

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 492 943**

51 Int. Cl.:

A61K 38/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2008 E 08747188 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.06.2014 EP 2152290**

54 Título: **Procedimientos de administración de anticuerpos anti-IL5**

30 Prioridad:

30.04.2007 US 914833 P
28.11.2007 US 990715 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.09.2014

73 Titular/es:

GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
Corporation Service Company, 2711 Centreville
Road, Suite 400
Wilmington, Delaware 19808, US

72 Inventor/es:

PATEL, BELA RAJIV;
SMITH, DEBORAH;
TOMPSON, DEBRA J. y
ZIA-AMIRHOSSEINI, PARNIAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 492 943 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimientos de administración de anticuerpos anti-IL5

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere, en general, a procedimientos de tratamiento de afecciones mediadas por la IL-5 y al exceso de producción de eosinófilos y a procedimientos de administración de compuestos de tratamiento de dichas afecciones.

Antecedentes de la invención

10 Se ha implicado a los eosinófilos en la patogénesis de una amplia variedad de estados de enfermedad inflamatoria, incluyendo trastornos alérgicos asociados con reacciones hipersensibilidad en el tejido pulmonar (Butterfield et al., en: Immunopharmacology of Eosinophils, H. Smith and R. Cook, Eds., p.151 - 192, Academic Press, London (1993)). Un ejemplo notable es el asma, una enfermedad que se caracteriza por una obstrucción reversible de las vías respiratorias que conduce a una hipercapacidad de respuesta bronquial inespecífica. Esta obstrucción, a su vez, depende de la generación de una reacción inflamatoria crónica a nivel de la mucosa bronquial y una infiltración característica con macrófagos, linfocitos y eosinófilos. Los eosinófilos parecen desempeñar un papel central en el inicio de los daños en la mucosa típicas de la enfermedad (Corrigan y otros, Immunol.Today 13: 501 - 507 (1992)). Se han notificado números mayores de eosinófilos activados en la circulación, secreciones bronquiales y parénquima pulmonar de los pacientes con asma crónica y a gravedad de la enfermedad, medida mediante diversas pruebas de la función pulmonar, se correlaciona con cifras de eosinófilos en sangre (Griffen et al., J. Aller. Clin. Immunol., 67: 548 - 557 (1991)). Asimismo se han recuperado números mayores de eosinófilos, a menudo en el proceso de la desgranulación, en fluidos de lavado broncoalveolar (LBA) de pacientes sometidos a reacciones asmáticas tardías y la reducción del número de eosinófilos, normalmente como consecuencia de la terapia con esteroides, se asocia con mejoras en los síntomas clínicos (Bousquet et al., N. Eng. J. Med., 323: 1033 - 1039 (1990)).

25 La interleucina 5 (IL-5) es una glicoproteína homodimérica producida predominantemente por los linfocitos T CD4+ activados. En el ser humano, la IL-5 es principalmente responsable de controlar el crecimiento y la diferenciación de los eosinófilos. Se detectan niveles elevados de IL-5 en los lavados por lavado broncoalveolar de asmáticos (Motojima et al., Allergy, 48: 98 (1993)). Los ratones transgénicos para la IL-5 muestran una marcada eosinofilia en sangre periférica y tejidos en ausencia de estimulación antigénica (Dent et al., J. Exp. Med., 172: 1425 (1990)) y se ha demostrado que los anticuerpos monoclonales anti-IL-5 murinos tienen un efecto en la reducción de la eosinofilia en sangre y tejidos de ratones (Hitoshi et al., Int. Immunol., 3: 135 (1991)) así como la eosinofilia asociada con infecciones parasitarias y exposición a alérgenos en animales experimentales (Coffman et al., Science, 245: 308 - 310 (1989), Sher et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 83: 61 - 65 (1990), Chand et al., Eur. J. Pharmacol., 211: 121 - 123 (1992)).

35 Aunque los corticosteroides son extremadamente eficaces en la supresión de cifras de eosinófilos y otros componentes inflamatorios del asma, existen inquietudes sobre sus efectos secundarios en asmáticos graves y, más recientemente, en asmáticos con enfermedad leve o moderada. Las únicas otras principales terapias con fármacos antiinflamatorios, cromoglicatos (cromolina sódica y nedocromilo), son considerablemente menos eficaces que los corticosteroides y su mecanismo de acción preciso sigue sin conocerse.

40 Se considera que la principal función beneficiosa de los eosinófilos es la protección del huésped contra infecciones por parásitos helmínticos (Klion AD, Nutman TB. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 30 - 7) y, posiblemente, algunos virus (Rothenberg ME, Hogan SP. Annu Rev Immunol 2006; 24: 147 - 74). La invasión parasitaria urge un rápido reclutamiento de eosinófilos desde la circulación al sitio de infección, donde inician y avanzan la respuesta inmunitaria a través de varios mecanismos, incluyendo la presentación de antígenos, y la secreción de citocinas proinflamatorias, quimiocinas, mediadores lipídicos y proteínas de gránulos citotóxicos (Kariyawasam HH, Robinson DS. Semin Respir Crit Care Med 2006; 27: 117 - 27 y Klion, et al.). Los aloinjertos y los antígenos tumorales pueden también activar los eosinófilos y desencadenar desgranulación, lo que sugiere un potencial papel de los eosinófilos en el rechazo de trasplantes de órganos y defensa contra tumores malignos (Munitz A, Levi-Schaffer F. Allergy 2004; 59: 268 - 75).

50 Hart et al., Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2001, 108(2), 250 - 257 se refiere a la eficacia y seguridad preclínicas de mepolizumab (SB-240563) en monos cinomolgos.

