriasis incluidos en el procedimiento terapéuticos de la presente descripción se describen en detalle a continuación:

#### *a. Psoriasis en placas crónica*

**[0241]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de la psoriasis en placas crónica (Asadullah y col. (1999) *Br J Dermatol*, 141:94). La psoriasis en placas crónica (referida también como psoriasis vulgar) es la forma más común de psoriasis. La psoriasis en placas crónica se caracteriza por zonas de la piel enrojecidas y elevadas, desde el tamaño de una moneda a mucho mayor. En la psoriasis en placas crónica, las placas puede ser únicas o múltiples, pueden variar de tamaño desde unos milímetros a varios centímetros. Las placas son normalmente rojas con una superficie escamosa, y reflejan la luz cuando se raspan suavemente, para crear un efecto "plateado". Las lesiones (que a menudo son simétricas) de la psoriasis en placas crónica aparecen en todo el cuerpo, aunque con predilección para las superficies extensoras, que incluyen las rodillas, los codos, las regiones lumbosacras, el cuero cabelludo y las uñas. En ocasiones la psoriasis en placas crónica puede aparecer en el pene, la vulva y las flexuras, aunque normalmente sin descamación. El diagnóstico de pacientes con psoriasis en placas crónica se basa normalmente en las características clínicas descritas anteriormente. En particular, la distribución, el color y la descamación plateada típica de la lesión en la psoriasis en placas crónica son características de la psoriasis en placas crónica.

#### *b. Psoriasis en gotas*

**[0242]** La psoriasis en gotas se refiere a una forma de psoriasis con placas de descamación en forma característica de gotas de agua. Los brotes de la psoriasis en gotas suelen darse en general después de una infección, muy especialmente una infección de garganta estreptocócica. El diagnóstico de la psoriasis en gotas se basa normalmente en el aspecto de la piel, y en el hecho de que a menudo existen antecedentes de dolor de garganta reciente.

#### *c. Psoriasis invertida.*

**[0243]** La psoriasis invertida es una forma de psoriasis en la que el paciente presenta zonas lisas, normalmente húmedas, de piel que están enrojecidas e inflamadas, a diferencia de la descamación asociada con la



psoriasis en placas. La psoriasis invertida se refiere también como psoriasis intertriginosa o psoriasis flexural. La psoriasis invertida aparece muy especialmente en las axilas, las ingles, debajo de las mamas y en otros pliegues cutáneos en torno a los genitales y las nalgas, y, como consecuencia de los lugares de presentación, el rascado y la sudoración pueden irritar las zonas afectadas.

5

#### d. *Psoriasis pustulosa.*

**[0244]** La psoriasis pustulosa, referida también como psoriasis palmoplantar, es una forma de psoriasis que provoca ampollas con pus de tamaño y ubicación variables, pero que a menudo aparecen en las manos y los pies.

10 Las ampollas pueden ser localizadas, o extenderse en zonas amplias del cuerpo. La psoriasis pustulosa puede ser hipersensible y dolorosa, y puede causar fiebre.

#### e. *Otros trastornos psoriásicos*

15 **[0245]** Otros ejemplos de trastornos psoriásicos que pueden tratarse con el anticuerpo de TNF $\alpha$  de la presente descripción incluyen psoriasis eritrodérmica, vulgar, psoriasis asociada con EII y psoriasis asociada con artritis, que incluye artritis reumatoide.

#### 2. *Pénfigo vulgar*

20

**[0246]** El pénfigo vulgar es una grave enfermedad dermatológica sistémica autoinmunitaria que a menudo afecta a la membrana mucosa oral y la piel. Se cree que la patogenia del pénfigo vulgar es un proceso autoinmunitario que se dirige a los desmosomas de la piel y la membrana mucosa oral. En consecuencia, las células no se adhieren entre sí. El trastorno se manifiesta como una gran ampolla llena de líquido y propensa a la ruptura, y tiene un aspecto histológico distintivo. Los agentes antiinflamatorios constituyen la única terapia eficaz para esta enfermedad que tiene una tasa de mortalidad elevada. Las complicaciones que aparecen en pacientes que sufren pénfigo vulgar son dolor intratable, interferencia con la nutrición y pérdida de líquidos, e infecciones.

25

#### 3. *Dermatitis atópica / eczema*

30

**[0247]** La dermatitis atópica (referida también como eczema) es un trastorno cutáneo crónico categorizado por placas descamadas y pruríticas. Las personas con eczema tienen a menudo antecedentes familiares problemas alérgicos como asma, fiebre del heno o eczema. La dermatitis atópica es una reacción de hipersensibilidad (similar a una alergia) que aparece en la piel, y provoca inflamación crónica. La inflamación hace que la piel se vuelva prurítica y escamosa. La irritación crónica y el rascado puede provocar un engrosamiento de la piel que adquiere textura coriácea. La exposición a irritantes ambientales puede empeorar los síntomas, como sequedad de la piel, exposición al agua, cambios en la temperatura y estrés.

35

**[0248]** Los sujetos con dermatitis atópica pueden identificarse según ciertos síntomas, que a menudo incluyen prurito intenso, ampollas que supuran y se encostran, rubefacción de la piel o inflamación en torno a las ampollas, erupción, zonas cutáneas secas y coriáceas, zonas desnudas por el rascado y supuración/sangrado en los oídos.

40

#### 4. *Sarcoidosis*

45

**[0249]** La sarcoidosis es una enfermedad en la que se produce una inflamación granulomatosa en los ganglios linfáticos, los pulmones, el hígado, los ojos, la piel y/u otros tejidos. La sarcoidosis incluye sarcoidosis cutánea (sarcoidosis de la piel) y sarcoidosis nodular (sarcoidosis de los ganglios linfáticos). Los pacientes con sarcoidosis pueden identificarse por los síntomas, que a menudo incluyen malestar general, desasosiego o una sensación de enfermedad; fiebre; lesiones cutáneas.

50

#### 5. *Eritema nudoso*

**[0250]** El eritema nudoso se refiere a un trastorno inflamatorio que se caracteriza por nódulos sensibles y enrojecidos bajo la piel, normalmente en la parte anteroinferior de las piernas. Las lesiones asociadas con eritema nudoso comienzan a menudo como un bulto doloroso, plano pero firme, enrojecido y caliente (de unos 2,5 cm de longitud). Al cabo de unos días las lesiones pueden amoratarse, y después durante varias semanas virar a una mancha plana parduzca.

55

**[0251]** En algunos casos, el eritema nudoso puede asociarse con infecciones que incluyen, estreptococos, coccidioidomicosis, tuberculosis, hepatitis B, sífilis, enfermedad por arañazo de gato, tularemia, Yersinia, leptospirosis psitacosis, histoplasmosis, mononucleosis (VEB). En otros casos, eritema nudoso puede asociarse con sensibilidad a ciertos medicamentos que incluyen anticonceptivos orales, penicilina, sulfonamidas, sulfonas, 5 barbitúricos, hidantoína, fenacetina, salicilatos, yoduros y progestina. El eritema nudoso se asocia a menudo con otros trastornos que incluyen leucemia, sarcoidosis, fiebre reumática y colitis ulcerosa.

**[0252]** Los síntomas de eritema nudoso se presentan normalmente en las espinillas, aunque las lesiones también pueden aparecer en otras zonas del cuerpo, que incluyen las nalgas, las pantorrillas, los tobillos, los muslos 10 y las extremidades superiores. Otros síntomas en sujetos con eritema nudoso pueden incluir fiebre y malestar.

#### 6. Hidradenitis supurativa

**[0253]** La hidradenitis supurativa se refiere a un trastorno cutáneo en el que se desarrollan lesiones o bultos 15 inflamados, tumefactos y dolorosos en las ingles y en ocasiones bajo los brazos y debajo de las mamas. La hidradenitis supurativa aparece cuando se bloquea la producción de las glándulas apocrinas por la sudoración o cuando no son capaces de drenar normalmente debido al desarrollo glandular incompleto. Las secreciones atrapadas en las glándulas fuerzan la sudoración y proliferan las bacterias en el tejido circundante, que provoca 20 induración, inflamación e infección subcutánea. La hidradenitis supurativa se confina a aquellas zonas del cuerpo que contienen glándulas apocrinas. Estas áreas son las axilas, la areola del pezón, las ingles, el perineo y las regiones circunanal y periumbilical.

#### 7. Liquen plano

**[0254]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología del liquen plano (Sklavounou y 25 col. (2000) J Oral Pathol Med. 29:370). El liquen plano se refiere a un trastorno de la piel y las membranas mucosas que produce inflamación, prurito y lesiones cutáneas distintivas. El liquen plano puede asociarse con la hepatitis C o con ciertos medicamentos.

#### 30 8. Síndrome de Sweet

**[0255]** Las citocinas inflamatorias, que incluyen el factor de necrosis tumoral, se han relacionado con la fisiopatología del síndrome de Sweet (Reuss-Borst y col. (1993) Br J Haematol. 84:356). El síndrome de Sweet, que 35 fue descrito por R.D. Sweet en 1964, se caracteriza por la aparición súbita de fiebre, leucocitosis y erupción cutánea. La erupción consiste en pápulas y placas sensibles, eritematosas y bien demarcadas que muestran infiltrados neutrófilos densos microscópicamente. Las lesiones pueden aparecer en cualquier lugar, aunque principalmente en la parte superior del cuerpo incluida la cara. Las lesiones individuales se describen a menudo como 40 seudovesiculares o pseudopustulosas, aunque pueden ser claramente pustulosas, bullosas o ulcerativas. Se ha referido también con frecuencia afectación oral y ocular (conjuntivitis o epiescleritis) en pacientes con síndrome de Sweet. La leucemia tiene se ha asociado también con el síndrome de Sweet.

#### 9. Vitíligo

**[0256]** El vitíligo se refiere a un trastorno cutáneo en el que existe pérdida de pigmento de las áreas de piel 45 que produce la aparición de manchas blancas irregulares con textura normal de la piel. Las lesiones características del vitíligo aparecen como zonas planas despigmentadas. Los bordes de las lesiones están claramente definidos pero son irregulares. Frecuentemente las zonas afectadas en sujetos con vitíligo incluyen la cara, los codos y las rodillas, las manos y los pies y los genitales.

#### 50 10. Esclerodermia

**[0257]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de esclerodermia (Tutuncu y col. (2002) Clin Exp Rheumatol. 20(6 Suppl 28):S146; Mackiewicz y col. (2003) Clin Exp Rheumatol. 21:41; Murota y col. (2003) Arthritis Rheum. 48:1117). La esclerodermia se refiere a una enfermedad difusa del tejido conjuntivo 55 caracterizada por cambios en la piel, los vasos sanguíneos, los músculos esqueléticos y los órganos internos. La esclerodermia se refiere también como síndrome CREST o esclerosis sistémica progresiva, y normalmente afecta a personas de edades comprendidas entre 30 y 50 años. Las mujeres resultan afectadas más a menudo que los hombres.

**[0258]** La causa de esclerodermia se desconoce. La enfermedad puede producir síntomas locales o sistémicos. El curso y la gravedad de la enfermedad varía ampliamente en las personas afectadas. El exceso de depósitos de colágeno en la piel y otros órganos produce los síntomas. También se producen daños en los pequeños vasos sanguíneos en la piel y los órganos afectados. En la piel pueden producirse úlceras, calcificación y cambios en la pigmentación. Las características sistémicas pueden incluir fibrosis y degeneración del corazón, los pulmones, los riñones y el aparato digestivo.

**[0259]** Los pacientes que sufren esclerodermia muestran ciertas características clínicas, que incluyen, blanqueamiento, tonalidad azul o rubefacción de los dedos de las manos y los pies en respuesta al calor y al frío (fenómeno de Raynaud), dolor, rigidez y tumefacción de los dedos de las manos y las articulaciones, engrosamiento de la piel y manos y antebrazos brillantes, reflujo esofágico o acedía, dificultad en la deglución y disnea. Otros síntomas clínicos usados para diagnosticar la esclerodermia incluyen una velocidad de sedimentación eritrocítica (VSE) elevada, un factor reumatoide (FR) elevado, una prueba positiva de anticuerpos antinucleares, un análisis de orina que muestra proteína y sangre microscópica, una radiografía de tórax que puede mostrar fibrosis y estudios de la función pulmonar que muestran enfermedad pulmonar restrictiva.

### 11. Trastornos ungueales

**[0260]** Los trastornos ungueales incluyen cualquier anomalía de las uñas. El término "trastorno ungueal" o "enfermedad ungueal" tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a dolencias en las que las uñas de los dedos de las manos o de los pies muestran anomalías en el color, la forma, la textura o el grosor. Los trastornos ungueales específicos incluyen, pero no se limitan a, fóveas, coiloniquia, líneas de Beau, uñas en cuchara, onicólisis, uñas amarillas, terigión (observado en liquen plano) y leuconiquia. Las fóveas se caracterizan por la presencia de pequeñas depresiones de la superficie ungueal. Los bordes o elevaciones lineales pueden desarrollarse a lo largo de la uña en la dirección "longitudinal" o "transversal". Las líneas de Beau son depresiones lineales que aparecen en dirección "cruzada" (transversal) en las uñas de las manos. La leuconiquia describe puntos o rayas blancos en las uñas. La coiloniquia es una forma anómala de las uñas en la que la uña tiene bordes elevados y es fina y cóncava. La coiloniquia se asocia a menudo con deficiencia de hierro.

**[0261]** Los trastornos ungueales que pueden tratarse con el anticuerpo de TNF $\alpha$  de la presente descripción también incluyen uñas psoriásicas. Las uñas psoriásicas incluyen cambios en las uñas que son atribuibles a psoriasis. En algunos casos la psoriasis puede aparecer sólo en las uñas y en ninguna otra parte del cuerpo. Los cambios psoriásicos en las uñas pueden ser de leves a graves, y reflejan en general la magnitud de la afectación psoriásica de la placa ungueal, la matriz ungueal, es decir, el tejido a partir del cual crece la uña, el lecho ungueal, es decir, el tejido situado bajo la uña, y la piel en la base de la uña. Los daños en el lecho ungueal por el tipo de psoriasis pustulosa puede provocar la pérdida de la uña. Los cambios ungueales en la psoriasis se encuadran en general en categorías que pueden aparecer en solitario o conjuntamente. En una categoría de uñas psoriásicas, la placa ungueal aparece muy hundida, probablemente debido a defectos en el crecimiento de la uña causados por la psoriasis. En otra categoría, la uña tiene una decoloración amarilla o rosa amarillenta, probablemente debido a la afectación psoriásica del lecho ungueal. Un tercer subtipo de uñas psoriásicas se caracteriza por zonas blancas que aparecen bajo la placa ungueal. Las zonas blancas son en realidad burbujas de aire que forman puntos en los que la placa ungueal se desprende del lecho ungueal. También puede haber piel enrojecida en torno a la uña. Una cuarta categoría se evidencia por el desmenuzamiento de la placa ungueal en zonas amarillentas, es decir, onicodistrofia, probablemente debido a la afectación psoriásica de la matriz ungueal. Una quinta categoría se caracteriza por la pérdida de la uña en su totalidad debido a la afectación psoriásica de la matriz ungueal y el lecho ungueal.

**[0262]** El procedimiento de dosis variables múltiples de tratamiento de la presente descripción también puede usarse para tratar los trastornos ungueales asociados a menudo con el liquen plano. Las uñas en sujetos con liquen plano muestran a menudo un adelgazamiento y dureza superficial de la placa ungueal con bordes longitudinales o terigión.

**[0263]** El procedimiento de dosis variables múltiples de tratamiento de la presente descripción puede usarse para tratar trastornos ungueales, como los descritos en la presente memoria descriptiva. A menudo los trastornos ungueales se asocian con trastornos cutáneos. En un caso, la presente descripción incluye un procedimiento de dosis variables múltiples de tratamiento para trastornos ungueales usando un anticuerpo de TNF $\alpha$ . En otro caso, el trastorno ungueal se asocia con otro trastorno, que incluye un trastorno cutáneo tal como psoriasis. En otro caso, el trastorno asociado con un trastorno ungueal es artritis, que incluye artritis psoriásica.

### 12. Otros trastornos cutáneos y ungueales

**[0264]** El procedimiento de dosis variables múltiples de tratamiento de la presente descripción puede usarse para tratar otros trastornos cutáneos y ungueales, tales como dermatitis actínica crónica, penfigoide ampolloso y alopecia areata. La dermatitis actínica crónica (DAC) se refiere también como dermatitis por fotosensibilidad/síndrome reticuloide actínico (DF/RA). La DAC es una dolencia en la que la piel se infla, especialmente en áreas que han estado expuestas a luz solar o luz artificial. Comúnmente, los pacientes con DAC tienen alergias a determinadas sustancias que entran en contacto con su piel, en particular diversas flores, maderas, perfumes, cremas solares y compuestos de caucho. El penfigoide ampolloso se refiere a un trastorno cutáneo caracterizado por la formación de grandes ampollas en el tronco y las extremidades. La alopecia areata se refiere a pérdida de cabello caracterizada por zonas redondas de completa calvicie en el cuero cabelludo o la barba.

#### O. Vasculitis

**[0265]** El TNF $\alpha$  se ha relacionado con la fisiopatología de a variedad de vasculitis (véase, por ejemplo, Deguchi y col. (1989) Lancet. 2:745). En un caso, la presente descripción proporciona un procedimiento de dosis variables múltiples para inhibir la actividad de TNF $\alpha$  en un sujeto que sufre una vasculitis en la que la actividad de TNF $\alpha$  es perjudicial.

**[0266]** El término "vasculitis" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo de trastornos que se caracterizan por la inflamación de los vasos sanguíneos. Los vasos sanguíneos de todos los tamaños pueden verse afectados, desde el mayor vaso del cuerpo (la aorta) a los vasos sanguíneos más pequeños de la piel (capilares). El tamaño del vaso sanguíneo afectado varía según el tipo específico de vasculitis. Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "una vasculitis en la que la actividad de TNF $\alpha$  es perjudicial" pretende incluir vasculitis en la que se ha demostrado o se sospecha que la presencia de TNF $\alpha$  en un sujeto que sufre el trastorno es responsable de la fisiopatología del trastorno o un factor que contribuye a un empeoramiento del trastorno. Dichos trastornos pueden evidenciarse, por ejemplo, por un aumento en la concentración de TNF $\alpha$  en un fluido biológico de un sujeto que sufre el trastorno (por ejemplo, un aumento en la concentración de TNF $\alpha$  en suero, plasma, líquido sinovial, etc., del sujeto), que puede detectarse, por ejemplo, usando un anticuerpo anti-TNF $\alpha$  tal como se describe anteriormente.

**[0267]** Existen numerosos ejemplos de vasculitis en los que la actividad de TNF $\alpha$  es perjudicial, que incluyen la enfermedad de Behcet. El uso de los anticuerpos, partes de anticuerpos y otros inhibidores de TNF $\alpha$  para el tratamiento de dosis variables múltiples de la presente descripción de vasculitis específica se expone en detalle a continuación. En algunos casos, el anticuerpo, porción de anticuerpo u otro inhibidor de TNF $\alpha$  de la presente descripción se administra al sujeto en combinación con otro agente terapéutico, tal como se describe a continuación

**[0268]** El régimen de dosis variables múltiples de la presente descripción puede usarse para tratar una vasculitis en la que la actividad de TNF $\alpha$  es perjudicial, en el que se espera que la inhibición de la actividad de TNF $\alpha$  alivie los síntomas y/o la progresión de la vasculitis o prevenga la vasculitis. Los sujetos que sufren o están en riesgo de desarrollar vasculitis pueden identificarse a través de síntomas clínicos y pruebas. Por ejemplo, los sujetos con vasculitis desarrollan a menudo anticuerpos para ciertas proteínas en el citoplasma de neutrófilos, anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (ANCA). Así, en algunos casos, la vasculitis puede evidenciarse mediante pruebas (por ejemplo, ELISA), que miden la presencia de ANCA.

**[0269]** La vasculitis y sus consecuencias puede ser la única manifestación de enfermedad o puede ser un componente secundario de otra enfermedad primaria. La vasculitis puede confinarse a un único órgano o puede afectar simultáneamente a varios órganos, y dependiendo del síndrome, las arterias y las venas de todos los tamaños pueden verse afectadas. La vasculitis puede afectar a cualquier órgano del cuerpo.

**[0270]** En la vasculitis, la luz del vaso normalmente está comprometida, lo que se asocia con isquemia de los tejidos irrigados por el vaso afectado. El amplio rango de trastornos que pueden derivarse de este proceso se debe al hecho de que puede verse afectado cualquier tipo, tamaño y localización del vaso (por ejemplo, arteria, vena, arteriola, vénula, capilar). Las vasculitis se clasifican en general según el tamaño de los vasos afectados, tal como se describe más adelante. Debe observarse que algunas vasculitis de los vasos pequeños y grandes pueden implicar a arterias de tamaño medio; pero las vasculitis de los vasos grandes y medios no afectan a los vasos menores que las arterias. La enfermedad de los grandes vasos incluye, pero no se limita a, arteritis de células gigantes, también conocida como arteritis temporal o arteritis craneal, polimialgia reumática y enfermedad o arteritis de Takayasu, que se conoce también como síndrome del cayado aórtico, arteritis femenina juvenil y enfermedad sin pulso. La enfermedad de los vasos medios incluye, pero no se limita a, poliarteritis nudosa clásica y enfermedad de Kawasaki,

también conocida como síndrome mucocutáneo de los ganglios linfáticos. Los ejemplos no limitativos de la enfermedad de los pequeños vasos son síndrome de Behcet, granulomatosis de Wegener, poliangitis microscópica, vasculitis por hipersensibilidad, también conocida como vasculitis cutánea, vasculitis de los pequeños vasos, púrpura de Henoch-Schonlein, granulomatosis alérgica y vasculitis, también conocida como síndrome de Churg-Strauss.

- 5 Otras vasculitis incluyen, pero no se limitan a, vasculitis aislada del sistema nervioso central y tromboangitis obliterante, también conocida como enfermedad de Buerger. La poliarteritis nudosa clásica (PAN), la PAN microscópica y la granulomatosis alérgica se agrupan también a menudo y se denominan vasculitis necrosante sistémica. A continuación se ofrece una descripción más detallada de las vasculitis:

#### 10 1. Vasculitis de los grandes vasos

**[0271]** En un caso, el anticuerpo de TNF $\alpha$  de la presente descripción se usa para tratar a sujetos que tienen vasculitis de los grandes vasos. El término "grande o grandes vasos" tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a la aorta y las ramas mayores dirigidas hacia grandes regiones del organismo. Los grandes  
15 vasos incluyen, por ejemplo, la aorta, y sus ramas y venas correspondientes, por ejemplo, la arteria subclavia; la arteria braquiocefálica; la arteria carótida común; la vena innominada; las venas yugulares interna y externa; las arterias y venas pulmonares; las venas cavas; las arterias y venas renales; las arterias y venas femorales; y las arterias carótidas. A continuación se describen ejemplos de vasculitis de los grandes vasos.