Zia-Amirhosseini, et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1999, 291 (3), 1060 - 1067 hace referencia a la farmacocinética y farmacodinámica de mepolizumab (SB-240563) en monos.

Zia-Amirhosseini, et al., Clinical Pharmacology and Therapeutics, 1999, 65(2), 147 se refiere a la farmacocinética y farmacodinámica de mepolizumab (SB-240563) en asmáticos leves.

55 Leckie et al., The Lancet, 2000, 356(9248), 2144 - 2148 se refiere los efectos de mepolizumab (SB-240563) sobre los eosinófilos, la capacidad de hiperrespuesta de las vías respiratorias y la respuesta asmática tardía.

Gnanakumaran Gnanasegaram et al., Current Opinion in Molecular Therapeutics, 2003, 5(3), 321 – 325 se refiere a una evaluación tecnológica mepolizumab (SB-240563).

5 Se ha implicado a los eosinófilos en una serie de patologías de enfermedad. La secreción inadecuada de citocinas y otras moléculas efectoras de los eosinófilos produce daños y disfunción en el tejido adyacente. Los daños orgánicos terminales resultantes de la infiltración y activación de eosinófilos representan un componente patogénico común de varios estados de enfermedad, incluyendo enfermedades atópicas y síndromes de hipereosinofilia (SHE). Por tanto, existe la necesidad de procedimientos de la presente invención y divulgación para reducir los eosinófilos en un ser humano que lo necesite.

Sumario de la invención

10 En una realización de la presente invención y divulgación se proporcionan procedimientos de reducción de eosinófilos en un ser humano que lo necesite, en el que el procedimiento comprende administrar a dicho ser humano una composición que comprende al menos un anticuerpo anti-IL-5, en el que dicho anticuerpo anti-IL-5 proporciona una concentración máxima en plasma de dicho anticuerpo anti-IL5 de al menos aproximadamente $1,03 \pm 0,21 \mu\text{g/ml}$ y un valor del área bajo la curva de dicho anticuerpo anti-IL-5 es de, al menos, $15,5 \pm 2,7 \mu\text{g} \times \text{día/ml}$.

15 En otra realización se proporcionan procedimientos para tratar la poliposis nasal en un ser humano, que comprenden la etapa de administrar a dicho ser humano que lo necesite una cantidad eficaz de una composición que comprende al menos un anticuerpo anti-IL5 en el que dicho anticuerpo comprende una cadena pesada y una cadena ligera.

Descripción detallada de la invención

I. Definiciones.

20 Como se usa en el presente documento, un “anticuerpo anti-IL-5” se refiere a cualquier anticuerpo, fragmento de anticuerpo o anticuerpo de cadena sencilla que se une a la citosina IL-5 de cualquier especie. Un anticuerpo anti-IL-5 puede ser murino, quimérico, humanizado o completamente humano. El anticuerpo puede ser neutralizante. Se describen varios ejemplos de anticuerpos anti-IL-5 en las patentes de EE.UU. N° 5.683.892, 5.693.323, 5.783.184, 5.851.525, 6.129.913, 5.096.071, 6.056.957, Y 6.451.982. Además, los anticuerpos anti-IL-5 humanizados se describen en varias referencias e incluyen relizumab (SCH55700) y mepolizumab (SB240563) (Greenfeder, et al., Respiratory Research, 2(2): 71 - 79 (2001)). Mepolizumab (SB-240563) es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado (IgG₁, kappa, mAb) que es específico de la interleucina-5 (IL-5) humana.

30 “Anticuerpo alterado” se refiere a una proteína codificada por una región de codificación de inmunoglobulina alterada que se puede obtener mediante expresión en una célula huésped seleccionada. Dichos anticuerpos alterados son anticuerpos modificados por ingeniería (p. ej., anticuerpos quiméricos o humanizados) o fragmentos de anticuerpos que carecen de toda o parte de una región constante de inmunoglobulina, por ejemplo Fv, Fab, o F(ab)₂ y similares.

35 “Región de codificación de inmunoglobulina alterada” se refiere a una secuencia de ácido nucleico que codifica un anticuerpo alterado de la invención y/o divulgación. Cuando el anticuerpo alterado es un anticuerpo humanizado o injertado con CDR, las secuencias que codifican las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) de una inmunoglobulina no humana se insertan en una primera pareja de inmunoglobulina que comprende secuencias marco variables humanas. Opcionalmente, la primera pareja de inmunoglobulina está operativamente unida a una segunda pareja de inmunoglobulina.

40 “Primera pareja de inmunoglobulina” se refiere a una secuencia de ácido nucleico que codifica una región marco humana o variable de inmunoglobulina humana en la que las regiones de codificación de CDR nativas (o de origen natural) están sustituidas por las regiones de codificación de CDR de un anticuerpo donante. La región variable puede ser una cadena pesada, una cadena ligera (o ambas cadenas) de inmunoglobulina, un análogo o fragmentos funcionales de las mismas. Dichas regiones de CDR, localizadas dentro de la región variable de los anticuerpos (inmunoglobulinas), se pueden determinar mediante procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, Kabat et al. (Sequences of Proteins of Immunological Interest, 4^a Ed., U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health (1987)) divulgan normas para la localización de CDR. Además, se conocen programas informáticos que son útiles para identificar regiones/estrujas de CDR.

45 “Neutralizante” se refiere a un anticuerpo que inhibe la actividad de IL-5 previniendo la unión de IL-5 humana a su receptor específico o mediante la inhibición de la señalización de IL-5 a través de su receptor, si se produce la unión. 50 Un mAb es neutralizante si es un 90% eficaz, preferentemente un 95% eficaz y, lo más preferentemente, un 100% eficaz en la inhibición de la actividad de la IL-5 medida en el bioensayo celular B13 (ensayo de neutralización de IL-5, véase el Ejemplo 2C).