#### 20 a. Arteritis de células gigantes (ACG)

**[0272]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de la arteritis de células gigantes (Sneller (2002) Cleve. Clin. J. Med. 69:SI140; Schett y col. (2002) Ann. Rheum. Dis. 61:463). La arteritis de células gigantes (ACG) se refiere a una vasculitis que implica inflamación y daños en los vasos sanguíneos, en particular las  
25 arterias grandes o medias que se ramifican desde la arteria carótida externa del cuello. La ACG se refiere también como arteritis temporal o arteritis craneal, y es la vasculitis primaria más común en ancianos. Afecta casi exclusivamente a personas de más de 50 años de edad, no obstante lo cual existen casos bien documentados de pacientes de 40 años o menos. La ACG afecta normalmente a las arterias extracraneales. La ACG puede afectar a las ramas de las arterias carótidas, que incluye la arteria temporal. La ACG es también una enfermedad sistémica  
30 que puede implicar a arterias en múltiples lugares.

**[0273]** Histopatológicamente, la ACG es una panarteritis con infiltrados de células mononucleares inflamatorios en la pared del vaso con frecuente formación de células gigantes de tipo Langhans. Existe proliferación de la íntima, inflamación granulomatosa y fragmentación de la lámina elástica interna. Los hallazgos patológicos en  
35 los órganos proceden de una isquemia relacionada con los vasos afectados.

**[0274]** Los pacientes que sufren ACG muestran ciertos síntomas clínicos, que incluyen fiebre, cefalea, anemia y alta velocidad de sedimentación eritrocítica (VSE). Otras indicaciones típicas de ACG incluyen claudicación de la mandíbula o la lengua, sensibilidad del cuero cabelludo, síntomas constitucionales, edema del disco óptico  
40 pálido (en particular edema de disco 'blanco tiza') y alteraciones visuales. El diagnóstico se confirma por biopsia de la arteria temporal.

#### b. Polimialgia reumática

**[0275]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de la polimialgia reumática (Straub y col. (2002) Rheumatology (Oxford) 41:423; Uddhammar y col. (1998) Br. J. Rheumatol. 37:766). La polimialgia reumática se refiere a un trastorno reumático que se asocia con dolor muscular moderado o intenso y rigidez en el  
45 cuello, el hombro y la cadera, muy apreciable por la mañana. También se ha detectado expresión de IL-6 e IL-1 $\alpha$  en una mayoría de los monocitos circulantes en pacientes con polimialgia reumática. La polimialgia reumática puede producirse independientemente, o puede coexistir con o preceder a ACG, que es una inflamación de los vasos  
50 sanguíneos.

#### c. Arteritis de Takayasu

**[0276]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de arteritis de Takayasu (Kobayashi y Numano (2002) Intern. Med. 41:44; Fraga y Medina (2002) Curr. Rheumatol. Rep. 4:30). La arteritis de Takayasu se refiere a una vasculitis caracterizada por una inflamación de la aorta y sus ramas principales. La arteritis de Takayasu (también conocida como síndrome del cayado aórtico, arteritis femenina juvenil y enfermedad sin pulso) afecta a la aorta torácica y abdominal y a sus ramas principales o a las arterias pulmonares. El

engrosamiento fibrótico de la pared aórtica y sus ramas (por ejemplo, arterias carótida, innominada y subclavia) puede conducir a la reducción del tamaño de la luz de los vasos que parten del cayado aórtico. Esta dolencia afecta también normalmente a las arterias renales.

5 **[0277]** La arteritis de Takayasu afecta principalmente a mujeres jóvenes, normalmente de 20 a 40 años de edad, en particular de ascendencia asiática, y puede manifestarse por malestar, artralgias y la instauración gradual de claudicación de las extremidades. La mayoría de los pacientes presentan pulsos reducidos asimétricamente, normalmente junto con un diferencial de presión arterial en los brazos. Puede producirse estenosis de la arteria coronaria y/o renal.

10

**[0278]** Las características clínicas de la arteritis de Takayasu pueden dividirse en los rasgos de la enfermedad inflamatoria temprana y los rasgos de la enfermedad tardía. Las características clínicas de la fase inflamatoria temprana de la enfermedad de Takayasu son: malestar, fiebre baja, pérdida de peso, mialgia, artralgia y eritema multiforme. Las fases tardías de la enfermedad de Takayasu se caracterizan por estenosis fibrótica de las 15 arterias y trombosis. Las principales características clínicas resultantes son fenómenos isquémicos, por ejemplo pulsos arteriales débiles y asimétricos, discrepancia de presión arterial entre los brazos, alteraciones visuales, por ejemplo escotomas y hemianopia, otras características neurológicas que incluyen vértigo y síncope, hemiparesia o accidente cerebrovascular. Las características clínicas proceden de isquemia debida a estenosis arterial y trombosis.

## 20 2. Enfermedad de los vasos medios

**[0279]** En un caso, el anticuerpo de TNF $\alpha$  de la presente descripción se usa para tratar a sujetos que tienen vasculitis de los vasos medios. El término "vaso o vasos medios" se usa para referirse a aquellos vasos sanguíneos que son las principales arterias viscerales. Los ejemplos de vasos medios incluyen las arterias y venas 25 mesentéricas, las arterias y venas iliacas y las arterias y venas maxilares. A continuación se describen ejemplos de vasculitis de los vasos medios.

### a. Poliarteritis nudosa

30 **[0280]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de poliarteritis nudosa (DiGirolamo y col. (1997) J. Leukoc. Biol 61:667). La poliarteritis nudosa, o periarteritis nudosa se refiere a una vasculitis que es una enfermedad grave de los vasos sanguíneos en la que las arterias de tamaño pequeño y medio se hinchan y resultan dañadas al ser atacadas por células inmunitarias perjudiciales. La poliarteritis nudosa afecta normalmente a 35 adultos con más frecuencia que a niños. Daña los tejidos irrigados por las arterias afectadas dado que no reciben suficiente oxígeno y nutrientes sin un riego sanguíneo adecuado.

**[0281]** Los síntomas que se muestran en pacientes con poliarteritis nudosa proceden en general del daño en los órganos afectados, a menudo la piel, el corazón, los riñones y el sistema nervioso. Los síntomas generalizados de poliarteritis nudosa incluyen fiebre, fatiga, debilidad, pérdida de apetito y pérdida de peso. Son comunes los 40 dolores musculares (mialgia) y de las articulaciones (artralgia). La piel de sujetos con poliarteritis nudosa también puede mostrar erupciones, tumefacción, úlceras y bultos (lesiones nodulares).

**[0282]** La PAN clásica (poliarteritis nudosa) es una arteritis sistémica de arteritis muscular pequeña o media en la que es común la afectación de las arterias renales y viscerales. Los vasos abdominales tienen aneurismas u 45 oclusiones en el 50% de los pacientes con PAN. La PAN clásica no afecta a las arterias pulmonares aunque los vasos bronquiales pueden verse afectados. Los granulomas, una eosinofilia importante y una diátesis alérgica no forman parte del síndrome. Aunque puede resultar afectado cualquier sistema orgánico, las manifestaciones más comunes incluyen neuropatía periférica, mononeuritis múltiple, isquemia intestinal, isquemia renal, dolor testicular y livedo reticular.

50

### b. Enfermedad de Kawasaki

**[0283]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de la enfermedad de Kawasaki (Sundel (2002) Curr. Rheumatol. Rep. 4:474; Gedalia (2002) Curr. Rheumatol. Rep. 4:25). Aunque la causa de la 55 enfermedad de Kawasaki se desconoce, se asocia con inflamación aguda de las arterias coronarias, lo que sugiere que el tejido dañado asociado con esta enfermedad puede estar mediado por agentes proinflamatorios como TNF $\alpha$ . La enfermedad de Kawasaki se refiere a una vasculitis que afecta a las membranas mucosas, los ganglios linfáticos, el revestimiento de los vasos sanguíneos y el corazón. La enfermedad de Kawasaki se refiere también a menudo como síndrome mucocutáneo de los ganglios linfáticos, enfermedad mucocutánea de los ganglios linfáticos y

poliarteritis infantil. Los sujetos afectados por enfermedad de Kawasaki desarrollan vasculitis que afecta a menudo a las arterias coronarias lo que puede conducir a miocarditis y pericarditis. A menudo, cuando la inflamación aguda disminuye, las arterias coronarias pueden desarrollar aneurisma y trombosis y conducir a infarto de miocardio.

- 5 **[0284]** La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica febril asociada con edema en las palmas de las manos y las plantas de los pies, con aumento de tamaño de los ganglios linfáticos cervicales, labios agrietados y "lengua de fresa". Aunque la respuesta inflamatoria se produce en vasos de todo el cuerpo, la localización más común del daño en los órganos finales es en las arterias coronarias. La enfermedad de Kawasaki afecta predominantemente a niños de menos de 5 años. La incidencia más elevada se produce en Japón, aunque cada vez  
10 es más reconocida en Occidente y hoy es la causa principal de cardiopatía adquirida en niños estadounidenses. La complicación más grave de la enfermedad de Kawasaki es la arteritis coronaria y la formación de aneurismas que aparece en la tercera parte de los pacientes no tratados.

### 3. *Enfermedad de los pequeños vasos*

15

- [0285]** En un caso, el anticuerpo de TNF $\alpha$  de la presente descripción se usa para tratar a sujetos que presentan vasculitis de los pequeños vasos. El término "pequeño o pequeños vasos" se usa para referirse a las arteriolas, las vénulas y los capilares. Las arteriolas son arterias que contienen sólo 1 ó 2 capas de células de músculo liso y son terminales y continuas con la red capilar. Las vénulas transportan sangre desde la red capilar a las venas y los capilares conectan las arteriolas y las vénulas. A continuación se describen ejemplos de vasculitis de los pequeños vasos.

#### a. *Enfermedad de Behcet*

- 25 **[0286]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de la enfermedad de Behcet (Sfikakis (2002) Ann. Rheum. Dis. 61:ii51-3; Dogan y Farah (2002) Oftalmología. 52:23). La enfermedad de Behcet es un trastorno crónico que comporta inflamación de los vasos sanguíneos de todo el cuerpo. La enfermedad de Behcet también puede causar varios tipos de lesiones cutáneas, artritis, inflamación intestinal y meningitis (inflamación de las membranas del encéfalo y la médula espinal). Como consecuencia de la enfermedad de Behcet,  
30 el sujeto con el trastorno puede tener inflamación en los tejidos y órganos de todo el cuerpo, lo que incluye el tubo digestivo, el sistema nervioso central, el sistema vascular, los pulmones y los riñones. La enfermedad de Behcet es tres veces más común en hombres que en mujeres y es más común en el Mediterráneo oriental y en Japón.

- [0287]** Los sujetos que tienen enfermedad de Behcet pueden mostrar síntomas clínicos que incluyen úlceras  
35 orales recurrentes (semejantes a úlceras gangrenosas), úlceras genitales recurrentes e inflamación ocular. Los niveles séricos de TNF $\alpha$ , IL-8, IL-1, IL-6 INF- $\gamma$  e IL-12 son elevados en los pacientes de Behcet, y se ha demostrado que la producción de estos factores es elevada en los monocitos de pacientes de Behcet (véase, por ejemplo, Inflammatory Disease of Blood Vessels (2001) Marcel Dekker, Inc., eds. G.S. Hoffman y C.M. Weyand, p. 473).

#### 40 b. *Granulomatosis de Wegener*

- [0288]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de granulomatosis de Wegener (Marquez y col. (2003) Curr. Rheumatol. Rep. 5:128; Harman y Margo (1998) Surv. Ophthalmol. 42:458). La granulomatosis de Wegener se refiere a una vasculitis que provoca inflamación de los vasos sanguíneos en el tracto  
45 respiratorio superior (nariz, senos, oídos), los pulmones y los riñones. La granulomatosis de Wegener se refiere también como granulomatosis de la línea media. La granulomatosis de Wegener incluye una inflamación granulomatosa que afecta al tracto respiratorio, y la vasculitis necrosante que afecta a los vasos de tamaño medio. Los sujetos que presentan granulomatosis de Wegener también tienen a menudo artritis (inflamación de las articulaciones). También puede estar presente glomerulonefritis en los sujetos afectados, aunque puede estar  
50 afectado prácticamente cualquier órgano.

- [0289]** Los pacientes afectados por granulomatosis de Wegener muestran normalmente síntomas clínicos que comprenden sinusitis o epistaxis recurrente, úlceras mucosas, otitis media, tos, hemoptisis y disnea. Los primeros síntomas de granulomatosis de Wegener incluyen frecuentemente síntomas del tracto respiratorio superior,  
55 dolores articulares, debilidad y cansancio.

#### c. *Síndrome de Churg-Strauss*

- [0290]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de síndrome de Churg-Strauss

(Gross (2002) Curr. Opin. Rheumatol. 14:11; Churg (2001) Mod. Pathol. 14:1284). El síndrome de Churg-Strauss se refiere a una vasculitis que es sistémica y muestra signos de manifestación temprana de asma y eosinofilia. El síndrome de Churg-Strauss se refiere también como granulomatosis y angiitis alérgica, y se produce en el cuadro de rinitis alérgica, asma y eosinofilia. En el síndrome de Churg-Strauss aparece también sinusitis e infiltrados pulmonares, que afectan principalmente al pulmón y el corazón. Son comunes la neuropatía periférica, la arteritis coronaria y la afectación gastrointestinal.

**[0291]** Los pacientes que padecen síndrome de Churg-Strauss pueden diagnosticarse según criterios establecidos por el American College of Rheumatology (ACR). Estos criterios estaban dirigidos a distinguir el SCS de otras formas de vasculitis. No todos los pacientes cumplen todos los criterios. Algunos, de hecho, pueden tener sólo 2 ó 3 criterios, aunque aun así se clasifican dentro del síndrome de Churg-Strauss. El ACR seleccionó 6 características (criterios) de la enfermedad como los que mejor distinguen el síndrome de Churg-Strauss de otras vasculitis. Estos criterios incluyen: 1) asma; 2) eosinofilia [ $>10\%$  de recuento leucocitario]; 3) mononeuropatía; 4) infiltrados pulmonares transitorios en radiografías de tórax; 5) anomalías en los senos paranasales; y 6) biopsia que contiene un vaso sanguíneo con eosinófilos extravasculares.

#### P. Otros trastornos relacionados con TNF $\alpha$

**[0292]** En un caso, la presente descripción presenta un procedimiento de dosis variables múltiples para el tratamiento de un trastorno relacionado con TNF $\alpha$  en el que la actividad de TNF $\alpha$  es perjudicial, que comprende la administración a un sujeto de una dosis de inducción de un inhibidor de TNF $\alpha$  y una dosis de tratamiento posterior, de manera que se trata dicho trastorno relacionado con TNF $\alpha$ . A continuación se exponen en detalle ejemplos de trastornos relacionados con TNF $\alpha$  en los que la actividad de TNF $\alpha$  es perjudicial.

#### 25 1. Artritis juvenil

**[0293]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de la artritis juvenil, que incluye artritis reumatoide juvenil (Grom y col. (1996) Arthritis Rheum. 39:1703; Mangge y col. (1995) Arthritis Rheum. 8:211). En un caso, el anticuerpo de TNF $\alpha$  de la presente descripción se usa para tratar la artritis reumatoide juvenil.

**[0294]** El término "artritis reumatoide juvenil" o "ARJ" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a una enfermedad inflamatoria crónica que tiene lugar antes de los 16 años de edad que puede causar daños en las articulaciones o el tejido conjuntivo. La ARJ se refiere también como poliartritis crónica juvenil y enfermedad de Still.

**[0295]** La ARJ provoca inflamación y rigidez en las articulaciones durante más de 6 semanas en un niño de 16 años de edad o menos. La inflamación provoca rubefacción, tumefacción, calor y dolor en las articulaciones. Cualquier articulación puede resultar afectada y la inflamación puede limitar la movilidad de las articulaciones afectadas. Un tipo de ARJ también puede afectar a los órganos internos.

**[0296]** La ARJ se clasifica a menudo en tres tipos por el número de articulaciones afectadas, los síntomas y la presencia o ausencia de ciertos anticuerpos presentes mediante un análisis de sangre. Estas clasificaciones ayudan al médico a determinar cómo progresará la enfermedad y si los órganos internos o la piel están afectados. Las clasificaciones de ARJ incluyen las siguientes:

- a. ARJ pauciarticular, en la que el paciente tiene cuatro articulaciones afectadas o menos. La pauciarticular es la forma más común de ARJ, y normalmente afecta a las grandes articulaciones, como las rodillas.
- b. ARJ poliarticular, en la que están afectadas cinco articulaciones o más. Las pequeñas articulaciones, tales como las de las manos y los pies, suelen ser las más afectadas, pero la enfermedad también puede afectar a las grandes articulaciones.
- c. ARJ sistémica que se caracteriza por tumefacción articular, fiebre, una ligera erupción cutánea y también puede afectar a órganos internos tales como el corazón, el hígado, el bazo y los ganglios linfáticos. La ARJ sistémica se refiere también como enfermedad de Still. Un pequeño porcentaje de estos niños desarrolla artritis en muchas articulaciones y puede tener artritis grave que persiste en la edad adulta.

#### 55 2. Endometriosis

**[0297]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de la endometriosis, ya que las mujeres con endometriosis presentan niveles peritoneales elevados de TNF (Eisermann y col. (1988) Fertil Steril



50:573; Halme (1989) Am J Obstet Gynecol 161:1718; Mori y col. (1991) Am J Reprod Immunol 26:62; Taketani y col. (1992) Am J Obstet Gynecol 167:265; Overton y col. (1996) Hum Reprod 1996; 11:380). En un caso, el anticuerpo de TNF $\alpha$  de la presente descripción se usa para tratar la endometriosis. El término "endometriosis" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a una dolencia en la que el tejido que normalmente reviste el útero (endometrio) crece en otras zonas del cuerpo, causando dolor, sangrado irregular y frecuentemente infertilidad.

### 3. Prostatitis

10 **[0298]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de la prostatitis, ya que los hombres con prostatitis crónica y dolor pélvico crónico tienen niveles significativamente más elevados de TNF e IL-1 en el semen en comparación con los controles (Alexander y col. (1998) Urology 52:744; Nadler y col. (2000) J Urol 164:214; Orhan y col. (2001) Int J Urol 8:495). Además, en un modelo de prostatitis en ratas los niveles de TNF también estaban aumentados en comparación con los controles (Asakawa y col. (2001) Hinyokika Kyo 47:459; Harris y col. (2000) Prostate 44:25). En un caso, el anticuerpo de TNF $\alpha$  de la presente descripción se usa para tratar la prostatitis.

20 **[0299]** El término "prostatitis" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a una inflamación de la próstata. La prostatitis se refiere también como síndrome de dolor pélvico. La prostatitis se manifiesta en diversas formas, que incluyen prostatitis no bacteriana, prostatitis aguda, prostatitis bacteriana y prostatitis aguda. La prostatitis aguda se refiere a una inflamación de la próstata que se desarrolla de forma súbita. La prostatitis aguda está causada normalmente por una infección bacteriana de la próstata. La prostatitis crónica es una inflamación de la próstata que se desarrolla gradualmente, persiste durante un periodo prolongado y normalmente tiene síntomas sutiles. La prostatitis crónica es causada también normalmente por una infección bacteriana.

25

### 4. Neovascularización coroidea

30 **[0300]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de la neovascularización coroidea. Por ejemplo, en membranas neovasculares coroides extirpadas quirúrgicamente, los vasos neovasculares se tiñeron de positivo para TNF y para IL-1 (Oh H y col. (1999) Invest Ophthalmol Vis Sci 40:1891). En un caso, el anticuerpo de TNF $\alpha$  de la presente descripción se usa para tratar la neovascularización coroidea. El término "neovascularización coroidea" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere al crecimiento de nuevos vasos sanguíneos que se originan en la coroides a través de una rotura en la membrana de Bruch en el epitelio del pigmento subretiniano (EP sub-R) o espacio subretiniano. La neovascularización coroidea (NVC) es una causa importante de pérdida visual en pacientes con la dolencia.

35

### 5. Ciática

40 **[0301]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de la ciática (Ozaktay et al. (2002) Eur Spine J. 11:467; Brisby y col. (2002) Eur Spine J. 11:62). En un caso, el anticuerpo de TNF $\alpha$  de la presente descripción se usa para tratar la ciática. El término "ciática" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a una dolencia que implica un deterioro del movimiento y/o la sensibilidad en la pierna, causado por daños en el nervio ciático. La ciática se refiere también comúnmente como neuropatía del nervio ciático y disfunción del nervio ciático. La ciática es una forma de neuropatía periférica. Aparece cuando existe un daño en el nervio ciático, localizado en la parte posterior de la pierna. El nervio ciático controla los músculos de la parte posterior de la rodilla y la parte inferior de la pierna y proporciona sensibilidad a la parte posterior del muslo, parte de la pierna inferior y la planta del pie. La ciática puede ser indicativa de otro trastorno, que incluye una hernia de disco lumbar, estenosis raquídea, enfermedad discal degenerativa, espondilolistesis istmica y síndrome piniforme.

### 50 6. Síndrome de Sjogren

**[0302]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología del síndrome de Sjogren (Koski y col. (2001) Clin Exp Rheumatol. 19:131). En un caso, el anticuerpo de TNF $\alpha$  de la presente descripción se usa para tratar el síndrome de Sjogren. El término "síndrome de Sjogren" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a un trastorno inflamatorio sistémico caracterizado por sequedad de boca, disminución del lagrimeo y otras membranas mucosas secas, y a menudo se asocia con trastornos reumáticos autoinmunitarios, tales como artritis reumatoide. La sequedad de los ojos y la boca es el síntoma más común de este síndrome. Los síntomas pueden aparecer en solitario, o con síntomas asociados con artritis reumatoide u otras enfermedades del tejido conjuntivo. Puede existir un aumento de tamaño asociado de las glándulas salivares. Otros órganos pueden resultar afectados.

El síndrome puede asociarse con artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, esclerodermia, polimiositis y otras enfermedades.

#### 7. *Uveítis*

5

**[0303]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de la uveítis (Wakefield y Lloyd (1992) *Cytokine* 4:1; Woon y col. (1998) *Curr Eye Res.* 17:955). En un caso, el anticuerpo de TNF $\alpha$  de la presente descripción se usa para tratar la uveítis. El término "uveítis" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a una inflamación de la úvea, que es la capa situada entre la esclerótica y la retina, que incluye el iris, el

10

cuerpo ciliar y la coroides. La uveítis se refiere también comúnmente como iritis, pars planitis, coroiditis, coriorretinitis, uveítis anterior y uveítis posterior. La forma más común de uveítis es la uveítis anterior, que implica inflamación de la parte delantera del ojo, que normalmente está aislada en el iris. Esta dolencia recibe a menudo el nombre de iritis. En un caso, el término uveítis se refiere a una inflamación de la úvea que excluye inflamación asociada con una enfermedad autoinmunitaria, es decir, excluye la uveítis autoinmunitaria.

15

#### 8. *Degeneración macular húmeda*

**[0304]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de la degeneración macular húmeda. En un caso, el anticuerpo de TNF $\alpha$  de la presente descripción se usa para tratar la degeneración macular húmeda. El término "degeneración macular húmeda" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a un trastorno que afecta a la mácula (la parte central de la retina del ojo) y provoca una disminución de la agudeza visual y posible pérdida de la visión central. Los pacientes con degeneración macular húmeda desarrollan nuevos vasos sanguíneos bajo la retina, lo que provoca hemorragia, tumefacción y tejido cicatricial.

20

#### 25 9. *Osteoporosis*

**[0305]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de la osteoporosis (Tsumimoto y col. (1999) *J Bone Miner Res.* 14:1751). La osteoporosis se usa para referirse a un trastorno caracterizado por la pérdida progresiva de densidad ósea y el adelgazamiento del tejido óseo. La osteoporosis aparece cuando el cuerpo no consigue formar suficiente hueso nuevo, o cuando se reabsorbe demasiado hueso por parte del organismo, o ambas cosas. El anticuerpo de TNF $\alpha$ , o fragmento de unión a antígeno del mismo, de la presente descripción puede usarse para tratar la osteoporosis.

30

#### 10. *Artrosis*

35

**[0306]** El factor de necrosis tumoral se ha relacionado con la fisiopatología de la artrosis (Venn y col. (1993) *Arthritis Rheum.* 36:819; Westacott y col. (1994) *J Rheumatol.* 21:1710). La artrosis se refiere también como artrosis hipertrófica, osteoartrosis y enfermedad articular degenerativa. La artrosis es una enfermedad degenerativa crónica de las articulaciones esqueléticas, que afecta a articulaciones específicas, comúnmente las rodillas, las caderas, las articulaciones de las manos y la columna vertebral, en adultos de todas las edades. La artrosis se caracteriza por una serie de las siguientes manifestaciones que incluyen degeneración y adelgazamiento del cartílago articular con desarrollo asociado de "úlceras" o cráteres, formación de osteófitos, hipertrofia del hueso en los márgenes y cambios en la membrana sinovial y aumento de tamaño de las articulaciones afectadas. Además, la artrosis se acompaña de dolor y rigidez, en particular después de una actividad prolongada. El anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, de la presente descripción puede usarse para tratar la artrosis. Los hallazgos radiológicos característicos de la artrosis incluyen estrechamiento del espacio articular, esclerosis subcondral, osteofitosis, formación de quistes subcondrales, aflojamiento del cuerpo óseo (o "ratón articular").

45

**[0307]** Las medicaciones usadas para tratar la artrosis incluyen una diversidad de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Además, para tratar la artrosis se usan también inhibidores de COX 2, que incluyen Celebrex, Vioxx, y Bextra, y Etoricoxib. Los esteroides, que se inyectan directamente en la articulación, también pueden usarse para reducir la inflamación y el dolor. En un caso de la presente descripción, los anticuerpos de TNF $\alpha$  de la presente descripción se administran en combinación con un AINE, un inhibidor de COX2 y/o esteroides.

50

#### 55 11. *Otros*

**[0308]** Los procedimientos de la presente descripción también pueden usarse para tratar otros trastornos diversos en los que la actividad de TNF $\alpha$  es perjudicial. Los ejemplos de otras enfermedades y trastornos en los que la actividad de TNF $\alpha$  se ha relacionado con la fisiopatología, y así pueden tratarse usando un anticuerpo, o porción

de anticuerpo, de la presente descripción, incluyen trastornos óseos inflamatorios, enfermedad por reabsorción ósea, alteraciones de la coagulación, quemaduras, lesión por reperfusión, formación de queloides, formación de tejido cicatricial, pirexia, enfermedad periodontal, obesidad, toxicidad por radiación, caquexia relacionada con la edad, enfermedad de Alzheimer, edema cerebral, lesión cerebral inflamatoria, cáncer, síndrome de fatiga crónica, dermatomiositis, reacciones farmacológicas, tales como síndrome de Stevens-Johnson y reacción de Jarisch-Herxheimer, edema en y/o alrededor de la médula espinal, fiebres periódicas familiares, síndrome de Felty, fibrosis, glomerulonefritis (por ejemplo, glomerulonefritis post-estreptocócica o nefropatía de IgA), aflojamiento de prótesis, poliangiitis microscópica, trastorno del tejido conjuntivo mixto, mieloma múltiple, cáncer y caquexia, trastorno orgánico múltiple, síndrome mielodisplásico, osteólisis por orquitis, pancreatitis, que incluye absceso agudo, crónico y pancreático, polimiositis, insuficiencia renal progresiva, seudogota, piodermia gangrenosa, policondritis recidivante, cardiopatía reumática, sarcoidosis, colangitis esclerosante, accidente cerebrovascular, reparación de aneurisma aórtico toracoabdominal (AATA), síndrome periódico asociado a receptor de TNF (SPART), síntomas relacionados con vacunación contra la fiebre amarilla, enfermedades inflamatorias asociadas con el oído, inflamación crónica del oído, otitis media crónica con o sin colesteatoma, inflamación del oído pediátrica, mitosis, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, terapia asociada con síndrome inflamatorio inducido (por ejemplo, síndromes después de administración de IL-2) y un trastorno asociado con una lesión por reperfusión.

**[0309]** Debe entenderse que todos los trastornos mencionados anteriormente relacionados con TNF $\alpha$  incluyen las formas adultas y juveniles de la enfermedad cuando resulta apropiado. También debe entenderse que todos los trastornos mencionados anteriormente incluyen formas crónicas y agudas de la enfermedad. Además, los procedimientos de dosis variables múltiples de la presente descripción pueden usarse para tratar cada uno de los trastornos mencionados anteriormente relacionados con TNF $\alpha$  en solitario o en combinación entre sí, por ejemplo, en un sujeto que sufre uveítis y lupus.

#### 25 IV. Composiciones farmacéuticas y administración farmacéutica

##### A. Composiciones y administración

**[0310]** Los anticuerpos, porciones de anticuerpo y otros inhibidores de TNF $\alpha$  para su uso en los procedimientos de dosis variables múltiples de la presente descripción pueden incorporarse en composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración a un sujeto. Normalmente, la composición farmacéutica comprende un anticuerpo, porción de anticuerpo u otro inhibidor de TNF $\alpha$  de la presente descripción y un soporte farmacéuticamente aceptable. Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, "soporte farmacéuticamente aceptable" incluye cualquier disolvente, medio de dispersión, recubrimiento, agente antibacteriano y antifúngico, agentes isotónico y de retraso de la absorción, y similares que son compatibles fisiológicamente. Los ejemplos de soportes farmacéuticamente aceptables incluyen uno o más entre agua, suero salino, suero salino con tampón de fosfato, dextrosa, glicerol, etanol y similares, así como combinaciones de los mismos. En muchos casos, es preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol, o cloruro de sodio en la composición. Los soportes farmacéuticamente aceptables pueden comprender además cantidades menores de sustancias auxiliares tales como agentes de humectación o emulsionantes, conservantes o tampones, que mejoran la vida en almacenamiento o la eficacia del anticuerpo, porción de anticuerpo u otro inhibidor de TNF $\alpha$ .

**[0311]** Las composiciones para su uso en los procedimientos de la presente descripción pueden estar en diversas formas. Incluyen, por ejemplo, formas de dosificación líquidas, semisólidas y sólidas, tales como soluciones líquidas (por ejemplo, soluciones inyectables e infusibles), dispersiones o suspensiones, comprimidos, píldoras, polvos, liposomas y supositorios. La forma preferida depende del modo de administración pretendido y de la aplicación terapéutica. Las composiciones preferidas típicas están en la forma de soluciones inyectables o infundibles, tales como composiciones similares a las usadas para inmunización pasiva de seres humanos con otros anticuerpos u otros inhibidores de TNF $\alpha$ . El modo de administración preferido es parenteral (por ejemplo, intravenoso, subcutáneo, intraperitoneal, intramuscular). En un caso preferido, el anticuerpo u otro inhibidor de TNF $\alpha$  se administra por infusión o inyección intravenosa. En otro caso preferido, el anticuerpo u otro inhibidor de TNF $\alpha$  se administra por inyección intramuscular o subcutánea.

**[0312]** Las composiciones terapéuticas deben ser normalmente estériles y estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento. La composición puede formularse en forma de solución, microemulsión, dispersión, liposoma, u otra estructura ordenada adecuada para una concentración de fármaco elevada. Las soluciones inyectables estériles pueden prepararse incorporando el compuesto activo (es decir, anticuerpo, porción de anticuerpo u otro inhibidor de TNF $\alpha$ ) en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido por esterilización filtrada. En general, las

dispersiones se preparan por incorporación del compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los procedimientos de preparación preferidos son secado al vacío y liofilización que produce un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado  
 5 adicional de una solución previamente filtrada estéril del mismo. La fluidez apropiada de una solución 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 dispersión y por el uso de tensioactivos. La absorción prolongada de composiciones inyectables puede realizarse incluyendo en la composición un agente que retrase la absorción, por ejemplo, sales de monoestearato y gelatina.

10 **[0313]** También pueden incorporarse compuestos activos suplementarios en las composiciones. En algunos casos, un anticuerpo o porción de anticuerpo para su uso en los procedimientos de la presente descripción está coformulado y/o coadministrado con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, un anticuerpo anti-hTNF $\alpha$  o porción de anticuerpo de la presente descripción puede coformularse y/o coadministrarse con uno o más  
 15 DMARD o uno o más AINE o uno o más anticuerpos adicionales que se unen a otras dianas (por ejemplo, anticuerpos que se unen a otras citocinas o que se unen a moléculas de la superficie celular), una o más citocinas, receptor TNF $\alpha$  soluble (véase, por ejemplo, documento PCT n $^{\circ}$  publicación WO-94/06.476) y/o uno o más agentes químicos que inhiben la producción o la actividad de hTNF $\alpha$  (tales como derivados de ciclohexano-ilideno tal como se describe en el documento PCT n $^{\circ}$  publicación WO-93/19.751) o cualquier combinación del mismo. Además, uno o  
 20 más anticuerpos de la presente descripción pueden usarse en combinación con dos o más de los agentes terapéuticos anteriores. Dichas terapias de combinación pueden usar ventajosamente dosificaciones inferiores de los agentes terapéuticos administrados, evitando así posibles efectos secundarios, complicaciones o bajo nivel de respuesta por el paciente asociado con las diversas monoterapias.

25 **[0314]** En un caso, la presente descripción incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un inhibidor de TNF $\alpha$  y un soporte farmacéuticamente aceptable, en el que la cantidad eficaz del inhibidor de TNF $\alpha$  puede ser eficaz para tratar un trastorno relacionado con TNF $\alpha$ , que incluye, por ejemplo, enfermedad de Crohn, en un régimen de dosis variables múltiples. En un caso, el anticuerpo o porción de anticuerpo para su uso en los procedimientos de dosis variables múltiples de la presente descripción se incorpora en una  
 30 formulación farmacéutica tal como se describe en los documentos WO-2004/016.286 y US-2004-0.033.228.

**[0315]** Esta formulación incluye una concentración 50 mg/ml del anticuerpo D2E7, en el que una jeringa precargada contiene 40 mg de anticuerpo para inyección subcutánea.

35 **[0316]** Los anticuerpos, porciones de anticuerpo, y otros inhibidores de TNF $\alpha$  de la presente descripción pueden administrarse mediante diversos procedimientos conocidos en la técnica, aunque para muchas aplicaciones terapéuticas, la vía/modo preferidos de administración es la inyección subcutánea. En otro caso, la administración es por medio de inyección o infusión intravenosa. Como apreciarán los expertos en la materia, la vía y/o modo de administración variará dependiendo de los resultados deseados. En algunos casos, el compuesto activo puede  
 40 prepararse con un soporte que protegerá el compuesto frente a la liberación rápida, tal como una formulación de liberación controlada, que incluye implantes, parches transdérmicos y sistemas de suministro microencapsulados. Pueden usarse polímeros biodegradables biocompatibles, tales como vinilacetato de etileno, polianhídridos, poliácido glicólico, colágeno, poliortoésteres y poliácido láctico. Muchos procedimientos para la preparación de dicha formulación están patentados o son conocidos en general para los expertos en la materia. Véase, por ejemplo,  
 45 Sustained and Controller Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1978.

**[0317]** Los anticuerpos de TNF $\alpha$  de la presente descripción también pueden administrarse en forma de formulaciones cristalinas de proteínas que incluyen una combinación de cristales de proteínas encapsulados en un  
 50 soporte polimérico para formar partículas recubiertas. Las partículas recubiertas de la formulación cristalina de proteínas pueden tener una morfología esférica y ser microesferas de hasta 500 micrómetros de diámetro o pueden tener alguna otra morfología y ser micropartículas. La concentración mejorada de cristales de proteínas permite el suministro del anticuerpo de la presente descripción por vía subcutánea. En un caso, los anticuerpos de TNF $\alpha$  de la presente descripción son suministrados por medio de un sistema de suministro de proteínas, en el que una o más de  
 55 la composición o formulación cristalina de proteínas, se administra a un sujeto con un trastorno relacionado con TNF $\alpha$ . Las composiciones y procedimientos de preparación de formulaciones estabilizadas de cristales de anticuerpos enteros o fragmento de cristales de anticuerpos también se describen en el documento WO-02/072.636.

**[0318]** En un caso, una formulación que comprende los fragmentos de anticuerpos cristalizados descritos en

los documentos WO-2004/016.286 y US-2004/0.033.228 se usan para tratar un trastorno relacionado con TNF $\alpha$  usando los procedimientos de dosis variables múltiples de la presente descripción.

**[0319]** En algunos casos, un anticuerpo, porción de anticuerpo u otro inhibidor de TNF $\alpha$  de la presente descripción puede administrarse oralmente, por ejemplo, con un diluyente insertado o un soporte comestible asimilable. El compuesto (y otros ingredientes, si se desea) puede estar también confinado en una cápsula de gelatina dura o blanda, prensado en comprimidos o incorporado directamente en la dieta del sujeto. Para administración terapéutica oral, los compuestos pueden incorporarse con excipientes y usarse en la forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Para administrar un compuesto de la presente descripción por una vía distinta de la administración parenteral puede ser necesario recubrir el compuesto con, o coadministrar el compuesto con, un material para prevenir su inactivación.

**[0320]** Las composiciones farmacéuticas de la presente descripción pueden incluir una "cantidad terapéuticamente eficaz" o una "cantidad profilácticamente eficaz" de un anticuerpo o porción de anticuerpo de la presente descripción. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, en dosificaciones y durante periodos de tiempo necesarios, para alcanzar el resultado terapéutico deseado. Una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo, porción de anticuerpo u otro inhibidor de TNF $\alpha$  puede variar según factores tales como el estado patológico, la edad, el sexo y el peso de la persona, y la capacidad del anticuerpo, porción de anticuerpo u otro inhibidor de TNF $\alpha$  de desencadenar una respuesta deseada en la persona. Una cantidad terapéuticamente eficaz es también aquella en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial del anticuerpo, porción de anticuerpo u otro inhibidor de TNF $\alpha$  se ve compensado por los efectos terapéuticamente beneficiosos. Una "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, en dosificaciones y durante periodos de tiempo necesarios, para alcanzar el resultado profiláctico deseado. Normalmente, dado que se usa una dosis profiláctica en sujetos antes o en una fase temprana de la enfermedad, la cantidad profilácticamente eficaz será inferior que la cantidad terapéuticamente eficaz.

**[0321]** Los regímenes posológicos pueden ajustarse para proporcionar la respuesta óptima deseada (por ejemplo, una respuesta terapéutica o profiláctica). Por ejemplo, puede administrarse un único bolo, pueden administrarse varias dosis divididas con el tiempo o puede reducirse o aumentarse proporcionalmente la dosis según lo indiquen las exigencias de la situación terapéutica. Resulta especialmente ventajoso formular composiciones parenterales en forma de dosis unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma de dosis unitaria tal como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos mamíferos que serán objeto de tratamiento; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el soporte farmacéutico requerido. La especificación de las formas de dosis unitaria de la presente descripción están dictadas por y dependen directamente de (a) las características especiales del compuesto activo y el efecto terapéutico o profiláctico en particular que se conseguirá, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de formulación de compuestos de dicho compuesto activo para el tratamiento de la sensibilidad en los individuos

**[0322]** Un intervalo no limitativo de ejemplo para una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de un anticuerpo o porción de anticuerpo de la presente descripción es de 10 a 200 mg, más preferentemente de 20 a 160 mg, más preferentemente de 40 a 80 mg, y con la máxima preferencia 80 mg. En un caso, la cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo o porción del mismo para su uso en los procedimientos de la presente descripción es de aproximadamente 20 mg. En otro caso la cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo o porción del mismo para su uso en los procedimientos de la presente descripción es de aproximadamente 40 mg. En otro caso más, la cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo o porción del mismo para su uso en los procedimientos de la presente descripción es de aproximadamente 80 mg. En un caso, la cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo o porción del mismo para su uso en los procedimientos de la presente descripción es de aproximadamente 120 mg. En otro caso más, la cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo o porción del mismo para su uso en los procedimientos de la presente descripción es de aproximadamente 160 mg. Los intervalos intermedios de las dosificaciones indicadas anteriormente, por ejemplo de aproximadamente 78,5 a aproximadamente 81,5; de aproximadamente 15 a aproximadamente 25; de aproximadamente 30 a aproximadamente 50; de aproximadamente 60 a aproximadamente 100; de aproximadamente 90 a aproximadamente 150; de aproximadamente 120 a aproximadamente 200, también pretenden formar parte de la presente descripción. Por ejemplo, los intervalos de valores que usan una combinación de cualquiera de los valores indicados anteriores como límites superior y/o inferior pretenden estar incluidos.

**[0323]** La presente descripción proporciona un procedimiento de dosis variables múltiples para el tratamiento

de un trastorno en el que la actividad de TNF $\alpha$  es perjudicial, que comprende la administración a un sujeto que lo necesita de al menos una dosis de inducción de un inhibidor de TNF $\alpha$ , tal como un anticuerpo humano, de manera que se alcanza un nivel umbral de inhibidor de TNF $\alpha$  en una fase de inducción, y posteriormente la administración al sujeto de una dosis de tratamiento del anticuerpo humano en una fase de tratamiento, de manera que el tratamiento  
5 tiene lugar.

**[0324]** El procedimiento de tratamiento de dosis variables múltiples de la presente descripción comprende la administración de un agente terapéutico en una fase de inducción, seguido por una cantidad inferior del agente terapéutico durante una fase de tratamiento. En un caso, la dosis de inducción comprende 160 mg o 80 mg. En otro  
10 caso, la dosis de inducción está comprendida entre aproximadamente 20 y aproximadamente 200 mg de un inhibidor de TNF $\alpha$ . Más preferentemente la dosis de inducción está comprendida entre aproximadamente 40 y aproximadamente 160 mg de un inhibidor de TNF $\alpha$ . Con la máxima preferencia la dosis de inducción está comprendida entre aproximadamente 80 y aproximadamente 160 mg de un anticuerpo de TNF $\alpha$ . La fase de inducción se completa una vez que se alcanza un nivel umbral de agente terapéutico. La fase de inducción puede  
15 incluir una sola dosis de inducción, o múltiples dosis de inducción en las que se usa la misma cantidad o una cantidad diferente de agente terapéutico. Puede administrarse más de una dosis de inducción durante la fase de inducción, en la que puede obtenerse cualquier cantidad de tiempo interna determinada entre dosis de inducción, lo que incluye, por ejemplo, una separación de una hora, una separación de un día, una separación de una semana, una separación de dos semanas, etc. Los ejemplos de tratamientos en fase de inducción de la presente descripción  
20 usados para alcanzar un nivel umbral de inhibidor de TNF $\alpha$  incluyen, pero no se limitan a, los siguientes regímenes: una dosis de 160 mg seguida por una dosis de 80 mg; al menos una dosis de 160 mg; al menos una dosis de 80 mg; al menos dos dosis de 80 mg y dos 80 mg de dosis de inducción en un intervalo de una semana.

**[0325]** Se alcanza un nivel umbral una vez que se consigue un efecto terapéutico predeterminado. Por  
25 ejemplo, el nivel umbral de un inhibidor de TNF $\alpha$  para el tratamiento de enfermedad de Crohn puede determinarse por vigilancia de un sujeto en la fase de inducción de tratamiento para una reducción en su índice IAEC. En otro ejemplo, el nivel umbral de un inhibidor de TNF $\alpha$  para el tratamiento de psoriasis puede determinarse por una disminución en las placas psoriásicas, una mejora en la puntuación del Índice de Gravedad de Área de Psoriasis (IGAP) del paciente, o una mejora en la puntuación de la Evaluación Global del Médico (EGM). En otro ejemplo más,  
30 el nivel umbral de un inhibidor de TNF $\alpha$  para el tratamiento de un trastorno relacionado con TNF $\alpha$  se determina por la consecución de una concentración estable en suero y plasma sanguíneo del inhibidor de TNF $\alpha$ .