La expresión “afinidad alta” se refiere a un anticuerpo que tiene una afinidad de unión caracterizada por una K_d igual o inferior a $3,5 \times 10^{-11}$ M para la IL-5 humana como se determina mediante análisis por biosensor óptico.

55 Con “especificidad de unión por IL-5” se quiere decir una afinidad alta por la IL-5 humana, no murina.

“Segunda pareja de inmunoglobulina” se refiere a otra secuencia de nucleótidos que codifica una proteína o péptido al que la primera pareja de inmunoglobulina está condensada en el marco o por medio de una secuencia ligadora convencional opcional (es decir, unida operativamente). Preferentemente, es un gen de inmunoglobulina. La segunda pareja de inmunoglobulina puede incluir una secuencia de ácido nucleico que codifica la totalidad de la región constante para el mismo anticuerpo de interés (es decir, homólogo, los anticuerpos primero y segundo alterados derivan de la misma fuente) o uno adicional (es decir, heterólogo). Puede ser una cadena pesada o ligera de inmunoglobulina (o ambas cadenas como parte de un único polipéptido). La segunda pareja de inmunoglobulina no está limitada a una clase o isotipo de inmunoglobulina concreta. Además, la segunda pareja de inmunoglobulina puede comprender parte de una región constante de inmunoglobulina, tal como la hallada en Fab, o F(ab)₂ (es decir, una parte pequeña de una región constante o región marco humana adecuada). Dicha segunda pareja de inmunoglobulina puede también comprender una secuencia que codifica una proteína de membrana integral expuesta sobre la superficie externa de una célula huésped, por ejemplo como parte de una biblioteca de expresión en fagos, o una secuencia que codifica una proteína para detección analítica o diagnóstica, por ejemplo peroxidasa de rábano, β-galactosidasa, etc.

Los términos Fv, Fc, Fd, Fab, o F(ab)₂ se usan con sus significados estándar (véase, por ejemplo, Harlow et al., *Antibodies A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, (1988)).

Como se usa en el presente documento, un “anticuerpo modificado por ingeniería” describe un tipo de anticuerpo alterado, es decir, un anticuerpo sintético de longitud completa (p. ej., un anticuerpo quimérico o humanizado frente a un fragmento de anticuerpo), en el que una porción de los dominios variables de las cadenas ligera y/o pesada de un anticuerpo aceptor seleccionado están sustituidos por partes análogas de uno o más anticuerpos donantes que tienen especificidad por el epítipo seleccionado. Por ejemplo, dichas moléculas pueden incluir anticuerpos caracterizados por una cadena pesada humanizada asociada con una cadena ligera sin modificar (o cadena ligera quimérica) o al contrario. Los anticuerpos modificados por ingeniería también se pueden caracterizar por la alteración de las secuencias de ácidos nucleicos que codifican las regiones marco del dominio variable de las cadenas pesadas y/o ligera del anticuerpo aceptor con el fin de conservar la especificidad de unión por el anticuerpo donante. Estos anticuerpos pueden comprender la sustitución de una o más CDR (preferentemente todas) del anticuerpo aceptor con CDR de un anticuerpo donante descrito en el presente documento.

Un “anticuerpo quimérico” se refiere a un tipo de anticuerpo sometido a ingeniería que contiene una región variable natural (cadena ligera y cadenas pesadas) derivada de un anticuerpo donante en asociación con las regiones constantes de las cadenas ligera y pesada derivadas de un anticuerpo aceptor.

Un “anticuerpo humanizado” se refiere a un tipo de anticuerpo modificado por ingeniería que tiene sus CDR derivadas de una inmunoglobulina donante no humana, derivando el resto de partes de la inmunoglobulina de la molécula de una o más inmunoglobulinas humanas. Además, los residuos del soporte de marco conservado pueden alterarse para conservar la afinidad de unión (Véase, por ejemplo, Queen y col. Proc. Natl Acad Sci., USA, 86: 10029 - 10032 (1989), Hodgson et al., *Bio/Technology*, 9: 421 (1991)).

La expresión “anticuerpo donante” se refiere a un anticuerpo (monoclonal o recombinante) que contribuye a las secuencias de ácido nucleico de sus regiones variables, CDR, u otros fragmentos funcionales o análogos de los mismos, a una primera pareja de inmunoglobulina, para proporcionar la región de codificación de inmunoglobulina alterada y el anticuerpo alterado expresado resultante con la especificidad antigénica y actividad neutralizante características del anticuerpo donante. Un anticuerpo donante adecuado es un anticuerpo monoclonal neutralizante no humano (es decir, murino) designado como 2B6, que se depositó en la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC), Rockville, MD, USA, con el número de acceso HB 11783. El anticuerpo 2B6 se define como un anticuerpo neutralizante de alta afinidad humano específico de IL-5 (es decir, no reconocen la IL-5 murina) del isotipo IgG₁ que tiene el AND de cadena ligera variable y secuencias de aminoácidos de SEC ID N° 2 y 16, respectivamente, y el ADN de la cadena pesada variable y las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N° 1 y 15, respectivamente, en una región constante de IgG murina adecuada.

La expresión “anticuerpo aceptor” se refiere a un anticuerpo (monoclonal o recombinante) heterólogo del anticuerpo donante, que contribuye a todas (o a cualquier porción, preferentemente todo) de las secuencias de aminoácidos que codifican sus regiones estructurales de la cadena pesada y/o ligera y/o sus regiones constantes de la cadena pesada y/o ligera con la primera pareja de inmunoglobulina. Preferentemente, un anticuerpo humano es el anticuerpo aceptor.