**[0326]** Una vez que se consigue un nivel umbral, se inicia la fase de tratamiento. Durante la fase de tratamiento se administra al menos una dosis de tratamiento. Durante la fase de tratamiento puede administrarse  
35 más de una dosis de tratamiento, en la que puede producirse cualquier cantidad determinada de intervalo de tiempo entre dosis de inducción, lo que incluye, por ejemplo, una separación de una hora, una separación de un día, una separación de una semana, una separación de dos semanas, etc. En un caso, la dosis de tratamiento está comprendida entre aproximadamente 20 y aproximadamente 120 mg de un inhibidor de TNF $\alpha$ . Con la máxima preferencia la dosis de tratamiento está comprendida entre aproximadamente 40 y aproximadamente 80 mg de un  
40 inhibidor de TNF $\alpha$ . En un caso, la fase de tratamiento comprende la administración de 40 mg de un inhibidor de TNF $\alpha$ . En otro caso, la fase de tratamiento comprende la administración de 80 mg de un inhibidor de TNF $\alpha$ .

**[0327]** El procedimiento de dosis variables múltiples descrito en la presente memoria descriptiva se basa en un régimen de tratamiento que incluye la administración de al menos dos dosis diferentes de un inhibidor de TNF $\alpha$ .  
45 La dosis de inducción puede ser cualquier número múltiple mayor que la dosis de tratamiento. Por ejemplo, la dosis de inducción puede ser dos veces mayor que la dosis de tratamiento. En un caso de la presente descripción, la dosis de inducción es 160 mg, y la dosis de tratamiento es 80 mg. En otro caso, la dosis de inducción es 80 mg, y la dosis de tratamiento es 40 mg. En otro caso más, la dosis de inducción es 70 mg, y la dosis de tratamiento es 35 mg. En otro ejemplo, la dosis de tratamiento es del 40% al 60% de la dosis de inducción, por ejemplo, la dosis de inducción  
50 es 160 mg y la dosis de tratamiento está comprendida entre 64 mg y 96 mg o la dosis de inducción está comprendida entre 80 mg y la dosis de tratamiento es de 32 mg a 48 mg.

**[0328]** Debe observarse que los valores de dosificación pueden variar con el tipo y la gravedad de la dolencia que debe aliviarse. Debe entenderse además que para cualquier sujeto en particular, los regímenes posológicos  
55 específicos deben ajustarse con el tiempo según la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de dosis expuestos en la presente memoria descriptiva son sólo ilustrativos y no pretenden limitar el alcance o la práctica de la composición desvelada.

**[0329]** La presente descripción también se refiere al envasado de composiciones farmacéuticas o kits para administrar el régimen de dosis variables múltiples de la presente descripción. En un caso de la presente descripción, el kit comprende un inhibidor de TNF $\alpha$ , tal como un anticuerpo, e instrucciones de administración según el procedimiento de dosis variables múltiples para tratamiento. En un caso, el kit de la presente descripción 5 comprende una dosis de inducción y/o una dosis de tratamiento para el tratamiento de un trastorno en particular en el que la actividad de TNF $\alpha$  es perjudicial. El kit también puede incluir instrucciones relacionadas con la administración de las dosis de inducción y/o de tratamiento. Las instrucciones pueden describir cómo, por ejemplo, por vía subcutánea, y cuándo, por ejemplo, en la semana 0 y semana 2, se administrarán las diferentes dosis de inhibidor de TNF $\alpha$  a un sujeto para el tratamiento. Las instrucciones pueden describir también la administración del 10 inhibidor de TNF $\alpha$  durante las fases de inducción y de tratamientos del tratamiento de dosis variables múltiples.

**[0330]** Los kits que se usarán para los procedimientos de la presente descripción pueden incluir dosis individuales de un inhibidor de TNF $\alpha$  que pueden usarse en parte, en su totalidad o en combinación entre sí para alcanzar el régimen de dosis variables múltiples. Por ejemplo, el kit pueden incluir una serie de jeringas precargadas 15 que contienen el anticuerpo de TNF $\alpha$  D2E7, en el que cada jeringa contiene una dosis de 40 mg del inhibidor de TNF $\alpha$ . En un caso, la terapia de dosis variables múltiples incluye la administración de una dosis de inducción de 160 mg de D2E7, seguida por la administración posterior de una dosis de 80 mg de D2E7 al menos dos semanas después de la administración de la dosis de inducción para el tratamiento de enfermedad de Crohn. En dicho caso, las instrucciones describirían la administración de cuatro jeringas de D2E7 para la dosis de inducción, seguido por la 20 administración de dos jeringas de D2E7 al menos dos semanas después. Un kit de la presente descripción para el tratamiento de enfermedad de Crohn también puede incluir una dosis o varias dosis de metotrexato para la administración en combinación con D2E7.

**[0331]** En otro ejemplo, el kit de la presente descripción pueden incluir dosis de D2E7 para el tratamiento de 25 dosis variables múltiples de psoriasis. En un caso, el kit puede contener al menos una dosis de inducción de 80 mg de D2E7, y al menos una dosis de mantenimiento de 40 mg de D2E7. Las instrucciones para la administración de D2E7 para el tratamiento de psoriasis pueden incluir, por ejemplo, direcciones para administrar una dosis de 80 mg, una segunda dosis de 80 mg una semana más tarde, y una dosis de 40 mg una semana más tarde y posteriormente cada dos semanas. En otro ejemplo, las instrucciones pueden incluir direcciones para una única dosis de 80 mg de 30 D2E7, seguido por una dosis de tratamiento de 40 mg una semana más tarde y posteriormente cada dos semanas.

**[0332]** Otro aspecto de la presente descripción se refiere a kits que contienen una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-TNF $\alpha$  y un soporte farmacéuticamente aceptable y una o más composiciones farmacéuticas cada una de las cuales comprende un fármaco útil para el tratamiento de un trastorno relacionado con 35 TNF $\alpha$  y un soporte farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, el kit comprende una única composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-TNF $\alpha$ , uno o más fármacos útiles para el tratamiento de un trastorno relacionado con TNF $\alpha$  y un soporte farmacéuticamente aceptable. Los kits contienen instrucciones para la dosificación de las composiciones farmacéuticas para el tratamiento de un trastorno relacionado con TNF $\alpha$  en el que la administración de un anti-anticuerpo de TNF $\alpha$  es beneficiosa, tal como la enfermedad de Crohn o la psoriasis. 40

**[0333]** El envase o kit puede contener alternativamente el inhibidor de TNF $\alpha$  y puede promoverse para su uso, ya sea dentro del envase o a través de información acompañante, para los usos o el tratamiento de los trastornos descritos en la presente memoria descriptiva. Los productos farmacéuticos o kits envasados pueden incluir además un segundo agente (tal como se describe en la presente memoria descriptiva) envasado o promovido 45 conjuntamente con instrucciones para el uso del segundo agente con un primer agente (tal como se describe en la presente memoria descriptiva).

**[0334]** En un caso, la presente descripción también proporciona un procedimiento de dosis única para el tratamiento de un trastorno en el que la actividad de TNF $\alpha$  es perjudicial, que comprende la administración a un 50 sujeto que lo necesita de una sola dosis de un inhibidor de TNF $\alpha$ , tal como un anticuerpo humano. En un caso, el inhibidor de TNF $\alpha$  es el anticuerpo anti-TNF $\alpha$  D2E7. La dosis única de inhibidor de TNF $\alpha$  puede ser cualquier cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz. En un caso, un sujeto se administra una sola dosis de aproximadamente 20 mg, 40 mg o 80 mg de D2E7. La dosis única puede administrarse a través de cualquier vía, lo que incluye, por ejemplo, administración subcutánea. 55

#### B. Agentes terapéuticos adicionales

**[0335]** La presente descripción se refiere a composiciones farmacéuticas y procedimientos de uso del mismo para el tratamiento de un trastorno relacionado con TNF $\alpha$  usando un régimen de dosis variables múltiples. Las

composiciones farmacéuticas comprenden un primer agente que previene o inhibe un trastorno relacionado con TNF $\alpha$ . La composición farmacéutica y los procedimientos de uso pueden comprender un segundo agente que es un ingrediente farmacéutico activo; es decir, el segundo agente es terapéutico y su función va más allá de la de un ingrediente farmacéutico inactivo, tal como un soporte farmacéutico, conservante, diluyente o tampón. El segundo agente puede ser útil en el tratamiento o prevención de trastornos relacionados con TNF $\alpha$ . El segundo agente puede reducir o tratar al menos un síntoma asociado con la enfermedad diana. Los agentes primero y segundo pueden ejercer sus efectos biológicos por mecanismos de acción similares o no relacionados; o bien uno o los dos de los agentes primero y segundo pueden ejercer sus efectos biológicos por una multiplicidad de mecanismos de acción. Una composición farmacéutica también puede comprender un tercer compuesto, o más aún, en el que el tercer (y cuarto, etc.) compuesto tiene las mismas características que un segundo agente.

**[0336]** Debe entenderse que las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria descriptiva pueden tener los agentes primero y segundo, tercero o más en el mismo soporte farmacéuticamente aceptable o en un soporte farmacéuticamente aceptable diferente para cada caso descrito. Debe entenderse además que el agente primero, segundo, tercero y adicional puede administrarse simultáneamente o en secuencia dentro de los casos descritos. Alternativamente, puede administrarse un primer y un segundo agente simultáneamente, y puede administrarse un tercer agente o adicional antes o después de los dos primeros agentes.

**[0337]** La combinación de agentes usados en los procedimientos y composiciones farmacéuticas descritos en la presente memoria descriptiva puede tener un efecto terapéutico aditivo o sinérgico en la o las dolencias o enfermedades objeto de tratamiento. La combinación de agentes usados en los procedimientos o composiciones farmacéuticas descritos en la presente memoria descriptiva también puede reducir un efecto perjudicial asociado con al menos uno de los agentes cuando se administra en solitario o sin el otro o los otros agentes de la composición farmacéutica en particular. Por ejemplo, la toxicidad de los efectos secundarios de un agente puede ser atenuada por otro agente de la composición, permitiendo así una dosis más alta, mejorando el cumplimiento del paciente y mejorando el resultado terapéutico. Los efectos aditivos o sinérgicos, los beneficios y las ventajas de las composiciones se aplican a las clases de agentes terapéuticos, ya sean clases estructurales o funcionales, o a los compuestos individuales en sí.

**[0338]** En las composiciones pueden incorporarse también compuestos activos suplementarios. En algunos casos, un anticuerpo o porción de anticuerpo de la presente descripción se coformula y/o coadministra con uno o más agentes terapéuticos adicionales que son útiles para el tratamiento de un trastorno relacionado con TNF $\alpha$  en los que la actividad de TNF $\alpha$  es perjudicial. Por ejemplo, un anticuerpo anti-hTNF $\alpha$ , porción de anticuerpo u otro inhibidor de TNF $\alpha$  de la presente descripción puede coformularse y/o coadministrarse con uno o más anticuerpos adicionales que se unen a otras dianas (por ejemplo, anticuerpos que se unen a otras citocinas o que se unen a moléculas de la superficie celular), una o más citocinas, receptor TNF $\alpha$  soluble (véase, por ejemplo, el documento PCT n° publicación WO-94/06.476) y/o uno o más agentes químicos que inhiben la producción o actividad de hTNF $\alpha$  (tales como derivados de ciclohexano-ilideno tal como se describe en el documento PCT n° publicación WO-93/119.751). Además, uno o más anticuerpos u otros inhibidores de TNF $\alpha$  de la presente descripción pueden usarse en combinación con dos o más de los agentes terapéuticos anteriores. Dichas terapias combinadas pueden usar ventajosamente dosificaciones más bajas de los agentes terapéuticos administrados, evitando así posibles toxicidades o complicaciones asociadas con las diversas monoterapias. El o los agentes terapéuticos específicos se seleccionan en general basándose en el trastorno concreto relacionado con TNF $\alpha$  que se tratará, tal como se expone a continuación.

**[0339]** Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos con los que un anticuerpo, porción de anticuerpo u otro inhibidor de TNF $\alpha$  pueden combinarse en un procedimiento de tratamiento de dosis variables múltiples de la presente descripción incluyen los siguientes: fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE); fármacos antiinflamatorios supresores de citocinas (AISC); CDP-571/BAY-10-3356 (anticuerpo humanizado anti-TNF $\alpha$ ; Celltech/Bayer); cA2/infliximab (anticuerpo quimérico anti-TNF $\alpha$ ; Centocor); 75 kDTNFR-IgG/etanercept (receptor de TNF-proteína de fusión de IgG de 75 kD; Immunex; véase, por ejemplo, *Arthritis & Rheumatism* (1994) Vol. 37, S295; *J. Invest. Med.* (1996) Vol. 44, 235A); 55 kDTNF-IgG (receptor de TNF -proteína de fusión de IgG de 55 kD; Hoffmann-LaRoche); IDEC-CE9,1/SB 210396 (anticuerpo anti-CD4 primatizado de no depleción; IDEC/SmithKline; véase, por ejemplo, *Arthritis & Rheumatism* (1995) Vol. 38, S185); DAB 486-IL-2 y/o DAB 389-IL-2 (proteínas de fusión de Si-2; Seragen; véase, por ejemplo, *Arthritis & Rheumatism* (1993) Vol. 36, 1223); Anti-Tac (anti-IL-2R $\alpha$  humanizado; Protein Design Labs/Roche); IL-4 (citocina antiinflamatoria; DNAX/Schering); IL-10 (SCH 52000; IL-10 recombinante, citocina antiinflamatoria; DNAX/Schering); IL-4; IL-10 y/o agonistas de IL-4 (por ejemplo, anticuerpos agonistas); IL-1RA (antagonista de receptor de IL-1; Synergen/Amgen); anakinra (Cinaret<sup>®</sup>/Amgen); TNF-bp/s-TNF (proteína de unión TNF soluble; véase, por ejemplo, *Arthritis & Rheumatism* (1996) Vol. 39, n° 9 (suplemento), S284;



Amer. J. Physiol. - Heart y Circulatory Physiology (1995) Vol. 268, pp. 37-42); R973401 (inhibidor de fosfodiesterasa Tipo IV; véase, por ejemplo, Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, nº 9 (suplemento), S282); MK-966 (inhibidor de COX-2; véase, por ejemplo, Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, nº 9 (suplemento), S81); Iloprost (véase, por ejemplo, Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, nº 9 (suplemento), S82); metotrexato; talidomida (véase, por ejemplo, Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, nº 9 (suplemento), S282) y fármacos relacionados con la talidomida (por ejemplo, Celgen); leflunomida (antiinflamatorio e inhibidor de citocinas; véase, por ejemplo, Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, nº 9 (suplemento), S131; Inflammation Research (1996) Vol. 45, pp. 103-107); ácido tranexámico (inhibidor de activación de plasminógeno; véase, por ejemplo, Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, nº 9 (suplemento), S284); T-614 (inhibidor de citocinas; véase, por ejemplo, Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, nº 9 (suplemento), S282); prostaglandina E1 (véase, por ejemplo, Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, nº 9 (suplemento), S282); Tenidap (fármaco antiinflamatorio no esteroideo; véase, por ejemplo, Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, nº 9 (suplemento), S280); Naproxeno (fármaco antiinflamatorio no esteroideo; véase, por ejemplo, Neuro Report (1996) Vol. 7, pp. 1209-1213); Meloxicam (fármaco antiinflamatorio no esteroideo); Ibuprofeno (fármaco antiinflamatorio no esteroideo); Piroxicam (fármaco antiinflamatorio no esteroideo); Diclofenaco (fármaco antiinflamatorio no esteroideo); Indometacina (fármaco antiinflamatorio no esteroideo); Sulfasalacina (véase, por ejemplo, Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, nº 9 (suplemento), S281); Azatioprina (véase, por ejemplo, Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, nº 9 (suplemento), S281); inhibidor de ICE (inhibidor de la enzima convertidora de interleucina-1 $\alpha$ ); zap-70 y/o inhibidor de lck (inhibidor de la tirosina cinasa zap-70 o lck); inhibidor de VEGF y/o inhibidor de VEGF-R (inhibidor de factor de crecimiento de células endoteliales vasculares o receptor de factor de crecimiento de células endoteliales vasculares; inhibidores de angiogenia); fármacos antiinflamatorios corticoesteroides (por ejemplo, SB203580); inhibidores de TNF-convertasa; anticuerpos anti-IL-12; anticuerpos anti-IL-18; interleucina-11 (véase, por ejemplo, Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, nº 9 (suplemento), S296); interleucina-13 (véase, por ejemplo, Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, nº 9 (suplemento), S308); inhibidores de interleucina-17 (véase, por ejemplo, Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, nº 9 (suplemento), S120); oro; penicilamina; cloroquina; hidroxicloxoquina; clorambucilo; ciclosporina; ciclofosfamida; irradiación linfoidea total; globulina anti-timocito; anticuerpos anti-CD4; CD5-toxinas; péptidos y colágeno de administración oral; lobenzarit disódico; agentes reguladores de las citocinas (ARC) HP228 y HP466 (Houghten Pharmaceuticals, Inc.); oligodesoxinucleóticos de fosforotioato de ICAM-1 antisentido (ISIS 2302; Isis Pharmaceuticals, Inc.); receptor de complemento 1 soluble (TP10; T Cell Sciences, Inc.); prednisona; orgoteína; polisulfato de glucosaminoglicano; minociclina; anticuerpos anti-IL2R; lípidos marinos y botánicos (ácidos grasos de peces y semillas vegetales; véase, por ejemplo, DeLuca y col. I. (1995) Rheum. Dis. Clin. North Am. 21:759-777); auranofina; fenilbutazona; ácido meclofenámico; ácido flufenámico; inmunoglobulina intravenosa; zileutón; azaribina; ácido micofenólico (RS-61443); tacrolimus (FK-506); sirolimus (rapamicina); amiprilosa (trafectina); cladribina (2-clorodesoadenosina); metotrexato; antivirales; y agentes de modulación inmunitaria. Cualquiera de los agentes mencionados anteriormente puede administrarse en combinación con el anticuerpo de TNF $\alpha$  de la presente descripción para tratar un trastorno relacionado con TNF $\alpha$  usando los procedimientos de tratamiento de dosis única o dosis variables múltiples de la presente descripción.

**[0340]** En un caso, el anticuerpo de TNF $\alpha$  de la presente descripción se administra en combinación con uno de los siguientes agentes para el tratamiento de artritis reumatoide usando el procedimiento de tratamiento de dosis variables múltiples de la presente descripción: inhibidor de moléculas pequeñas de KDR ((ABT-123), inhibidor de moléculas pequeñas de Tie-2; metotrexato; prednisona; celecoxib; ácido fólico; sulfato de hidroxicloxoquina; rofecoxib; etanercept; infliximab; anakinra (Cinaret<sup>®</sup>/Amgen); leflunomida; naproxeno; valdecoxib; sulfasalacina; ibuprofeno; metilprednisolona; meloxicam; acetato de metilprednisolona; tiomalato sódico de oro; aspirina; azatioprina; acetónido de triamcinolona; napsilato de proxifeno/apap; folato; nabumetona; diclofenaco; piroxicam; etodolaco; diclofenaco sódico; oxaprocina; clorhidrato de oxicodona; bitartrato de hidrocodona/apap; diclofenaco sódico/misoprostol; fentanilo; anakinra, recombinante humano; clorhidrato de tramadol; salsalato; sulindaco; cianocobalamina/fa/ piridoxina; paracetamol; alendronato sódico; prednisolona; sulfato de morfina; clorhidrato de lidocaína; indometacina; sulfato de glucosamina/condroitina; ciclosporina; sulfadiacina; clorhidrato de amitriptilina; clorhidrato de oxicodona/paracetamol; clorhidrato de olopatadina; misoprostol; naproxeno sódico; omeprazol; micofenolato de mofetilo; ciclofosfamida; rituximab; IL-1 TRAP; MRA; CTLA4-IG; IL-18 BP; ABT-874; ABT-325 (anti-IL 18); anti-IL 15; BIRB-796; SCIO-469; VX-702; AMG-548; VX-740; Roflumilast; IC-485; CDC-801; y mesopram. En otro caso, el anticuerpo de TNF $\alpha$  de la presente descripción se administra usando un procedimiento de dosis variables múltiples para el tratamiento de un trastorno relacionado con TNF $\alpha$  en combinación con uno de los agentes mencionados anteriormente para el tratamiento de artritis reumatoide. En otro caso, los agentes adicionales mencionados anteriormente se usan en combinación con un anticuerpo de TNF $\alpha$  en el procedimiento de tratamiento de dosis única de la presente descripción.