“CDR” se definen como las secuencias de aminoácidos de la región determinante de la complementariedad de un anticuerpo que son las regiones hipervariables de las cadenas pesada y ligera de inmunoglobulina. Véase, por ejemplo, Kabat, E.A. y col., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Quinta Edición, U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health (1987). Hay tres CDR (o regiones CDR) de cadena pesada y tres de cadena ligera en la porción variable de una inmunoglobulina. Por tanto, “CDR”, como se usa en el presente documento, se refiere a las tres CDR de la cadena pesada, las tres CDR de la cadena ligera (o a todas las CDR de las cadenas pesada y ligera si es adecuado).

Las CDR proporcionan la mayoría de los residuos de contacto para la unión del anticuerpo al antígeno o epítipo.

Las CDR de interés derivan de las secuencias de las regiones variables de las cadenas pesada y ligera del anticuerpo donante e incluyen análogos de las CDR de origen natural, análogos que también comparten o conservan la misma especificidad de unión al antígeno y/o capacidad neutralizante que el anticuerpo donante del que derivaron.

- 5 Por "compartir la especificidad de unión a antígeno o la capacidad neutralizante" se quiere decir, por ejemplo, que aunque el mAb 2B6 (véase las patentes de EE.UU. N° 5.683.892, 5.693.323, 5.783.184, 5.851.525, y 6.129.913) se pueden caracterizar por un determinado nivel de afinidad antigénica, una CDR codificada por una secuencia de ácido nucleico de 2B6 en un entorno estructural adecuado puede tener una afinidad menor o mayor. Cabe esperar que las CDR de 2B6 en dicho entorno reconocerán, no obstante, el o los mismos epítipo(s) que 2B6. CDR de
10 cadena pesada de ejemplo de 2B6 incluyen la SEC ID N° 7, SEC ID N° 8, SEC ID N° 9; y CDR de cadena ligera de ejemplo de 2B6 incluyen la SEC ID N° 10, SEC ID N° 11 y la SEC ID N° 12.

Un "fragmento funcional" es una secuencia variable parcial de las cadenas pesada ligera (p. ej., deleciones menores en extremo amino o carboxi de la región variable de inmunoglobulina) que conserva la misma especificidad de unión a antígeno y/o la capacidad neutralizante que el anticuerpo del que deriva el fragmento.

- 15 Un "análogo" es una secuencia de aminoácidos modificada por al menos un aminoácido en el que dicha modificación puede ser una sustitución química o una reordenación de unos pocos aminoácidos (Es decir, no más de 10), de modo que la modificación permite que la secuencia de aminoácidos conserve las características biológicas, por ejemplo especificidad de antígeno y afinidad alta, de la secuencia sin modificar. Por ejemplo, se pueden crear mutaciones (silentes) mediante sustituciones cuando se crean determinados sitios de endonucleasas
20 de restricción dentro o rodeando a las regiones que codifican la CDR.

- Los análogos también pueden producirse como variaciones alélicas. Una "variación o modificación alélica" es una alteración de la secuencia de ácido nucleico que codifica las secuencias de aminoácidos o peptídicas de la invención o divulgación. Dichas variaciones o modificaciones pueden deberse a la degeneración del código genético o se pueden modificar deliberadamente para proporcionar las características deseadas. Estas variaciones o
25 modificaciones pueden o no dar como resultado alteraciones en cualquier secuencia de aminoácidos codificada.

- La expresión "agentes efectoras" se refiere a moléculas vehículo no proteicas a las que los anticuerpos alterados, y/o las cadenas ligeras o pesadas naturales o sintéticas del anticuerpo donante u otros fragmentos del anticuerpo donante pueden asociarse por medios convencionales. Dichos vehículos no proteicos pueden incluir vehículos convencionales usados en el campo diagnóstico, por ejemplo poliestireno u otras esferas de plástico, polisacáridos,
30 por ejemplo como se usan en el sistema BIAcore [Pharmacia], u otras sustancias no proteicas útiles en el campo médico y seguras para la administración a seres humanos y animales. Otros agentes efectoras pueden incluir un macrociclo para quelar un átomo de metal pesado, o radioisótopos. Dichos agentes efectoras también pueden ser útiles para aumentar la semivida de los anticuerpos alterados, por ejemplo polietilenglicol.

- "Polipéptido" se refiere a cualquier péptido o proteína que comprende dos o más aminoácidos unidos entre sí por enlaces peptídicos o enlaces peptídicos modificados, es decir isoésteres peptídicos. "Polipéptido" se refiere tanto a cadenas cortas, normalmente denominadas péptidos, oligopéptidos u oligómeros, como a cadenas más largas, en general denominadas proteínas. Los polipéptidos pueden contener aminoácidos distintos a los 20 aminoácidos codificados en los genes. Los "polipéptidos" incluyen secuencias de aminoácidos modificadas bien por procedimientos naturales, tales como procesamiento postraduccional, o mediante técnicas de modificación química que son bien conocidas en la técnica. Dichas modificaciones están bien descritas en textos básicos y en monografías más detalladas, así como en una literatura de investigación voluminosa. Las modificaciones se pueden producir en cualquier punto en un polipéptido, incluida la estructura peptídica, las cadenas laterales de aminoácidos y los extremos amino o carboxilo. Se apreciará que el mismo tipo de modificación puede estar presente en el mismo o varios grados en un polipéptido dado. Asimismo, un polipéptido dado puede contener muchos tipos
45 de modificaciones. Los polipéptidos pueden estar ramificados como resultado de ubiquitinación y pueden ser cíclicos, con o sin ramificación. Los polipéptidos cíclicos, ramificados y cíclicos ramificados pueden ser el resultado de procesos naturales postraduccionales o pueden fabricarse mediante procedimientos sintéticos. Las modificaciones incluyen acetilación, acilación, ADP ribosilación, amidación, unión covalente de flavina, unión covalente de un resto hemo, unión covalente de un nucleótido o derivado nucleotídico, unión covalente de un lípido o derivado lipídico, unión covalente de fosfatidilinositol, reticulación, ciclación, formación de puentes disulfuro, desmetilación, formación de reticulaciones covalentes, formación de cistina, formación de piroglutamato, formilación, carboxilación gamma, glicosilación, formación de anclajes GPI, hidroxilación, yodinación, metilación, miristoilación, oxidación, procesamiento proteolítico, fosforilación, prenilación, racemización, selenoilación, sulfatación, adición mediada por ARN de transferencia de aminoácidos a proteínas, tal como arginilación y ubiquitinación. Véase, por
50 ejemplo, PROTEINS - STRUCTURE AND MOLECULAR PROPERTIES, 2ª Ed., T. E. Creighton, W. H. Freeman and Company, New York, 1993 and Wold, F., Posttranslational Protein Modifications: Perspectives and Prospects, pág. 1 - 12 in POSTTRANSLATIONAL COVALENT MODIFICATION OF PROTEINS, B. C. Johnson, Ed., Academic Press, New York, 1983; Seifter, et al., "Analysis for protein modifications and nonprotein cofactors", Meth. Enzymol. (1990) 182: 626 - 646 and Rattan, et al., "Protein Synthesis: Posttranslational Modifications and Aging", Ann NY Acad Sci (1992) 663: 48 - 62.
60

“Variante”, como el término se usa en el presente documento, se refiere a un polinucleótido o polipéptido que se diferencia de un polinucleótido o polipéptido, respectivamente, de referencia, pero conserva las propiedades esenciales. Una variante típica de un polinucleótido difiere en una secuencia de nucleótidos de otro, polinucleótido de referencia. Los cambios en la secuencia de nucleótidos de la variante pueden o no alterar la secuencia de aminoácidos de un polipéptido codificado por el polinucleótido de referencia. Los cambios de nucleótidos pueden dar como resultado sustituciones, adiciones, supresiones, fusiones y truncamientos de aminoácidos en el polipéptido codificado por la secuencia de referencia, como se describe más adelante. Una variante típica de un polipéptido difiere en una secuencia de aminoácidos de otro, polipéptido de referencia. Generalmente, las diferencias se limitan de manera que las secuencias del polipéptido de referencia y la variante sean estrechamente similares en conjunto y, en muchas regiones, idénticas. Una variante del polipéptido de referencia se puede diferenciar en la secuencia de aminoácidos en una o más sustituciones, adiciones, delecciones en cualquier combinación. Un residuo de aminoácidos sustituido o insertado puede o no puede estar codificado por el código genético. Una variante de un polinucleótido o polipéptido puede ser de origen natural tal como una variante alélica, o puede ser una variante que no se conoce que sea de origen natural. Las variantes de origen no natural de polinucleótidos y polipéptidos se pueden preparar mediante técnicas de mutagénesis o mediante síntesis directa.

Como se usa en el presente documento, “reducir” o “que reduce” eosinófilos se refiere a una disminución de la cantidad de eosinófilos observada en la sangre de un paciente tras la administración de al menos un anticuerpo anti-IL-5.

Como se usa en el presente documento, “coadministración” o “coadministrar”, como se usa en el presente documento, se refiere a la administración de dos o más compuestos al mismo paciente. Coadministración de dichos compuestos puede ser simultánea o aproximadamente al mismo tiempo (p. ej., en la misma hora) o en varias horas, días, semana o meses una de otra, dependiendo del programa de dosificación de cada compuesto. Por ejemplo, un primer compuesto se puede administrar una vez a la semana mientras que un segundo compuesto se coadministra a diario. A modo de otro ejemplo, los compuestos se pueden coadministrar si un compuesto se administra a diario y el otro compuesto se administra una vez cada tres meses.

Como se usa en el presente documento, “concentración plasmática máxima” o “C_{máx}” significa la concentración más alta observada de una sustancia (por ejemplo, al menos un anticuerpo anti-IL5) en plasma de mamífero tras la administración de la sustancia al mamífero.

Como usa en el presente documento, “área bajo la curva” o “AUC” es el área bajo la curva en un gráfico de la concentración de una sustancia en plasma frente al tiempo. La AUC puede ser una medida de la integral de las concentraciones instantáneas durante un intervalo de tiempo y tiene las unidades de masa*tiempo/volumen. La AUC normalmente se calcula mediante el procedimiento trapezoidal (p. ej., lineal, lineal-log). La AUC normalmente se da para el intervalo de tiempo cero a infinito y están indicados otros intervalos de tiempo (p. ej., AUC(t₁,t₂), en la que t₁ y t₂ son los tiempos de inicio y de fin del intervalo). Por tanto, como se usa en el presente documento, “AUC₀₋₂₄” hace referencia a una AUC en un periodo de 24 horas y AUC_(0-inf) hace referencia a una AUC desde por encima de un periodo de tiempo infinito,

Como se usa en el presente documento, “T_{máx}” se refiere al tiempo observado para alcanzar la concentración máxima de una sustancia en el plasma de un mamífero tras la administración de dicha sustancia al mamífero.

Como se usa en el presente documento, “semivida en suero o plasma” se refiere al tiempo requerido para que la mitad de la cantidad de una sustancia administrada a un mamífero se metabolice o elimine del suero o plasma del mamífero mediante procesos biológicos normales.