**[0341]** En un caso, el anticuerpo de TNF $\alpha$  de la presente descripción se administra usando el régimen de

- dosis variables múltiples en combinación con uno de los siguientes agentes para el tratamiento de un trastorno relacionado con TNF $\alpha$  en el que la actividad de TNF $\alpha$  es perjudicial: anticuerpo anti-IL12 (ABT 874); anticuerpo anti-IL18 (ABT 325); inhibidor de moléculas pequeñas de LCK; inhibidor de moléculas pequeñas de COT; anticuerpo anti-IL1; inhibidor de moléculas pequeñas de MK2; anticuerpo anti-CD19; inhibidor de moléculas pequeñas de CXCR3; inhibidor de moléculas pequeñas de CCR5; inhibidor de moléculas pequeñas de CCR11 anticuerpo anti-E/L selectina; inhibidor de moléculas pequeñas de P2X7; inhibidor de moléculas pequeñas de IRAK-4; agonista de moléculas pequeñas de receptor de glucocorticoides; anticuerpo de receptor de anti-C5a; inhibidor de moléculas pequeñas de receptor de C5a; anticuerpo anti-CD32; y CD32 como proteína terapéutica.
- 5
- 10 **[0342]** En otro caso más, el anticuerpo de TNF $\alpha$  de la presente descripción se administra usando el régimen de dosis variables múltiples en combinación con un antibiótico o un agente antiinfeccioso. Los agentes antiinfecciosos incluyen los agentes conocidos en la técnica para tratar infecciones víricas, fúngicas, parasitarias o bacterianas. El término "antibiótico", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a una sustancia química que inhibe el crecimiento de, o destruye, microorganismos. En este término se comprenden los antibióticos
- 15 producidos por un microorganismo, así como los antibióticos sintéticos (por ejemplo, análogos) conocidos en la técnica. Los antibióticos incluyen, pero no se limitan a, claritromicina (Biaxin<sup>®</sup>), ciprofloxacino (Cipro<sup>®</sup>) y metronidazol (Flagyl<sup>®</sup>).
- [0343]** En otro caso, el anticuerpo de TNF $\alpha$  de la presente descripción se administra usando el régimen de
- 20 dosis variables múltiples en combinación con un agente terapéutico adicional para tratar la ciática o el dolor. Los ejemplos de agentes que pueden usarse para reducir o inhibir los síntomas de ciática o dolor incluyen bitartrato de hidrocodona/apap, rofecoxib, clorhidrato de ciclobenzaprina, metilprednisolona, naproxeno, ibuprofeno, clorhidrato de oxicodona/paracetamol, celecoxib, valdecoxib, acetato de metilprednisolona, prednisona, fosfato de codeína/apap, clorhidrato de tramadol/paracetamol, metaxalona, meloxicam, metocarbamol, clorhidrato de lidocaína,
- 25 diclofenaco sódico, gabapentina, dexametasona, carisoprodol, ketorolaco trometamina, indometacina, paracetamol, diacepam, nabumetona, clorhidrato de oxicodona, clorhidrato de tizanidina, diclofenaco sódico/ misoprostol, napsilato de propoxifeno/apap, asa/oxicod/oxicodona ter, ibuprofeno/hidrocodona bit, clorhidrato de tramadol, etodolaco, clorhidrato de propoxifeno, clorhidrato de amitriptilina, carisoprodol/fosfato de codeína/asa, sulfato de morfina, multivitaminas, naproxeno sódico, citrato de orfenadrina y temacepam.
- 30
- [0344]** En otro caso más, el trastorno relacionado con TNF $\alpha$  se trata usando el régimen de dosis variables múltiples con el anticuerpo de TNF $\alpha$  de la presente descripción en combinación con hemodiálisis.
- [0345]** En otro caso, un anticuerpo de TNF $\alpha$  de la presente descripción se usa en combinación con un
- 35 fármaco usado para tratar la enfermedad de Crohn o un trastorno relacionado con la enfermedad de Crohn en el régimen de dosis variables múltiples de la presente descripción. Los ejemplos de agentes terapéuticos que pueden usarse para tratar la enfermedad de Crohn incluyen mesalamina, prednisona, azatioprina, mercaptopurina, infliximab, budesonida, sulfasalacina, succinato sódico de metilprednisolona, sulfato de difenoxilato/atrop, clorhidrato de loperamida, metotrexato, omeprazol, folato, ciprofloxacino/dextrosa-agua, bitartrato de hidrocodona/apap,
- 40 clorhidrato de tetraciclinas, fluocinonida, metronidazol, timerosal/ácido bórico, sulfato de hiosciamina, colestiramina/sacarosa, clorhidrato de ciprofloxacino, clorhidrato de meperidina, clorhidrato de midazolam, clorhidrato de oxicodona/paracetamol, clorhidrato de prometacina, fosfato de sodio, sulfametoxazol/trimetoprim, celecoxib, policarbofilo, napsilato de propoxifeno, hidrocortisona, multivitaminas, balsalacida disódica, fosfato de codeína/apap, clorhidrato de colesevelam, cianocobalamina, ácido fólico, levofloxacino, natalizumab,
- 45 metilprednisolona, interferón-gamma y sargramostim (GM-CSF). En un caso, metotrexato se administra para el tratamiento de enfermedad de Crohn a una dosis de 2,5 mg a 30 mg por semana.
- [0346]** En otro caso, un anticuerpo de TNF $\alpha$  se administra en combinación con un agente terapéutico
- 50 adicional para tratar el asma en el régimen de dosis variables múltiples de la presente descripción. Los ejemplos de agentes que pueden usarse para reducir o inhibir los síntomas de asma incluyen los siguientes: albuterol; salmeterol/fluticasona; sodio; propionato de fluticasona; budesonida; prednisona; xinafoato de salmeterol; clorhidrato de levalbuterol; sulfato/ipratropio; prednisona fosfato de sodio; acetónido de triamcinolona; dipropionato de beclometasona; bromuro de ipratropio; azitromicina; acetato de pirbuterol; prednisona; teofilina anhidra; zafirlukast; succinato sódico de metilprednisolona; claritromicina; fumarato de formoterol; vacuna del virus de la gripe;
- 55 metilprednisolona; trihidrato; inyección contra alergia; cromolina sódica; cefprozil; clorhidrato de fexofenadina; flunisolida/mentol; levofloxacino; amoxicilina/clavulanato, dispositivo de ayuda para inhalador, guaifenesina, fosfato sódico de dexametasona; clorhidrato de moxifloxacino; hiclato; guaifenesina/d-metorfán; gatifloxacino; pefedrina/cod/clorfenir; clorhidrato de cetirizina; furoato de mometasona; xinafoato de salmeterol; benzonatato; cefalexina; pe/hidrocodona/clorfenir; clorhidrato de cetirizina/seudoefed; fenilefrina/cod/prometacina;

codeína/pxometacina; flunisolida; dexametasona; guaifenesina/seudoefedrina; clorfeniramina/hidrocodona; nedocromilo sódico; sulfato de terbutalina; epinefrina y metilprednisolona, sulfato de metaproterenol.

**[0347]** En otro caso, el anticuerpo de TNF $\alpha$  de la presente descripción se administra en combinación con un agente terapéutico adicional para tratar EPOC en el régimen de dosis variables múltiples de la presente descripción. Los ejemplos de agentes que pueden usarse para reducir o inhibir los síntomas de EPOC incluyen, sulfato de albuterol/ipratropio; bromuro de ipratropio; salmeterol/fluticasona; albuterol; salmeterol; xinafoato; propionato de fluticasona; prednisona; teofilina anhidra; levofloxacino; succinato sódico de metilprednisolona; montelukast sódico; budesonida; fumarato de formoterol; acetónido de triamcinolona; guaifenesina; azitromicina; beclometasona; 10 dipropionato; clorhidrato de levalbuterol; flunisolida; sodio; trihidrato; gatifloxacino; zafirlukast; furoato; amoxicilina/clavulanato; flunisolida/mentol; clorfeniramina/hidrocodona; sulfato de metaproterenol; metilprednisolona; efedrina/cod/clorfenir; pirbuterol acetato-efedrina/loratadina; sulfato de terbutalina; bromuro de tiotropio; (R,R)-formoterol; TgAAT; Cilomilast y Roflumilast

**[0348]** En otro caso, el anticuerpo de TNF $\alpha$  de la presente descripción se administra en combinación con un agente terapéutico adicional para tratar FPI en el régimen de dosis variables múltiples de la presente descripción. Los ejemplos de agentes que pueden usarse para reducir o inhibir los síntomas de FPI incluyen prednisona; azatioprina; albuterol; colchicinas; sulfato; digoxina; gamma interferón; succinato sódico de metilprednisolona; furosemida; lisinopril; nitroglicerina; espironolactona; ciclofosfamida; bromuro de ipratropio; actinomicina d; alteplasa; 20 propionato de fluticasona; levofloxacino; sulfato de metaproterenol; sulfato de morfina; clorhidrato de oxycodona; cloruro de potasio; acetónido de triamcinolona; tacrolimus anhidro; calcio; interferón-alfa; metotrexato; micofenolato de mofetilo.

**[0349]** En un caso de la presente descripción, un anticuerpo de TNF $\alpha$  se administra en combinación con un agente que se usa comúnmente para tratar espondiloartropatías en el régimen de dosis variables múltiples de la presente descripción. Los ejemplos de dichos agentes incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de COX 2, que incluye Celebrex<sup>®</sup>, Vioxx<sup>®</sup>, y Bextra<sup>®</sup> y etoricoxib. La fisioterapia se usa también comúnmente para tratar espondiloartropatías, normalmente en conjunción con fármacos inflamatorios no esteroideos.

**[0350]** En otro caso, el anticuerpo de TNF $\alpha$  de la presente descripción se administra en combinación con un agente terapéutico adicional para tratar espondilitis anquilosante en el régimen de dosis variables múltiples de la presente descripción. Los ejemplos de agentes que pueden usarse para reducir o inhibir los síntomas de espondilitis anquilosante incluyen ibuprofeno, diclofenaco y misoprostol, naproxeno, meloxicam, indometacina, diclofenaco, celecoxib, rofecoxib, sulfasalacina, prednisona, metotrexato, azatioprina, minociclina, prednisona, etanercept y 35 infliximab.

**[0351]** En otro caso, el anticuerpo de TNF $\alpha$  de la presente descripción se administra en combinación con un agente terapéutico adicional para tratar la artritis psoriásica en el régimen de dosis variables múltiples de la presente descripción. Los ejemplos de agentes que pueden usarse para reducir o inhibir los síntomas de artritis psoriásica incluyen metotrexato; etanercept; rofecoxib; celecoxib; ácido fólico; sulfasalacina; naproxeno; leflunomida; acetato de metilprednisolona; indometacina; sulfato de hidroxicloraquina; sulindaco; prednisona; betametasona diprop 40 aumentada; infliximab; metotrexato; folato; acetónido de triamcinolona; diclofenaco; sulfóxido de dimetilo; piroxicam; diclofenaco sódico; ketoprofeno; meloxicam; prednisona; metilprednisolona; nabumetona; tolmetina sódica; 45 calcipotrieno; ciclosporina; diclofenaco; sodio/misoprostol; fluocinonida; sulfato de glucosamina; tiomalato sódico de oro; hidrocodona; bitartrato/apap; ibuprofeno; risedronato sódico; sulfadiacina; tioguanina; valdecoxib; alefacept y efalizumab.

**[0352]** En un caso el inhibidor de TNF $\alpha$  se administra después de un procedimiento inicial para el tratamiento de enfermedad cardíaca coronaria en el régimen de dosis variables múltiples de la presente descripción. Los ejemplos de dichos procedimientos incluyen, pero no se limitan a injerto por derivación de la arteria coronaria (IDAC) y angioplastia con balón coronaria transluminal percutánea (ACTP) o angioplastia. En un caso, el inhibidor de TNF $\alpha$  se administra con el fin de prevenir la reaparición de la estenosis. En otro caso de la presente descripción, el inhibidor de TNF $\alpha$  se administra con el fin de prevenir o tratar la reestenosis. La presente descripción también 50 proporciona un procedimiento de tratamiento, en el que el inhibidor de TNF $\alpha$  se administra antes de, en conjunción con o después de la inserción de un endoprótesis en la arteria de un sujeto que recibe un procedimiento para el tratamiento de enfermedad cardíaca coronaria. En un caso la endoprótesis se administra después de IDAC o ACTP.

**[0353]** En el contexto de la presente descripción puede usarse una amplia variedad de injertos de

endoprótesis, dependiendo del sitio y la naturaleza del tratamiento deseado. Los injertos de endoprótesis pueden ser, por ejemplo, injertos bifurcados o en tubo, cilíndricos o ahusados, autoexpandibles o expandibles con balón, de un cuerpo o modulares. Por otra parte, el injerto de endoprótesis puede adaptarse para liberar el fármaco sólo en los extremos distales, o a lo largo de todo cuerpo del injerto de endoprótesis. El inhibidor de TNF $\alpha$  de la presente descripción también puede administrarse en una endoprótesis. En un caso, el anticuerpo de TNF $\alpha$  de la presente descripción, que incluye, por ejemplo, D2E7/HUNERA<sup>®</sup> se administra por una endoprótesis de elución de fármaco.

**[0354]** El anticuerpo de TNF $\alpha$  puede administrarse en combinación con un agente terapéutico adicional para tratar la reestenosis en el régimen de dosis variables múltiples de la presente descripción. Los ejemplos de agentes que pueden usarse para tratar o prevenir la reestenosis incluyen sirolimus, paclitaxel, everolimus, tacrolimus, ABT-578 y paracetamol.

**[0355]** El anticuerpo de TNF $\alpha$  de la presente descripción puede administrarse en combinación con un agente terapéutico adicional para tratar el infarto de miocardio en el régimen de dosis variables múltiples de la presente descripción. Los ejemplos de agentes que pueden usarse para tratar o prevenir el infarto de miocardio incluyen aspirina, nitroglicerina, tartrato de metoprolol, enoxaparina sódica, heparina sódica, bisulfato de clopidogrel, carvedilol, atenolol, sulfato de morfina, succinato de metoprolol, warfarina sódica, lisinopril, mononitrato de isosorbida, digoxina, furosemida, simvastatina, ramipril, tenecteplasa, maleato de enalapril, torsemida, retavasa, losartán potásico, clorhidrato de quinapril/carbonato de magnesio, bumetanida, alteplasa, enalaprilato, clorhidrato de amiodarona, clorhidrato de tirofiban m-hidrato, clorhidrato de diltiazem, captopril, irbesartán, valsartán, clorhidrato de propranolol, fosinopril sódico, clorhidrato de lidocaína, eptifibatida, cefazolina sódica, sulfato de atropina, ácido aminocaproico, espirolactona, interferón, clorhidrato de sotalol, cloruro de potasio, docusato sódico, clorhidrato de dobutamina, alprazolam, pravastatina sódica, atorvastatina cálcica, clorhidrato de midazolam, clorhidrato de meperidina, dinitrato de isosorbida, epinefrina, clorhidrato de dopamina, bivalirudina, rosuvastatina, ezetimiba/simvastatina, avasimiba, abciximab y cariporida.

**[0356]** El anticuerpo de TNF $\alpha$  de la presente descripción puede administrarse en combinación con un agente terapéutico adicional para tratar la angina en el régimen de dosis variables múltiples de la presente descripción. Los ejemplos de agentes que pueden usarse para tratar o prevenir la angina incluyen: aspirina; nitroglicerina; mononitrato de isosorbida; atenolol; succinato de metoprolol; tartrato de metoprolol; besilato de amlodipina; digoxina; clorhidrato de diltiazem; dinitrato de isosorbida; bisulfato de clopidogrel; nifedipina; atorvastatina cálcica; cloruro de potasio; simvastatina; clorhidrato de verapamilo; furosemida; clorhidrato de propranolol; carvedilol; lisinopril; espirolactona; hidrocortisona; maleato de enalapril; madolol; ramipril; enoxaparina sódica; heparina sódica; valsartán; clorhidrato de sotalol; fenofibrato; ezetimiba; bumetanida; losartán potásico; lisinopril/hidrocortisona; felodipina; captopril; y fumarato de bisoprolol.

**[0357]** En un caso de la presente descripción, un anticuerpo de TNF $\alpha$  se administra en combinación con un agente que se usa comúnmente para tratar el virus de la hepatitis C en el régimen de dosis variables múltiples de la presente descripción. Los ejemplos de dichos agentes incluyen Interferón-alfa-2a, Interferón-alfa-2b, Interferón-alfa con1, Interferón-alfa-n1, interferón-alfa-2a pegilado, interferón-alfa-2b pegilado, ribavirina, interferón alfa-2b pegilado y ribavirina, ácido ursodesoxicólico, ácido glicirrónico, timalfasina, maxamina y VX-497.

**[0358]** El anticuerpo de TNF $\alpha$  de la presente descripción se administra en combinación con corticoesteroides tópicos, análogos de vitamina D y retinoides tópicos u orales, o combinaciones de los mismos, para el tratamiento de psoriasis en el régimen de dosis variables múltiples de la presente descripción. Además, el anticuerpo de TNF $\alpha$  de la presente descripción se administra en combinación con uno de los siguientes agentes para el tratamiento de psoriasis: inhibidor de moléculas pequeñas de KDR (ABT-123), inhibidor de moléculas pequeñas de Tie-2, calcipotrieno, propionato de clobetasol, acetónido de triamcinolona, propionato de halobetasol, tazaroteno, metotrexato, fluocinonida, betametasona diprop aumentada, fluocinolona, acetónido, acitretina, champú de alquitrán, valerato de betametasona, fuorato de mometasona, ketoconazol, pramoxina/fluocinolona, valerato de hidrocortisona, flurandrenolida, urea, betametasona, propionato de clobetasol/emol, propionato de fluticasona, azitromicina, hidrocortisona, fórmula humectante, ácido fólico, desonida, alquitrán mineral, diacetato de diflorasona, etanercept, folato, ácido láctico, metoxsaleno, hc/bismuto subgal/znox/resor, acetato de metilprednisolona, prednisona, crema solar, ácido salicílico, halcinonida, antralina, pivalato de clorcortolona, extracto de carbón, alquitrán mineral/ácido salicílico, alquitrán mineral/ácido salicílico/azufre, desoximetasona, diacepam, emoliente, pimecrolimus emoliente, fluocinonida/emoliente, aceite mineral/aceite de ricino/na lact, aceite mineral/aceite de cacahuete, petróleo/miristato de isopropil, psoraleno, ácido salicílico, jabón/tribromsalán, timerosal/ácido bórico, celecoxib, infliximab, alefacept, efalizumab, tacrolimus, pimecrolimus, PUVA, UVB y otra fototerapia, y sulfasalacina.

**[0359]** Un anticuerpo, porción de anticuerpo u otro inhibidor de TNF $\alpha$  de la presente descripción puede usarse en combinación con otros agentes para tratar trastornos de la piel en el régimen de dosis variables múltiples de la presente descripción. Por ejemplo, un anticuerpo, porción de anticuerpo u otro inhibidor de TNF $\alpha$  de la presente descripción se combina con terapia PUVA. PUVA es una combinación de psoraleno (P) y radiación ultravioleta de onda larga (UVA) que se usa para tratar muchos trastornos de la piel diferentes. Los anticuerpos, partes de anticuerpos, u otros inhibidores de TNF $\alpha$  de la presente descripción también pueden combinarse con pimecrolimus. En otro caso, los anticuerpos de la presente descripción se usan para tratar la psoriasis, en la que los anticuerpos se administran en combinación con tacrolimus. En un caso más, tacrolimus e inhibidores de TNF $\alpha$  se administran en combinación con metotrexato y/o ciclosporina. En otro caso más, el inhibidor de TNF $\alpha$  de la presente descripción se administra con tratamiento con láser de excímeros para el tratamiento de psoriasis.

**[0360]** Los ejemplos no limitativos de otros agentes terapéuticos con los que un inhibidor de TNF $\alpha$  puede combinarse para tratar un trastorno cutáneo o ungueal incluyen fototerapia UVA y UVB en el régimen de dosis variables múltiples de la presente descripción. Otros ejemplos no limitativos que pueden usarse en combinación con un inhibidor de TNF $\alpha$  incluyen agentes terapéuticos anti-IL-12 y anti-IL-18, que incluyen anticuerpos.

**[0361]** En un caso, el anticuerpo de TNF $\alpha$  de la presente descripción se administra en combinación con un agente terapéutico adicional en el tratamiento de enfermedad de Behcet en el régimen de dosis variables múltiples de la presente descripción. Los agentes terapéuticos adicionales que pueden usarse para tratar la enfermedad de Behcet incluyen, pero no se limitan a, prednisona, ciclofosfamida (Citoxan), Azatioprina (también llamada imurán, metotrexato, trimetoprim/sulfametoxazol (también llamado bactrim o sepra) y ácido fólico.

**[0362]** Uno cualquiera de los agentes terapéuticos mencionados anteriormente, en solitario o en combinación, pueden administrarse a un sujeto que sufre un trastorno relacionado con TNF $\alpha$  en el que TNF $\alpha$  es perjudicial, en combinación con el anticuerpo de TNF $\alpha$  usando un régimen de tratamiento con dosis variables múltiples de la presente descripción. En un caso, uno cualquiera de los agentes terapéuticos mencionados anteriormente, en solitario o en combinación, pueden administrarse a un sujeto que sufre artritis reumatoide además de un anticuerpo de TNF $\alpha$  para tratar un trastorno relacionado con TNF $\alpha$ . Debe entenderse que los agentes terapéuticos adicionales pueden usarse en terapia en combinación tal como se describe anteriormente, pero también pueden usarse en otras indicaciones descritas en la presente memoria descriptiva en las que se desea un efecto beneficioso.

**[0363]** Debe entenderse también que los agentes adicionales mencionados anteriormente también pueden usarse en combinación con un inhibidor del TNF $\alpha$ , por ejemplo, un anticuerpo de TNF $\alpha$ , para tratar un trastorno relacionado con TNF $\alpha$  usando procedimiento terapéutico de dosis única de la presente descripción.

**[0364]** La presente descripción se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos que no deben entenderse como limitativos.

## 40 EJEMPLOS

### **Ejemplo 1: Estudio de la eficacia de la terapia de dosis múltiple para el tratamiento de enfermedad de Crohn**

#### *Tratamiento de dosis variables múltiples de la enfermedad de Crohn con D2E7*

**[0365]** Se realizaron estudios para determinar la eficacia de un régimen de dosis variables múltiples de un inhibidor de TNF $\alpha$ , en concreto D2E7 (referido también como adalimumab y Humira<sup>®</sup>), para el tratamiento de enfermedad de Crohn. Se evaluó la eficacia y la tolerabilidad de D2E7 en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn activa en un estudio multicéntrico controlado por placebo en doble ciego aleatorizado.

**[0366]** En este estudio, se seleccionaron doscientos noventa y nueve pacientes sin exposición previa a antagonistas de TNF y con enfermedad de Crohn activa. La enfermedad de Crohn en cada paciente se confirmó por evaluación endoscópica o radiológica. Se aleatorizó a los sujetos de forma equitativa en de uno a cuatro grupos de tratamiento (tres grupos de tratamiento y un grupo placebo). Los sujetos elegibles incluyeron hombres y mujeres de entre 18 y 75 años de edad que tenían un diagnóstico de enfermedad de Crohn durante más de cuatro meses. Además, los pacientes seleccionados tenían enfermedad de Crohn activa, definida como un valor del Índice de Actividad de Enfermedad de Crohn (IAEC) de 220 a 450 puntos.

**[0367]** En el valor basal (Semana 0), los sujetos recibieron una dosis de carga de D2E7 seguido por una

dosis de tratamiento en la Semana 2, en la que la dosis de tratamiento era menor que la dosis de carga inicial. Los pacientes recibieron uno de los siguientes regímenes de tratamiento con dosis variables múltiples en la Semana 0 (basal) y la Semana 2 (Semana 0/Semana 2): 160 mg/80 mg de D2E7; 80 mg/40 mg de D2E7; 40 mg/20 mg de D2E7; o placebo/placebo. A los pacientes se les administró tratamiento con D2E7 o placebo por vía subcutánea

5

**[0368]** El estudio se llevó a cabo durante hasta diez semanas, incluido un periodo inicial de detección selectiva de dos semanas, un periodo de tratamiento de cuatro semanas (Semanas 0 a 4) y un periodo de seguimiento de cuatro semanas. En los participantes se evaluó la inducción de remisión clínica de la enfermedad de Crohn, definida como una puntuación IAEC <150 en la semana 4. También se evaluó la respuesta clínica, definida como una disminución en IAEC comparada con la lectura de referencia de IAEC de  $\geq 70$  [ $\square 70$ ] o  $\geq 100$  puntos [ $\square 100$ ], en los participantes. Se midió adicionalmente la eficacia del régimen de dosis variables múltiples según las mejoras en la puntuación del Cuestionario de Enfermedad inflamatoria intestinal (CEII) del paciente, y las mejoras o la remisión de las fistulas supurantes. La remisión de las fistulas se definió como el cierre de todas las fistulas que supuraban hasta el valor basal durante al menos dos visitas consecutivas. La mejora en las fistulas se definió como una disminución de  $\geq 50\%$  en el número de fistulas supurantes para al menos dos visitas consecutivas. También se midieron los niveles de proteína C reactiva (PCR), ya que los niveles de PCR reflejan la inflamación en el organismo.

**[0369]** Los resultados del estudio muestran que los tratamientos con dosis de D2E7 variables múltiples fueron eficaces para inducir una remisión de la enfermedad de Crohn. La Tabla 1 muestra el porcentaje de pacientes con remisión clínica (IAEC < 150) en la semana 4 del régimen de dosificación. Tal como se muestra a continuación en la Tabla 1, un 30% de los pacientes que recibieron 80/40 mg o 160/80 mg de D2E7 lograron la remisión clínica en comparación con el 12% que recibió placebo (p = 0,004). Los pacientes del grupo de dosis más alta, 160/80 mg, alcanzaron una tasa de remisión estadísticamente significativa del 36% frente a una tasa en el placebo del 12%.

25

Tabla 1: D2E7 induce la remisión clínica en los grupos de tratamiento en la Semana 4

	Placebo	40/20 mg	80/40 mg	160/80 mg
IAEC $\leq 150$	12%	18%	24%	36%*

(\*denota p = 0,001)

(Placebo n = 74; 20 mg n = 74; 40 mg n = 75; 80 mg n = 76)

**[0370]** Los resultados de la remisión de la enfermedad de Crohn (IAEC < 150 medido) de cada grupo de dosificación se muestran también en la Figura 1 (obsérvese que las referencias de notificación en la Figura 1, así como en las Figuras 2-6, se refieren a la dosis de tratamiento, es decir, 40 mg se refiere al régimen de tratamiento de 80/40).

30

**[0371]** Los cambios medios a las 4 semanas en el índice IAEC para cada grupo de dosis (puntos con datos en el valor basal y en la semana 4) fueron los siguientes: placebo,  $\square -47$  (n = 67); 20 mg,  $\square -73$  (n = 70); 40 mg,  $\square -90$  (n = 70); y 80 mg,  $\square -10,1$  (n = 73). La disminución en el índice IAEC para pacientes que recibieron el tratamiento con dosis variables múltiples de D2E7 también se muestra en la Figura 2. Los resultados de disminución en la respuesta clínica de IAEC  $\geq 70$  puntos y  $\geq 100$  puntos desde el valor basal a las cuatro semanas se muestran en las Figuras 3 y 4, respectivamente. Así, los pacientes que recibieron dosis variable múltiple de D2E7, especialmente los pacientes con enfermedad de Crohn que reciben 80/40 mg y 160/80 mg, mostraron una disminución en el índice IAEC que indica remisión de la enfermedad de Crohn. Además, tal como se muestra en la Figura 5, los pacientes que recibieron el régimen de dosificación de 160/80 mg mostraron la mayor disminución en los niveles de PCR, mientras el grupo placebo mostraba la menor disminución. Los pacientes mostraron también mejoras globales en su puntuación CEII, tal como se muestra en la Figura 6. Además, se alcanzaron concentraciones séricas sostenidas de D2E7 en fase temprana en el tratamiento como consecuencia del régimen de dosis variables múltiples.

**[0372]** La incidencia global de episodios adversos (EA) fue baja y no mostró diferencias entre los grupos. Los EA más comunes fueron reacciones en el sitio de inyección, la mayoría de las cuales fueron leves. Los resultados estadísticamente significativos no dependían de la concentración de PCR en su valor basal.

**[0373]** En suma, la dosis variable múltiple de D2E7 aumentó significativamente la frecuencia de remisión de la enfermedad en sujetos con enfermedad de Crohn. En combinación, el 30% de los sujetos que reciben dosis de D2E7 de 80/40 mg y 160/80 mg consiguieron remisión en comparación con sólo el 12% de los sujetos con placebo. Se produjo también un aumento importante en la respuesta clínica (una disminución en el índice IAEC de  $\geq 70$  puntos) y puntuaciones CEII de las dosis de tratamiento de 40 mg y 80 mg cada dos semanas en comparación con el placebo. En el grupo de tratamiento que recibió una dosis de tratamiento de 80 mg de D2E7 cada dos semanas, el 49% de los sujetos consiguió una respuesta clínica (una disminución en el IAEC de  $\geq 100$  puntos).

55

**Ejemplo 2: Estudio adicional de la eficacia de terapia de dosis múltiples para el tratamiento de enfermedad de Crohn***5 Tratamiento de dosis variables múltiples de la enfermedad de Crohn con D2E7*

**[0374]** Se realizó un estudio para evaluar la tolerabilidad y el beneficio clínico de un tratamiento de dosis variables múltiples usando un inhibidor de TNF $\alpha$ , específicamente D2E7, en pacientes adultos con enfermedad de Crohn que habían recibido previamente y respondido a diferentes inhibidores de TNF $\alpha$ . El estudio incluyó a 10 pacientes que habían recibido previamente el anticuerpo anti-TNF quimérico infliximab, pero que ya no mostraban una respuesta sostenida y/o tolerancia a infliximab.

**[0375]** Los pacientes que habían perdido la capacidad de respuesta o habían desarrollado intolerancia (reacciones de infusión agudas o retardadas) fueron tratados con D2E7 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la 15 semana 2. Todos los tratamientos fueron subcutáneos. Se determinaron los anticuerpos a infliximab ( $\square$ TI) en el valor basal (Prometheus Laboratories, San Diego, CA). Se determinaron las puntuaciones del Índice de Actividad de Enfermedad de Crohn (IAEC), la presencia de fistulas y la concentración de proteína C reactiva (PCR) en las semanas 0 y 4. A lo largo del estudio se registró la respuesta clínica (disminución en IAEC de  $\geq$  100 puntos), la remisión clínica (IAEC  $\leq$  150 puntos), la mejora de las fistulas (cierre  $\geq$  50% de fistulas abiertas), el cierre 20 completo de las fistulas y las reacciones de hipersensibilidad agudas y retardadas.

**[0376]** Se inscribió a veinticuatro pacientes y se completaron 4 semanas de la terapia con dosis variables múltiples. Cuatro de los 16 pacientes (25%) dieron positivo para ATI. De los 13 pacientes con puntuaciones de IAEC en la semana 0  $\geq$  220 (46%) 6 consiguieron la respuesta clínica y 1 (8%) consiguió la remisión en la semana 4. De 25 6 pacientes con fistulas perianales y/o rectovaginales, 4 (67%) mostraron mejora de las fistulas y 3 (50%) alcanzaron un cierre completo de las fistulas en la semana 4. Sólo 6 pacientes (38%) alcanzaron valores de PCR por encima del intervalo normal. Entre todos los pacientes, la media  $\pm$  DT de concentraciones de PCR disminuyó de 17,0  $\pm$  29,3 mg/L en la semana 0 a 11,3  $\pm$  17,3 mg/L en la semana 4. Ningún paciente experimentó reacciones de 30 hipersensibilidad agudas o retardadas durante el tratamiento con D2E7 (lo que incluye 8 que experimentaron antes reacciones de hipersensibilidad aguda que limitó el tratamiento y 3 que experimentaron antes reacciones de hipersensibilidad retardadas con infliximab).

**[0377]** En suma, el tratamiento de dosis variables múltiples usando D2E7 fue bien tolerado y resultó clínicamente beneficioso en pacientes con enfermedad de Crohn que previamente habían recibido y respondido a 35 infliximab, pero que ya no mantenían una respuesta sostenida a infliximab o no podían tolerarlo.

**Ejemplo 3: Eficacia de la terapia de dosis múltiples usando un inhibidor de TNF $\alpha$  para el tratamiento de psoriasis***40 Tratamiento de dosis múltiples variables de la psoriasis con D2E7*

**[0378]** Se realizó un estudio para determinar la eficacia de un régimen de dosis variables múltiples de D2E7 para el tratamiento de psoriasis. Se evaluó la eficacia y la tolerabilidad de D2E7 en el tratamiento de pacientes con psoriasis en placas crónica leve o moderada en un estudio multicéntrico controlado por placebo en doble ciego 45 aleatorizado.

**[0379]** En este estudio, se seleccionaron ciento cuarenta y ocho pacientes adultos con un diagnóstico de psoriasis moderada o grave durante al menos un año para que recibieran tratamiento de dosis variables múltiples. Se seleccionó también a los pacientes basándose en un área de superficie corporal (ASC) afectada de  $\geq$  5%. Se 50 aleatorizó a los sujetos por igual en uno de tres grupos (dos grupos de tratamiento y un placebo).

**[0380]** En el valor basal (Semana 0) los pacientes de los dos grupos de tratamiento recibieron una dosis de inducción de 80 mg de D2E7. Los pacientes en el primer grupo de tratamiento recibieron posteriormente una dosis de tratamiento de 40 mg de D2E7 en la semana 1 seguido por 40 mg cada dos semanas (cda) a partir de la semana 55 3. Los sujetos del segundo grupo de tratamiento recibieron una dosis de inducción de 80 mg dosis de D2E7 en la Semana 1 (después de la dosis inicial de 80 mg en la Semana 0) seguido por una dosis de tratamiento de 40 mg de D2E7 por semana a partir de la semana 2. El grupo placebo recibió sólo el placebo por semana a partir del valor basal. Todo el tratamiento se administró por vía subcutánea (sc) con jeringas precargadas. En la Tabla 2 mostrada a continuación se describe un resumen de los diferentes regímenes:

Tabla 2: Regímenes de estudio de psoriasis

Régimen	Descripción detallada
A	D2E7 80 mg administrado sc en la Semana 0 (basal); D2E7 40 mg sc administrado cada dos semanas desde la Semana 1 a la Semana 11, con placebo administrado en semanas alternas
B	D2E7 80 mg sc administrado a partir de la Semana 0 (basal) y en la Semana 1 (80/80); D2E7 40 mg sc administrado semanalmente desde la Semana 2 a la Semana 11
C	Placebo sc se administrará como valor basal y a continuación semanalmente hasta la Semana 11, con dos inyecciones suministradas en la Semana 1 y la Semana 1

**[0381]** Con el fin de mantener el estudio ciego, todos los sujetos recibieron un total de 2 inyecciones como valor basal y en la semana 1. Durante el restante periodo del estudio (semanas 2 a 12), los sujetos recibieron una inyección por semana. La dosis de tratamiento por inyección estuvo correlacionada con el régimen de dosis asignado aleatoriamente a cada sujeto.

**[0382]** El IGAP de los participantes del régimen de dosis variables múltiples se determinó según procedimientos estándar (véase Fredriksson y Pettersson, más arriba y Marls y col., más arriba). El criterio de valoración de eficacia primaria del estudio fue el porcentaje de sujetos que alcanzaron una respuesta clínica tal como se define por al menos una reducción del 75% en la puntuación IGAP ( $\geq$  IGAP 75) en la Semana 12.

**[0383]** Las medidas de eficacia secundaria incluyeron una Evaluación Global del Médico (EGM) estática de "limpia" o "casi limpia" en la Semana 12. La EGM se determinó según una escala de siete puntos usada para medir la gravedad de la psoriasis en el momento de la evaluación por el médico. Las descripciones de la enfermedad usadas incluyeron las siguientes: grave = elevación de las placas, descamación y/o eritema muy marcados; moderada a grave = elevación de las placas, descamación y/o eritema marcados; moderada = elevación de las placas, descamación y/o eritema moderados; leve a moderada = intermedia entre moderada y leve; leve = elevación de las placas, descamación y/o eritema ligeros; casi limpia = intermedia entre leve y limpia; y limpia = sin signos de psoriasis.

**[0384]** Los resultados muestran que en la Semana 12 porcentajes estadísticamente significativos de pacientes alcanzaron una respuesta de IGAP 75 o superior en D2E7 que los de tratamiento con placebo. En pacientes que recibieron dosis de tratamiento de 40 mg de D2E7 cds, el 53% mostró un IGAP de 75 o mayor. Además, el 80% de los pacientes que recibieron una dosis de tratamiento de 40 mg de D2E7 por semana mostró un IGAP 75 o superior, frente a sólo el 4% del placebo grupo de tratamiento ( $p < 0,001$  con respecto a placebo). Las tasas de respuesta en la Semana 12 para los dos regímenes de dosificación de D2E7 fueron estadísticamente significativamente superiores que para el placebo, tal como se muestra en la Figura 7.

**[0385]** En conjunto, los cambios porcentuales medios en la puntuación IGAP para pacientes en terapia de dosis variables múltiples con D2E7 que en términos estadísticos fueron significativamente superiores que en el placebo. Los cambios fueron evidentes ya en la Semana 1 tras la dosis inicial, tal como se muestra en la Figura 8. En la Semana 12, el 49% de los pacientes con D2E7 que recibieron 40 mg cds y el 76% de los pacientes que recibieron 40 mg de D2E7 por semana alcanzaron una EGM de "limpia" o "casi limpia", en comparación con el 2% de los pacientes con placebo.

**[0386]** De los ciento cuarenta y ocho pacientes adultos inscritos en el estudio, el 29% también tenía antecedentes médicos de artritis psoriásica (APs). Las dos dosis de D2E7 fueron eficaces en el tratamiento de psoriasis en pacientes con y sin APs. Los pacientes con APs tuvieron una respuesta de eficacia similar a D2E7 que aquellos que no tenían APs. Para los subgrupos con APs y sin APs, los porcentajes de pacientes que alcanzaron una respuesta de IGAP 75 o mejor en la semana 12 fueron estadísticamente significativos para las ramas de tratamiento de cada dos semanas (con APs, 47%; sin APs, 57%) y cada semana (con APs, 58%; sin APs, 87%) en comparación con el placebo. Se observaron mejoras continuas en la eficacia hasta la semana 24 en la rama de cada dos semanas (con APs, 53%; sin APs, 70%). Las respuestas de eficacia en pacientes con y sin APs en las semanas 12 y 24 se muestran en Figuras 9 y 10, respectivamente.

**[0387]** En conclusión, D2E7 administrado durante 12 semanas fue eficaz en el tratamiento de psoriasis en placas crónica leve o moderada. El 53% de los pacientes con 40 mg cds alcanzó  $\geq$  IGAP 75, en comparación con el 4% del placebo. El 80% de los pacientes con 40 mg por semana alcanzó  $\geq$  IGAP 75. El 49% y el 76% de los pacientes con D2E7 40 mg cds y 40 mg por semana, respectivamente, estaban "limpios" o "casi limpios" de su psoriasis. Además, D2E7 fue igualmente eficaz en el tratamiento de pacientes con psoriasis con y sin APs.



**Ejemplo 4: Eficacia de tratamiento de dosis única de D2E7**

**[0388]** Se realizó un estudio para determinar la eficacia de un régimen de dosis única de D2E7 para el tratamiento de artritis reumatoide (AR). El objetivo del estudio era determinar y comparar la seguridad de la dosis única y la eficacia de 3 dosis subcutáneas (sc) (20, 40 o 80 mg) de D2E7 en sujetos japoneses y caucásicos con AR.

**[0389]** D2E7 se administró como una única dosis sc (20,40 o 80 mg) en 40 sujetos japoneses (en Japón) y 36 caucásicos (en EE.UU.) con AR, adecuados para analizar la gravedad de la enfermedad en valor basal moderado o grave, en 2 estudios clínicos independientes de diseño similar: grupos en paralelo de etiqueta abierta. En los Días 1, 15 y 29 del estudio, las evaluaciones de seguridad incluyeron exploraciones físicas, constantes vitales y valoraciones de laboratorio para determinar episodios adversos (AE), y las evaluaciones de eficacia incluyeron PCR, Evaluación de Actividad de la Enfermedad por el Médico y el Sujeto, Evaluación del Dolor por el Sujeto, Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de Salud (DIHAQ) y recuentos de articulaciones sensibles o inflamadas.

**[0390]** Los resultados del estudio mostraron que todos los grupos de tratamiento japoneses mostraron mejoras estadísticamente significativas de todos los componentes de ACR (excepto DIHAQ) en el Día 15 y en el Día 29 en comparación con el Día 1. En los 3 grupos de tratamiento caucásicos, sólo el grupo de tratamiento de 80 mg mostró una mejora estadísticamente significativa en el Día 29 en todos los componentes de ACR individuales con la excepción de la puntuación DIHAQ. Aunque la duración del estudio fue de sólo 29 días, las respuestas ACR20 se alcanzaron en el 47,5% (19/40) de los pacientes japoneses y en el 30,6% (11/36) de los pacientes caucásicos. Además, la diferencia en la frecuencia de los sujetos que refirieron EA entre los grupos de tratamiento no fue clínicamente relevante dentro de cada estudio. De forma interesante, se produjo una mayor incidencia de EA en los sujetos japoneses, lo que puede reflejar diferencias raciales o tendencias culturales del investigador a comunicar los resultados.

**[0391]** Los resultados muestran una mejora de magnitud comparable en los signos y síntomas de AR en los dos grupos en este estudio de corta duración usando un tratamiento de dosis única. Estos resultados sugieren también una seguridad similar de la administración sc de dosis única de ADA en sujetos japoneses y caucásicos.

**[0392]** Como parte de la presente descripción se ofrece el Listado de Secuencias adjunto, cuyo contenido se resume en la tabla mostrada a continuación:

SEQ ID NO:	CADENA DE ANTICUERPOS	REGIÓN	TIPO DE SECUENCIA
1	D2E7	VL	aminoácido
2	D2E7	VH	aminoácido
3	D2E7	VL CDR3	aminoácido
4	D2E7	VH CDR3	aminoácido
5	D2E7	VL CDR2	aminoácido
6	D2E7	VH CDR2	aminoácido
7	D2E7	VL CDR1	aminoácido
8	D2E7	VH CDR1	aminoácido
9	2SD4	VL	aminoácido
10	2SD4	VH	aminoácido
11	2SD4	VL CDR3	aminoácido
12	EP B12	VL CDR3	aminoácido
13	VL10E4	VL CDR3	aminoácido
14	VL100A9	VL CDR3	aminoácido
15	VLL100D2	VL CDR3	aminoácido
16	VLL0F4	VL CDR3	aminoácido
17	LOE5	VL CDR3	aminoácido
18	VLLOG7	VL CDR3	aminoácido
19	VLLOG9	VL CDR3	aminoácido
20	VLLOH1	VL CDR3	aminoácido
21	VLLOH10	VL CDR3	aminoácido
22	VL1B7	VL CDR3	aminoácido
23	VL1C1	VL CDR3	aminoácido

24	VL0.1F4	VL CDR3	aminoácido
25	VL0.1H8	VL CDR3	aminoácido
26	LOE7.A	VL CDR3	aminoácido
27	2SD4	VH CDR3	aminoácido
28	VH1B11	VH CDR3	aminoácido
29	VH1D8	VH CDR3	aminoácido
30	VH1A11	VH CDR3	aminoácido
31	VH1B12	VH CDR3	aminoácido
32	VH1E4	VH CDR3	aminoácido
33	VH1F6	VH CDR3	aminoácido
34	3C-H2	VH CDR3	aminoácido
35	VH1-D2.N	VH CDR3	aminoácido
36	D2E7	VL	ácido nucleico
37	D2E7	VH	ácido nucleico

EQUIVALENTES

**[0393]** Los expertos en la materia reconocerán, o serán capaces de determinar usando sólo experimentación rutinaria, muchos equivalentes a las realizaciones específicas de la invención que se definen en las reivindicaciones adjuntas.

LISTADO DE SECUENCIAS

10 **[0394]**

<110> Abbott Biotechnology Ltd., y col.