Como se usa en el presente documento, “trastorno asociado con la producción en exceso de eosinófilos” significa cualquier trastorno o enfermedad en el que los síntomas atípicos pueden manifestarse debido a la producción de eosinófilos. Los trastornos asociados con una producción en exceso de eosinófilos incluyen, entre otros, asma atópica, dermatitis atópica, rinitis alérgica, rinitis no alérgica, asma, asma grave, neumonía eosinófila crónica, aspergilosis broncopulmonar alérgica, enfermedad celíaca, síndrome de Churg-Strauss (periarteritis nodosa más atopia), síndrome de mialgia eosinófila, síndrome hipereosinofílico, reacciones edematosas, incluyendo angioedema episódico, infecciones por helmintos, en las que los eosinófilos pueden tener un papel protector, dermatitis oncocercal y trastornos gastrointestinales asociados con eosinófilos, incluyendo, entre otros, esofagitis eosinófila, gastritis eosinófila, gastroenteritis eosinófila, enteritis eosinófila y colitis eosinófila, micropoliposis nasal y poliposis, intolerancia a la aspirina, asma y apnea del sueño obstructiva. Los productos secretores derivados de eosinófilos también se han asociado con la estimulación de la angiogénesis y la formación de tejido conjuntivo en tumores y las respuestas fibróticas observadas en afecciones tales como asma crónica, enfermedad de Crohn, esclerodermia y fibrosis endomiocárdica (Munitz A, Levi-Schaffer F. Allergy 2004; 59: 268 - 75, Adamko et al. Allergy 2005; 60: 13 - 22, Oldhoff, et al. Allergy 2005; 60: 693 - 6).

La respuesta terapéutica inducida por los procedimientos de la presente invención y divulgación se produce mediante la unión de un anticuerpo anti-IL-5 a IL-5 humana y, por tanto, el bloque posterior de la estimulación de eosinófilos. Por tanto, los procedimientos de la presente invención y divulgación son altamente deseables para las personas que experimentan una respuesta alérgica y/o atópica, o una respuesta asociada con eosinofilia.

En una realización de la presente invención y divulgación se proporcionan procedimientos de reducción de eosinófilos en un ser humano que lo necesite, en el que el procedimiento comprende administrar a dicho ser humano una composición que comprende al menos un anticuerpo anti-IL-5, en el que al menos un anticuerpo anti-IL-5 proporciona una concentración media máxima en plasma de dicho anticuerpo anti-IL5 de al menos aproximadamente $1,03 \pm 0,21 \mu\text{g/ml}$ y un valor del área bajo la curva_(0-inf) de dicho anticuerpo anti-IL-5 es de, al menos, aproximadamente $15,5 \pm 2,7 \mu\text{g} \times \text{día/ml}$. La concentración máxima en plasma puede estar en el intervalo de aproximadamente $12,1 \pm 2,4 \mu\text{g/ml}$ a aproximadamente $278 \pm 29 \mu\text{g/ml}$. La AUC_(0-inf) puede estar en el intervalo de aproximadamente $207 \pm 34 \mu\text{g/ml}$ a aproximadamente $4361 \pm 168 \mu\text{g} \times \text{día/ml}$. Adicionalmente, dicho al menos un anticuerpo anti-IL-5 tiene una semivida en suero de aproximadamente $16,2 \pm 2,1$ días a aproximadamente $21,7 \pm 2,8$ días.

En otro aspecto, al menos un anticuerpo anti-IL-5 es frente a la IL—5 humana. En otro aspecto, al menos un anticuerpo anti-IL es neutralizante. El anticuerpo anti-IL-5 de la presente invención y/o divulgación puede ser un anticuerpo anti-IL humanizado, completamente humano, murino o un fragmento de cualquier anticuerpo anti-IL del mismo. En un aspecto de la presente invención, al menos un anticuerpo anti-IL5 comprende una cadena pesada de la SEC ID N° 19 y al menos un anticuerpo anti-IL5 comprende una cadena ligera que tiene la SEC ID N° 21.

En otro aspecto de la presente invención y divulgación, el ser humano sufre un trastorno asociado con un exceso de producción de eosinófilos seleccionado del grupo que consiste en asma atópica, dermatitis atópica, rinitis alérgica, rinitis no alérgica, asma, asma grave, neumonía eosinófila crónica, aspergilosis broncopulmonar alérgica, enfermedad celíaca, síndrome de Churg-Strauss, síndrome de mialgia eosinófila, síndrome hipereosinofílico, reacciones edematosas, incluyendo angioedema episódico, infecciones por helmintos, dermatitis oncocercal, esofagitis oncocercal, gastritis eosinófila, gastroenteritis eosinófila, enteritis eosinófila y colitis eosinófila, micropoliposis nasal, intolerancia a la aspirina, asma y apnea del sueño obstructiva, asma crónica, enfermedad de Crohn, esclerodermia y fibrosis endomiocárdica.

En otro aspecto de la presente invención y divulgación, la composición que comprende al menos un anticuerpo anti-IL-5 se administra por vía subcutánea, que puede ser a una dosis de 250 mg. Una dosis subcutánea se puede administrar de una a tres veces o más a un ser humano. La concentración plasmática media de dicho al menos un anticuerpo anti-IL-5 de una inyección subcutánea puede ser de aproximadamente $34,1 \pm 12,1 \mu\text{g/ml}$ a aproximadamente $38,2 \pm 9,1 \mu\text{g/ml}$. La AUC_(0-inf) de dicho al menos un anticuerpo anti-IL-5 de una inyección subcutánea puede ser de aproximadamente $1110 \pm 372 \mu\text{g} \times \text{día/ml}$ a aproximadamente $1196 \pm 254 \mu\text{g} \times \text{día/ml}$.