<120> Régimen de dosis variables múltiples para el tratamiento de trastornos relacionados con TNF $\alpha$

15

<130> BBI-210CPPC2

<150> 60/561139

<151> 2004-04-09

20

<150> 60/561710

<151> 2004-04-12

<150> 60/569100

25 <151> 2004-05-07

<160> 37

<170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

30

<210> 1

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de D2E7

<400> 1

40

ES 2 611 286 T3

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20           25           30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35           40           45
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50           55           60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65           70           75           80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr
85           90           95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100          105

```

<210> 2

<211> 121

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada de D2E7

10

<400> 2

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20           25           30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35           40           45
Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50           55           60
Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65           70           75           80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85           90           95
Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100          105          110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115          120

```

15 <210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Región variable de cadena ligera CDR3 de D2E7

<221> VARIANTE

# ES 2 611 286 T3

<222> 9

<223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 3

5

Gln Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Xaa  
1 5

<210> 4

<211> 12

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada CDR3 de D2E7

15

<221> VARIANTE

<222> 12

<223> Xaa = Cualquier aminoácido

20

<400> 4

Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Xaa  
1 5 10

25 <210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Región variable de cadena ligera CDR2 de D2E7

<400> 5

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser  
1 5

35

<210> 6

<211> 17

<212> PRT

40 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada CDR2 de D2E7

45 <400> 6

ES 2 611 286 T3

Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val Glu  
1 5 10 15  
Gly

<210> 7

<211> 11

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera CDR1 de D2E7

10

<400> 7

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr Leu Ala  
1 5 10

15 <210> 8

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Región variable de cadena pesada CDR1 de D2E7

<400> 8

Asp Tyr Ala Met His  
1 5

25

<210> 9

<211> 107

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena ligera de 2SD4

35 <400> 9

ES 2 611 286 T3

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ile Gly
1      5      10      15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
      20      25      30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
      35      40      45
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
      50      55      60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65      70      75      80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr
      85      90      95
Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
      100      105

```

<210> 10  
 <211> 121  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Región variable de cadena pesada de 2SD4  
 10 <400> 10

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1      5      10      15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
      20      25      30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
      35      40      45
Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
      50      55      60
Glu Gly Arg Phe Ala Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ala Leu Tyr
65      70      75      80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85      90      95
Thr Lys Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu Asp Asn Trp Gly
      100      105      110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      115      120

```

15 <210> 11  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Región variable de cadena ligera CDR3 de 2SD4  
 <400> 11

# ES 2 611 286 T3

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Ala  
1 5

<210> 12  
<211> 9  
5 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Región variable de cadena ligera CDR3 de EP B12  
10 <400> 12

Gln Lys Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Ala  
1 5

15 <210> 13  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Región variable de cadena ligera CDR3 de VL10E4  
<400> 13

Gln Lys Tyr Gln Arg Ala Pro Tyr Thr  
1 5

25  
<210> 14  
<211> 9  
<212> PRT  
30 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Región variable de cadena ligera CDR3 de VL100A9  
35 <400> 14

Gln Lys Tyr Ser Ser Ala Pro Tyr Thr  
1 5

<210> 15  
40 <211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
45 <223> Región variable de cadena ligera CDR3 de VLL100D2  
<400> 15

# ES 2 611 286 T3

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Thr  
1 5

<210> 16  
5 <211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
10 <223> Región variable de cadena ligera CDR3 de VLL0F4  
<400> 16

Gln Lys Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Thr  
1 5

15  
<210> 17  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20  
<220>  
<223> Región variable de cadena ligera CDR3 de LOE5  
<400> 17

25

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Tyr  
1 5

<210> 18  
<211> 9  
30 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Región variable de cadena ligera CDR3 de VLLOG7  
35  
<400> 18

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Asn  
1 5

40 <210> 19  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Región variable de cadena ligera CDR3 de VLLOG9  
<400> 19



# ES 2 611 286 T3

Gln Lys Tyr Thr Ser Ala Pro Tyr Thr  
1 5

<210> 20  
5 <211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
10 <223> Región variable de cadena ligera CDR3 de VLLOH1  
<400> 20

Gln Lys Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Asn  
1 5

15  
<210> 21  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20  
<220>  
<223> Región variable de cadena ligera CDR3 de VLLOH10  
<400> 21

25

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Ala Tyr Ser  
1 5

<210> 22  
<211> 9  
30 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Región variable de cadena ligera CDR3 de VL1B7  
35 <400> 22

Gln Gln Tyr Asn Ser Ala Pro Asp Thr  
1 5

40 <210> 23  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Región variable de cadena ligera CDR3 de VL1C1  
<400> 23

# ES 2 611 286 T3

Gln Lys Tyr Asn Ser Asp Pro Tyr Thr  
1 5

5 <210> 24  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
10 <223> Región variable de cadena ligera CDR3 de VL0.1F4

<400> 24

Gln Lys Tyr Ile Ser Ala Pro Tyr Thr  
1 5

15 <210> 25  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Región variable de cadena ligera CDR3 de VL0.1H8

<400> 25

25

Gln Lys Tyr Asn Arg Pro Pro Tyr Thr  
1 5

30 <210> 26  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
35 <223> Región variable de cadena ligera CDR3 LOE7.A

<400> 26

Gln Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Ala  
1 5

40 <210> 27  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Región variable de cadena pesada CDR3 de 2SD4

<400> 27

ES 2 611 286 T3

Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu Asp Asn  
1 5 10

<210> 28  
5 <211> 12  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
10 <223> Región variable de cadena pesada CDR3 de VH1B11

<400> 28

Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu Asp Lys  
1 5 10

15  
<210> 29  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20  
<220>  
<223> Región variable de cadena pesada CDR3 de VH1D8

<400> 29

25

Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu Asp Tyr  
1 5 10

<210> 30  
<211> 12  
30 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Región variable de cadena pesada CDR3 de VH1A11

35  
<400> 30

Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu Asp Asp  
1 5 10

40 <210> 31  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Región variable de cadena pesada CDR3 de VH1B12

<400> 31

# ES 2 611 286 T3

Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Phe Ser Leu Asp Tyr  
1 5 10

<210> 32

<211> 12

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada CDR3 de VH1E4

10

<400> 32

Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu His Tyr  
1 5 10

15 <210> 33

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Región variable de cadena pesada CDR3 de VH1F6

<400> 33

Ala Ser Phe Leu Ser Thr Ser Ser Ser Leu Glu Tyr  
1 5 10

25

<210> 34

<211> 12

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región variable de cadena pesada CDR3 de 3C-H2

35 <400> 34

Ala Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Glu Tyr  
1 5 10

<210> 35

40 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45 <223> Región variable de cadena pesada CDR3 de VH1-D2.N

<400> 35

ES 2 611 286 T3

Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Asn  
 1 5 10

<210> 36  
 <211> 321  
 5 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Región variable de cadena ligera de D2E7

10 <400> 36

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtagggga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcaagtca gggcatcaga aattacttag cctggatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaatcagg ggtcccactt 180
cggttcagtg gcagtggtatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctacagcct 240
gaagatgttg caactatta ctgtcaaagg tataaccgtg caccgtatac ttttggccag 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321
  
```

15 <210> 37  
 <211> 363  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Región variable de cadena pesada de D2E7

<400> 37

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ccggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgceg cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcaactgggt ccggcaagct 120
ccaggaagg gcctggaatg ggtctcagct atcacttggga atagtgggtca catagactat 180
gcgactctg tggagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggat acggccgtat attactgtgc gaaagtctcg 300
taccttagca ccgcgtcctc ccttgactat tggggccaag gtaccctggg caccgtctcg 360
agt 363
  
```

25

1

**REIVINDICACIONES**

1. Un anticuerpo anti-TNF $\alpha$  humano aislado para su uso en el tratamiento de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, en el que el tratamiento se realiza con un procedimiento de dosis variables múltiples que comprende  
5
- (i) la administración subcutánea de una dosis de inducción de 160 mg del anticuerpo anti-TNF $\alpha$  humano a un sujeto que lo necesita, seguido por la administración subcutánea de una dosis de inducción de 80 mg del anticuerpo anti-TNF $\alpha$  humano al sujeto, seguido por la administración subcutánea de al menos una dosis de tratamiento de 40 mg del anticuerpo anti-TNF $\alpha$  humano al sujeto, de manera que se produce el tratamiento de enfermedad de Crohn o  
10 colitis ulcerosa, o
- (ii) la administración subcutánea de al menos una dosis de inducción de 160 mg del anticuerpo anti-TNF $\alpha$  humano a un sujeto que lo necesita, y posteriormente la administración subcutánea de al menos una dosis de tratamiento de 80 mg del anticuerpo anti-TNF $\alpha$  humano al sujeto, de manera que se produce el tratamiento de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa,  
15
- en el que el anticuerpo anti-TNF $\alpha$  humano es D2E7 (adalimumab).
2. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$  humano para su uso según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de enfermedad de Crohn.  
20
3. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$  humano para su uso según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de colitis ulcerosa.
4. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$  humano para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el  
25 que la dosis de tratamiento se administra 2 semanas después de la dosis de inducción.
5. El anticuerpo anti-TNF $\alpha$  humano para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que se administra más de una dosis de tratamiento y en el que dichas dosis de tratamiento se administran cada dos semanas (cds).  
30

Fig. 1

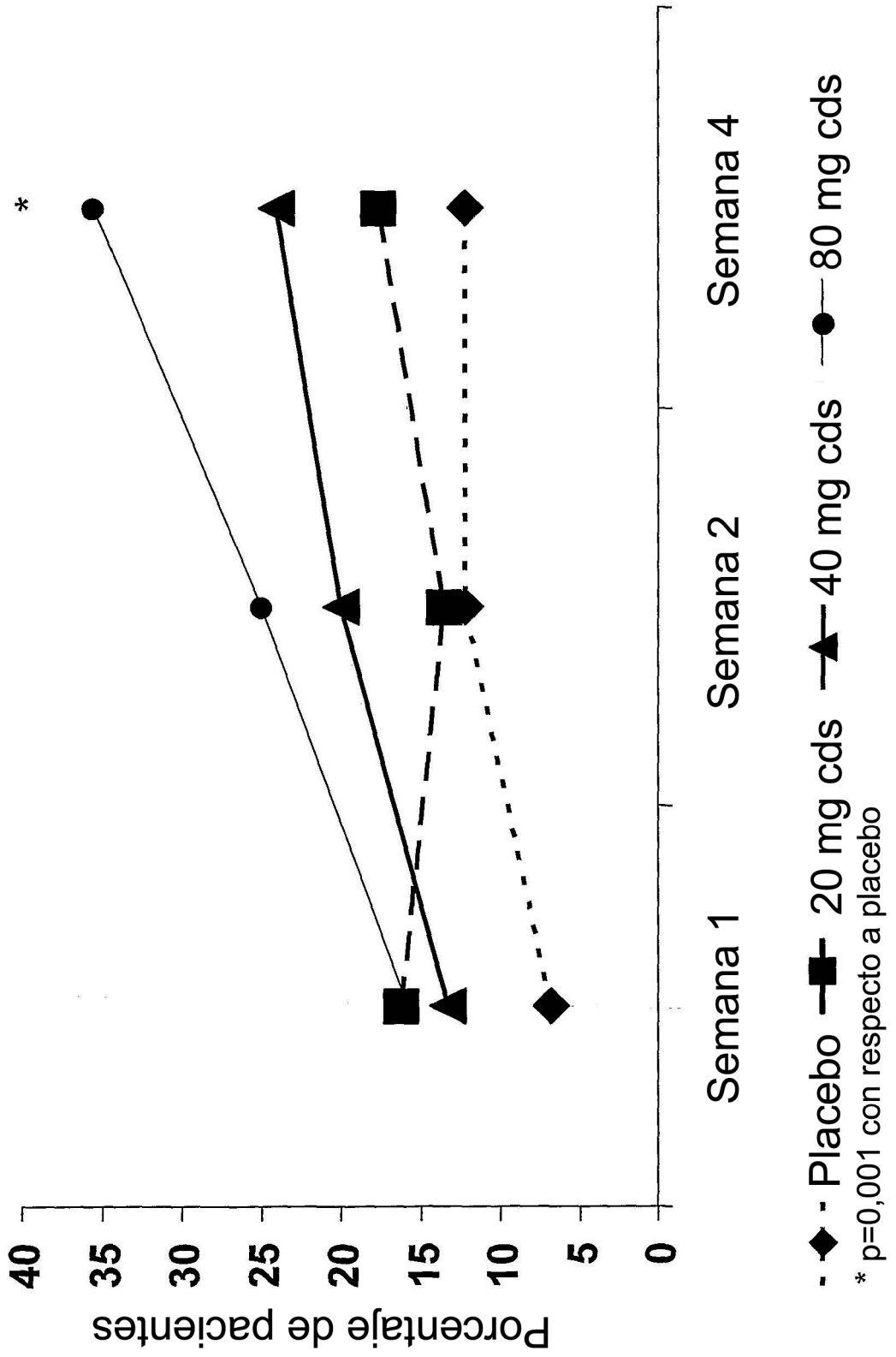
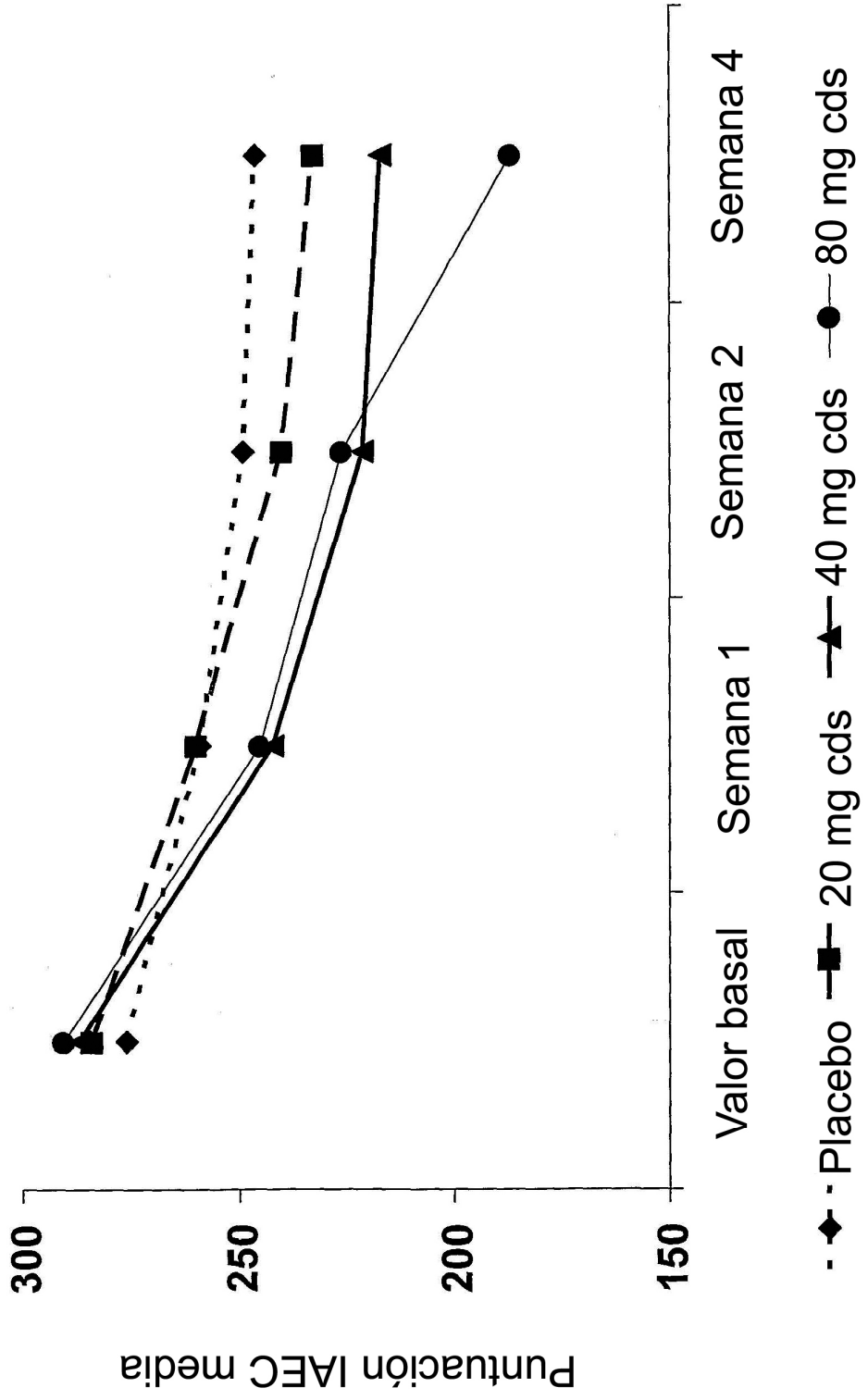
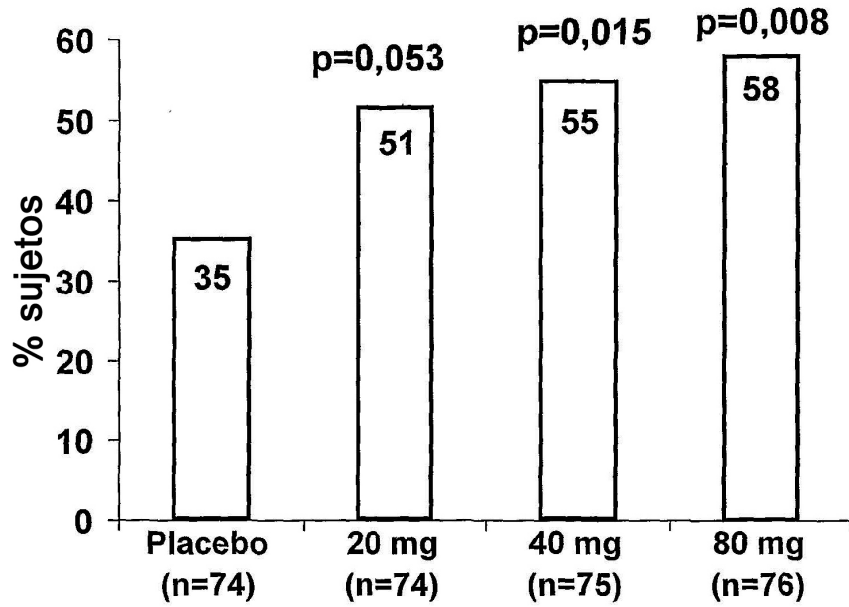