En otro aspecto de la presente invención y divulgación, se proporcionan procedimientos en los que dicha composición que comprende un anticuerpo anti-IL-5 se administra por vía intramuscular. La inyección intramuscular de una composición que comprende al menos un anticuerpo anti-IL-5 se puede administrar a una dosis de 250 mg. La concentración plasmática media de dicho al menos un anticuerpo anti-IL-5 de la inyección intramuscular puede ser de aproximadamente $46,9 \pm 10,6 \mu\text{g/ml}$ y la AUC_(0-inf) de dicho al menos un anticuerpo anti-IL-5 puede ser de aproximadamente $1395 \pm 348 \mu\text{g} \times \text{día/ml}$.

En otro aspecto más de la presente invención y divulgación, se proporcionan procedimientos en los que dicha composición que comprende dicho al menos un anticuerpo anti-IL-5 se administra por vía intravenosa. Un anticuerpo anti-IL-5 se administra por vía intravenosa se puede administrar a una dosis de 250 mg hasta una dosis de 750 mg, que se puede administrar durante el curso de 20 - 60 minutos o durante aproximadamente 30 minutos. La concentración plasmática media de dicho al menos un anticuerpo anti-IL-5 administrado por vía intravenosa puede ser de aproximadamente $109 \pm 17,0 \mu\text{g/ml}$ y la AUC_(0-inf) de dicho al menos un anticuerpo anti-IL-5 puede ser de aproximadamente $1557 \pm 250 \mu\text{g} \times \text{día/ml}$.

La presente invención y divulgación también proporciona procedimientos para reducir los eosinófilos en un ser humano que lo necesite, que comprende administrar una composición que comprende un primer anticuerpo anti-IL-5 y un segundo anticuerpo anti-IL-5. En el presente documento también se proporcionan procedimientos en los que al menos un anticuerpo anti-IL-5 se coadministra con un esteroide.

Asimismo, en el presente documento se proporcionan procedimientos para tratar la poliposis nasal en un ser humano, que comprenden la etapa de administrar a dicho ser humano que lo necesite una cantidad eficaz de una composición que comprende al menos un anticuerpo anti-IL5 en el que dicho anticuerpo comprende una cadena pesada y una cadena ligera. En un aspecto de la presente invención, el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende la SEC ID N° 19 y/o el anticuerpo comprende una cadena ligera que comprende la SEC ID N° 21. En otro aspecto, la poliposis nasal es grave.

En una realización, el tamaño de al menos un pólipo nasal en dicho ser humano se reduce después de al menos una dosis de dicha composición que comprende al menos un anticuerpo anti-IL-5. El tamaño de dicho al menos un pólipo nasal permanece reducido durante al menos dos meses. La administración de dicha composición que comprende al menos un anticuerpo anti-IL-5 puede reducir o eliminar la necesidad de dicho ser humano de una cirugía por poliposis nasal.

En otro aspecto, el ser humano con pólipos nasales también sufre un trastorno asociado con un exceso de

producción de eosinófilos seleccionado del grupo que consiste en asma atópica, dermatitis atópica, rinitis alérgica, rinitis no alérgica, asma, asma grave, neumonía eosinófila crónica, aspergilosis broncopulmonar alérgica, enfermedad celíaca, síndrome de Churg-Strauss, síndrome de mialgia eosinófila, síndrome hipereosinófilico, reacciones edematosas, incluyendo angioedema episódico, infecciones por helmintos, dermatitis oncocercal, esofagitis eosinófila, gastritis eosinófila, gastroenteritis eosinófila, enteritis eosinófila y colitis eosinófila, micropoliposis nasal, intolerancia a la aspirina, asma, apnea del sueño obstructiva, asma crónica, enfermedad de Crohn, esclerodermia y fibrosis endomiocárdica. La composición que comprende al menos un anticuerpo anti-IL-5 comprende un primer anticuerpo anti-IL-5 o un segundo anticuerpo anti-IL-5. La composición que comprende al menos un anticuerpo anti-IL-5 se puede administrar con un esteroide. El al menos un anticuerpo anti-IL-5 se puede administrar por vía intravenosa como 750 mg durante aproximadamente 30 minutos.

Un experto en la técnica entenderá los diversos procedimientos para medir y calcular los parámetros farmacocinéticos (por ejemplo, entre otros, $C_{máx}$, AUC, $T_{máx}$, semivida en suero) y farmacodinámicos (por ejemplo, entre otros, los niveles de eosinófilos) descritos en el presente documento. Adicionalmente, el experto en la técnica entenderá los diversos procedimientos para establecer comparaciones estadísticas (por ejemplo, entre otras, comparaciones de cambios desde la situación basal al postratamiento y/o comparaciones entre los grupos de tratamiento) y/o análisis de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos descritos en el presente documento

Ejemplos

Los ejemplos siguientes ilustran diversos aspectos de la presente invención y divulgación.

20 Ejemplo 1. Farmacocinética de un anticuerpo anti-IL-5 en voluntarios sanos

La farmacocinética en voluntarios normales se evaluó tras la administración subcutánea (s.c.), intramuscular (i.m.), e intravenosa (i.v.). Los objetivos de este estudio eran estimar la biodisponibilidad de una única dosis de 250 mg de mepolizumab (un anticuerpo anti-IL-5 humanizado descrito en el presente documento) desde tres sitios s.c. diferentes y un sitio i.m. en comparación con una dosis i.v. y realizar una evaluación preliminar de la seguridad y la tolerabilidad de mepolizumab y su efecto sobre el recuento de eosinófilos en voluntarios sanos. Este fue un estudio abierto, de una sola dosis y de grupos paralelos. Los sujetos humanos se asignaron de forma aleatoria a recibir dosis de mepolizumab como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Asignación de la dosis

Nº de sujetos	Dosis	Vía	Sitio de inyección
12	250 mg	s.c.	Abdomen- pared anterior inferior
12	250 mg	s.c.	Brazo- cara exterior superior
12	250 mg	s.c.	Muslo- cara exterior superior
12	250 mg	i.m.	Lateral del muslo
12	250 mg	i.v.	Vena del antebrazo

30 Cada sujeto humano recibió una dosis de la medicación del estudio (mepolizumab), seguida de 12 semanas durante las que se tomaron muestras de sangre a intervalos para el análisis de mepolizumab y el recuento de los eosinófilos.