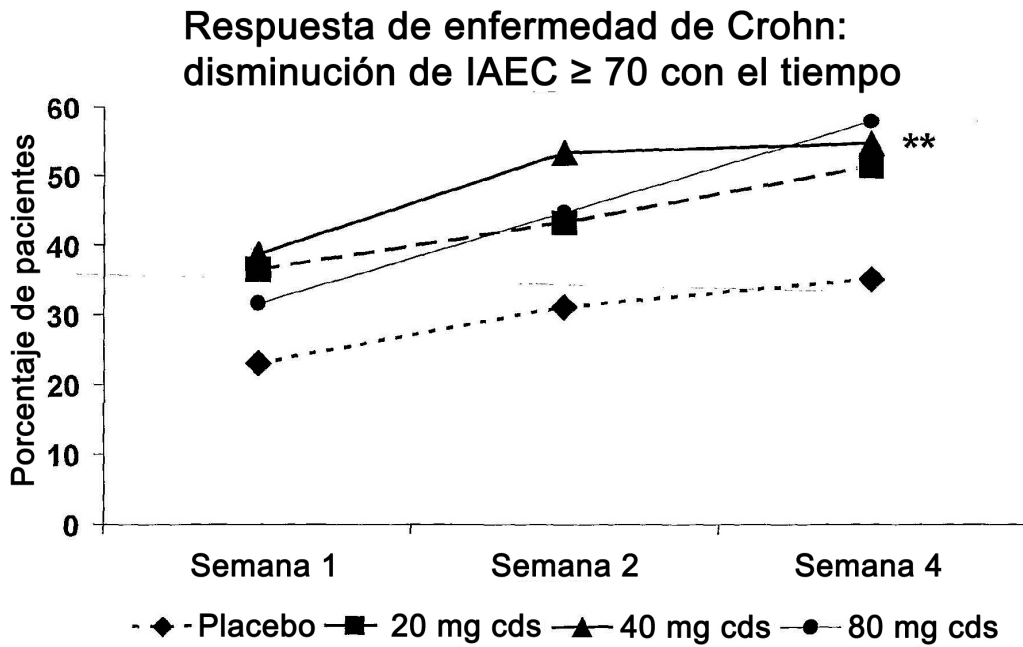
Fig. 2



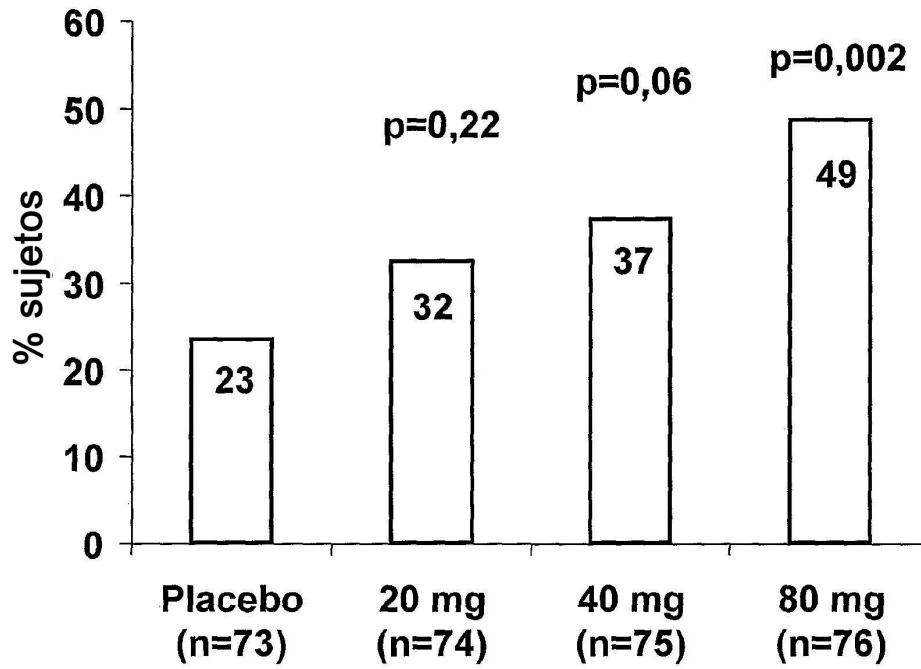




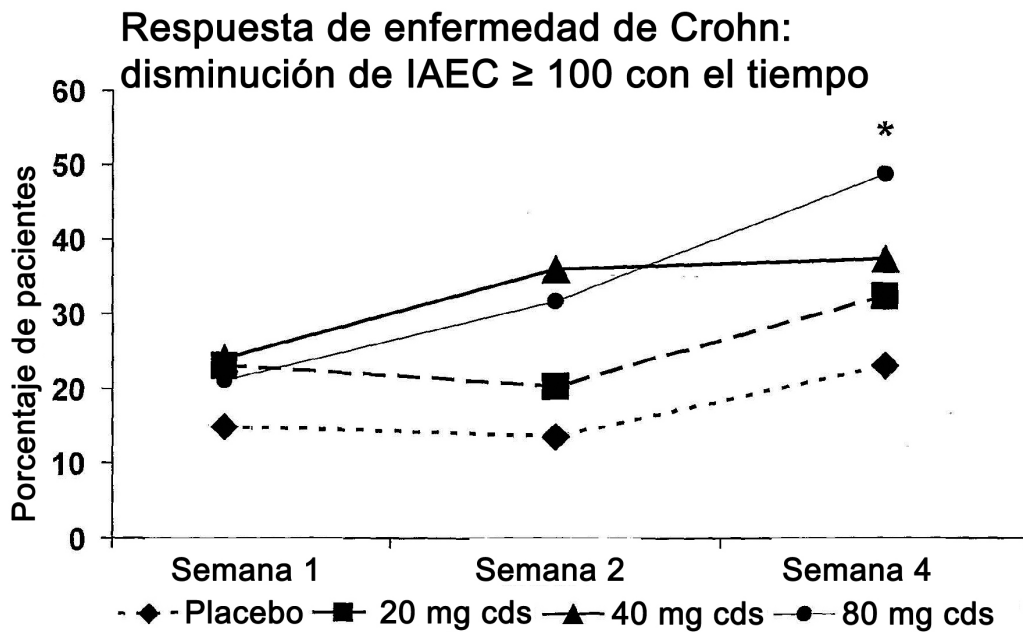
*Fig. 3A*



*Fig. 3B*

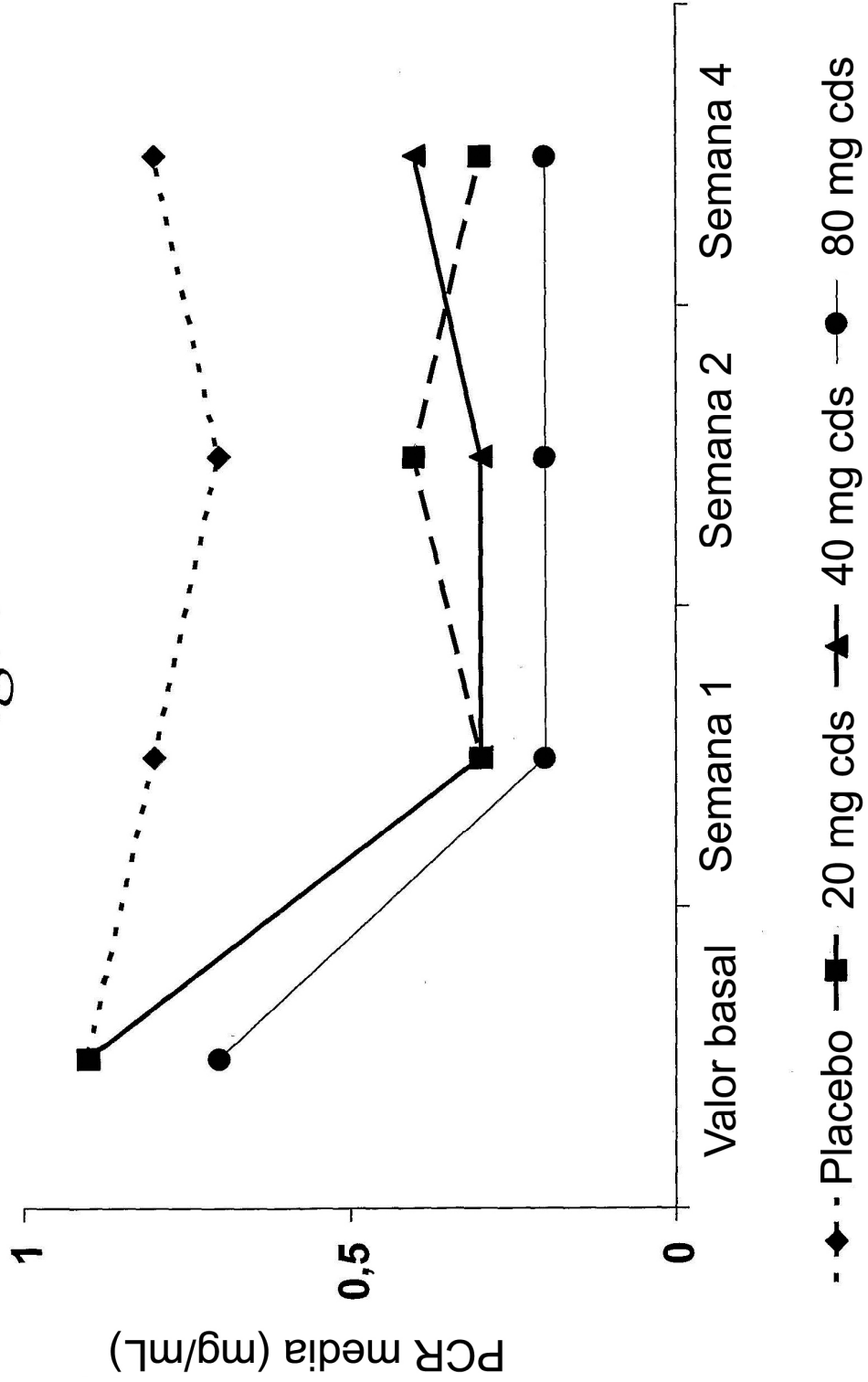


*Fig. 4A*



*Fig. 4B*

Fig. 5



*Fig. 6*

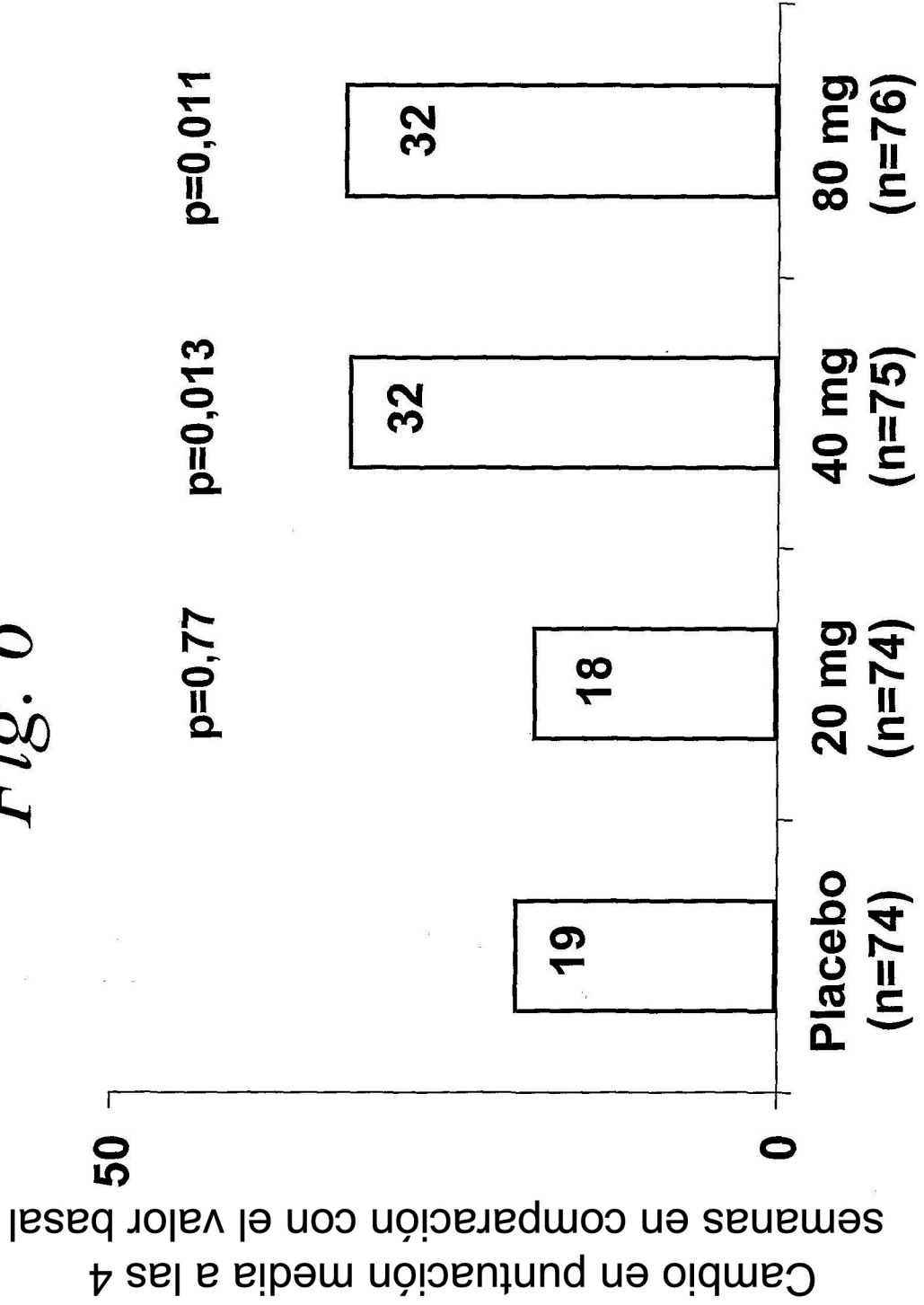
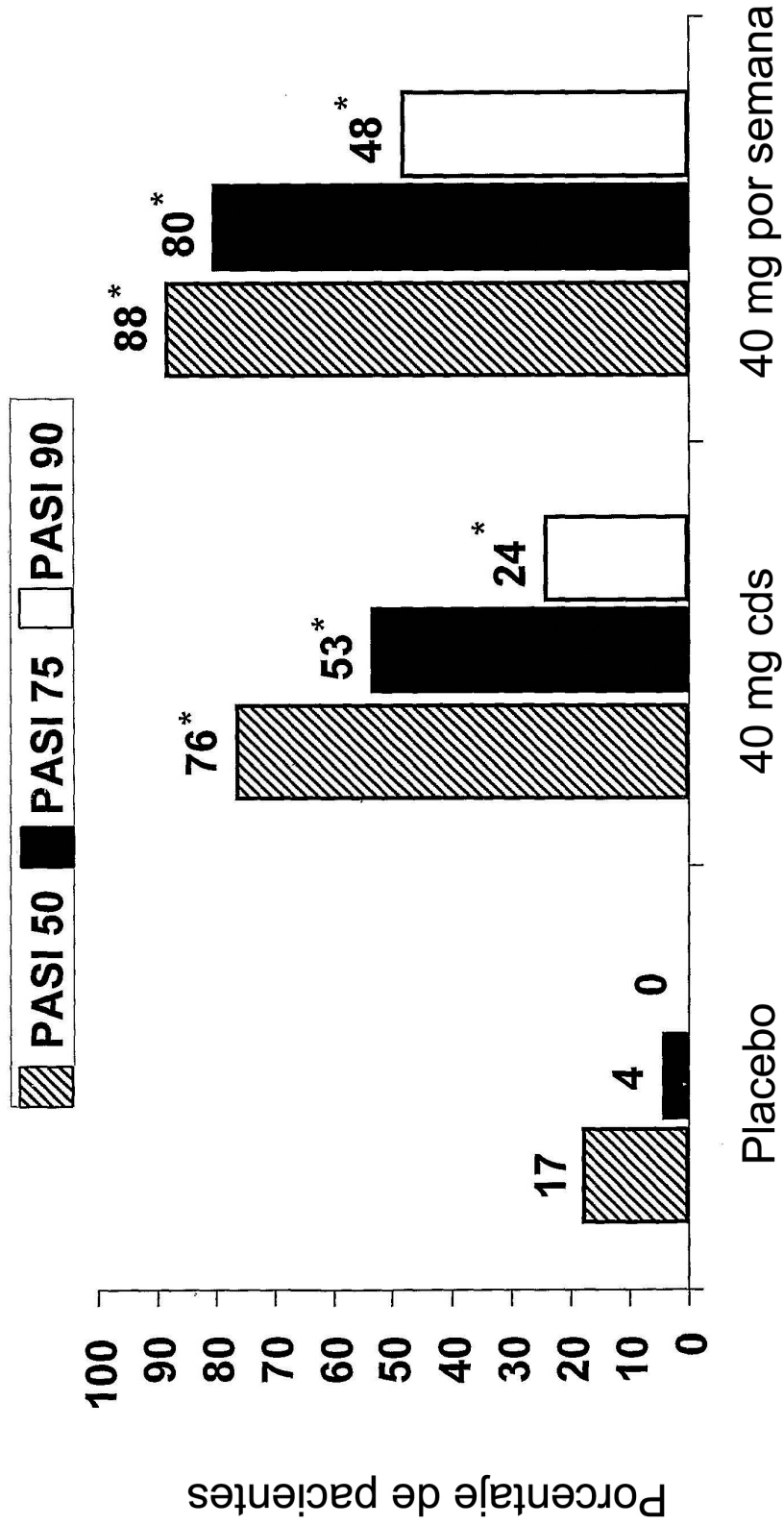
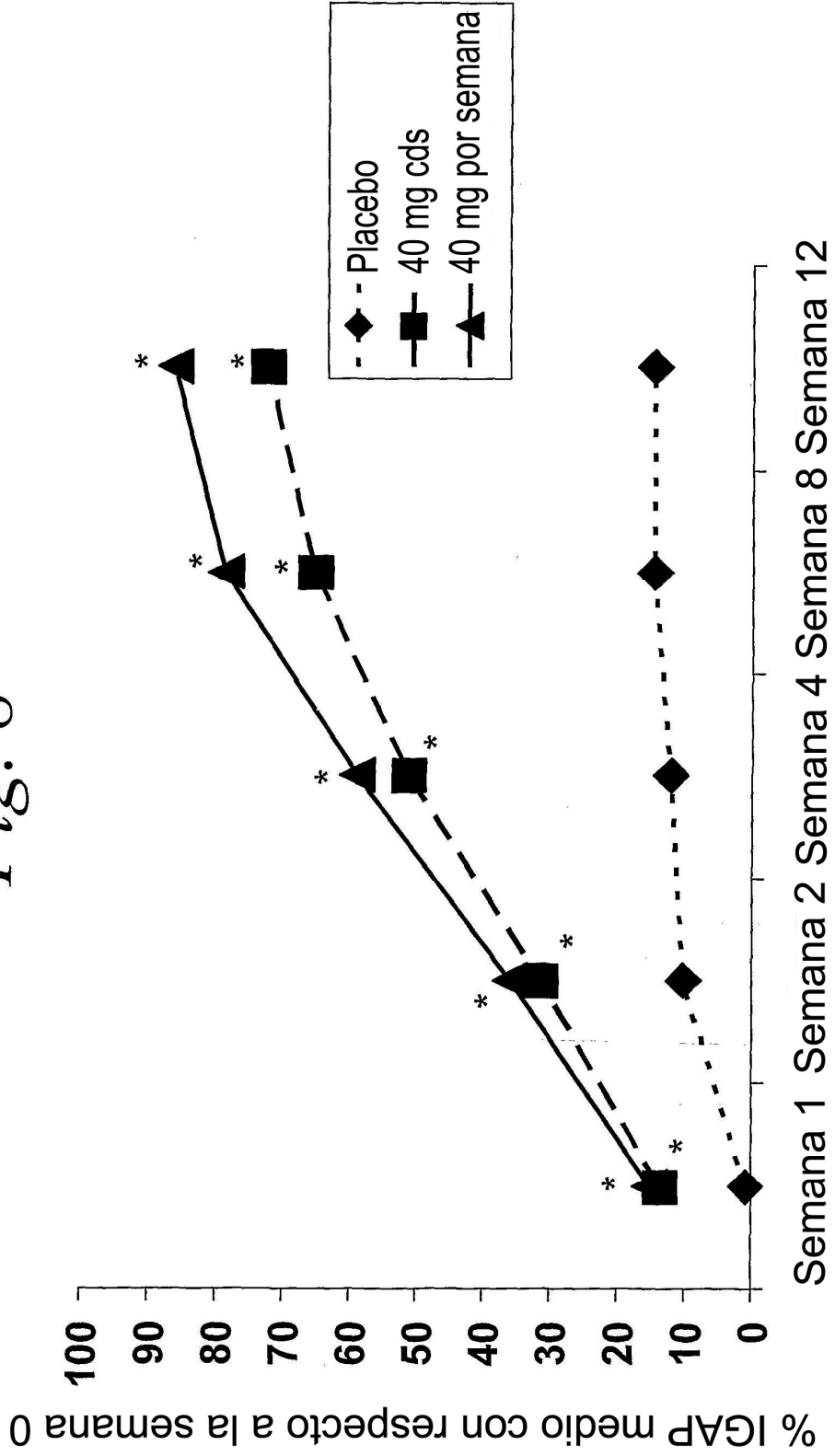


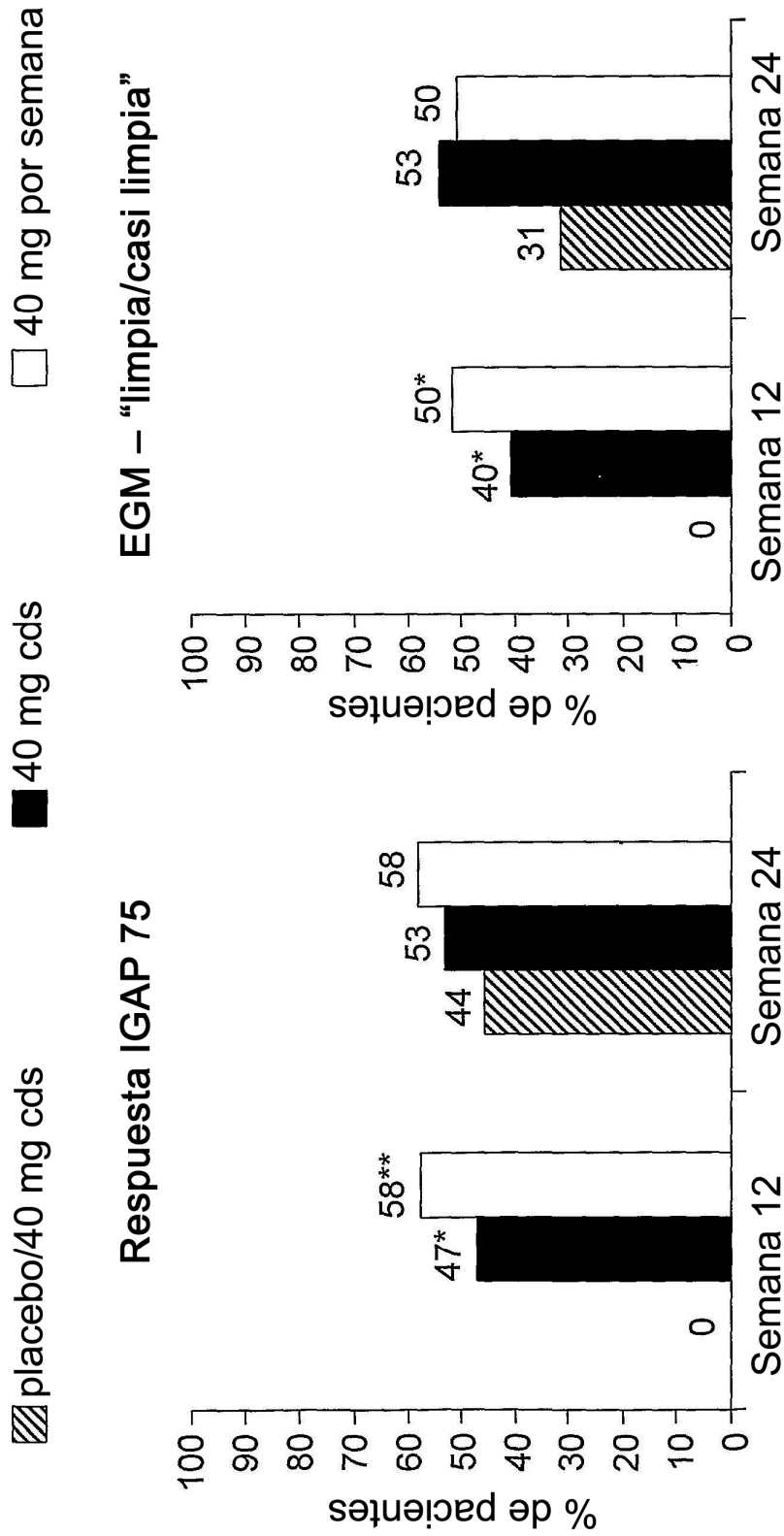
Fig. 7



\* p=0,001 con respecto a placebo

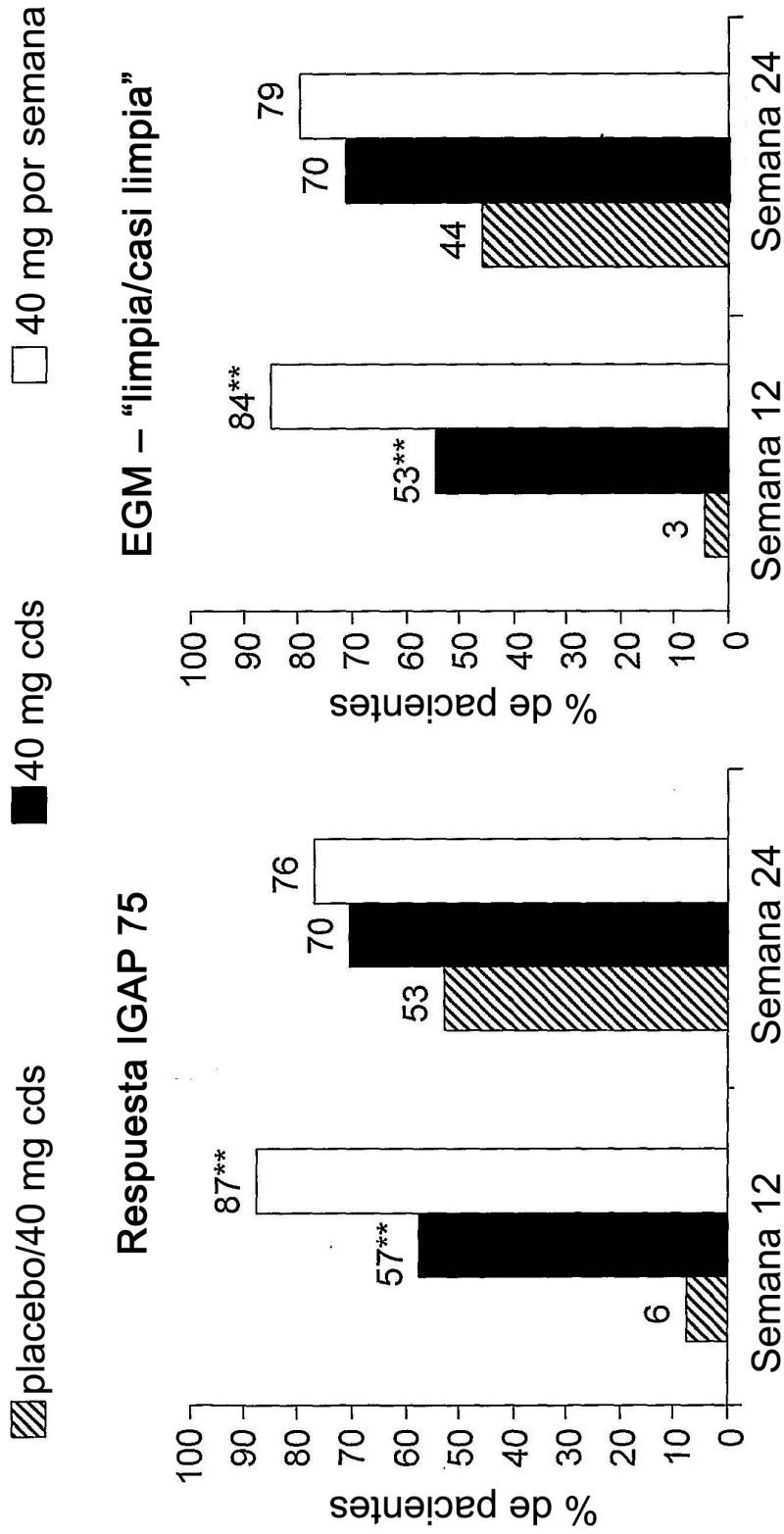
Fig. 8





\* p<0,01 con respecto a placebo \*\* p<0,001 con respecto a placebo

*Fig. 9*



\*\* p<0,001 con respecto a placebo

*Fig. 10*