Sesenta sujetos sanos, de entre 18 y 55 años de edad, 23 varones y 37 mujeres, fueron reclutados para llegar a 12 sujetos evaluables por grupo. Al menos cuadro de un sexo se reclutaron para cada grupo de dosis. Cada dosis de 250 mg s.c. se administró en forma de 2 inyecciones de 125 mg (2 x 1 ml) de mepolizumab, la dosis i.m. se administró como 1 inyección de 250 mg (1 x 2 ml) y la dosis i.v. se administró como una infusión durante aproximadamente 30 minutos.

Las muestras de sangre en serie se obtuvieron antes de la dosis y nominalmente hasta 12 semanas después de la administración de mepolizumab. Las muestras de plasma se analizaron para detectar mepolizumab usando un procedimiento de inmunoensayo (límite inferior de cuantificación [LLQ] 0,05 µg/ml para un alícuota de 0,1 ml de 10 % de plasma humano). Se usó un análisis farmacocinético no compartimental para obtener los parámetros $AUC_{(0-inf)}$, $C_{máx}$, $T_{máx}$, y $T_{1/2}$ para mepolizumab.

Tras la infusión i.v. de 30 minutos, las concentraciones en plasma de mepolizumab disminuyeron de un modo

aparentemente biexponencial. La $T_{m\acute{a}x}$ varió de 0,5 a 4 horas, respecto al inicio de la infusión de 30 minutos.

Tras la administración de inyecciones s.c. en bolo en tres sitios diferentes y la inyección i.m. en bolo, los perfiles de concentración plasmática media de mepolizumab-tiempo tuvieron una forma similar. No obstante, en general, las concentraciones plasmáticas medias fueron más altas tras la administración i.m. Mepolizumab se absorbió lentamente, con valores de $T_{m\acute{a}x}$ variables entre 2 y 14 días. La tabla 2 resume los parámetros farmacocinéticos para mepolizumab.

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos medios (SD) para Mepolizumab tras la administración en 2 sitios subcutáneos, 1 sitio intramuscular y la administración intravenosa de 250 mg

	s.c.				
	Abdomen (n = 12)	Brazo (n = 12)	Muslo (n = 12)	i.m. (n = 12)	i.v. (n = 12)
AUC _{0-inf} , $\mu\text{g} \times \text{día/ml}$	1110 \pm 372	1238 \pm 228	1196 \pm 254	1395 \pm 348	1557 \pm 250
C _{máx} , $\mu\text{g/ml}$		34,9 \pm 7,3	38,2 \pm 9,1	46,9 \pm 10,6	109 \pm 17,0
T _{máx} , días ^a	34,1 \pm 12,1	5(3 - 14)	5(2 - 7)	4(3 - 7)	0,08 (0,02 - 0,2)
T _{1/2} , días	7(4 - 14) 17,9 \pm 3,3	20,4 \pm 2,6	18,5 \pm 3,5	19,2 \pm 4,2	18,5 \pm 2,3
* Mediana (intervalo)					
AUC _{0-inf} = área bajo la curva concentración plasmática tiempo desde 0 al infinito; C _{máx} = concentración plasmática máxima; i.m. = intramuscular; i.v. = intravenosa; s.c. = subcutánea; T _{máx} = tiempo hasta la C _{máx} ; T _{1/2} = semivida terminal.					

10

Ejemplo 2- Pacientes con asma atópica leve o moderada

Se realizó un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en varones de 18 - 46 años de edad con asma atópica leve (volumen espiratorio forzado en 1 segundo [FEV₁] \geq 70 % predicho y con agonistas β_2). La dosis de partida usada en este estudio (0,05 mg/kg) fue la dosis más baja administrada a monos cinomolgos (0,05, 0,5, 5 o 50 mg/kg IV; n = 2/sexo/grupo) en un estudio de toxicidad de dos dosis, las otras dosis se basaron en la dosis más baja en el mismo estudio de toxicidad al cual se observó una disminución >85 % en los recuentos basales de eosinófilos (es decir, 5 mg/kg). Los parámetros farmacocinéticos se evaluaron tras una única infusión i.v. de 30 minutos de mepolizumab 0,05 mg/kg (n = 4), 0,5 mg/kg (n = 5), 2,5 mg/kg (n = 8) o 10 mg/kg (n = 8) (Tabla 3). Las concentraciones plasmáticas de mepolizumab disminuyeron biexponencialmente tras la infusión, la C_{máx} (media \pm SD) varió de 1,03 \pm 0,21 $\mu\text{g/ml}$ al nivel de dosis de 0,05 mg/kg hasta 215 \pm 28 $\mu\text{g/ml}$ al nivel de dosis de 10 mg/kg y T_{máx} se produjo a 0,5 - 3 horas. Tanto el aclaramiento plasmático como el volumen de distribución en el estado estacionario fueron similares en el intervalo de dosis, lo que indica una farmacocinética lineal. Se produjo poca variabilidad entre sujetos en el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo ((AUC) o C_{máx} (los coeficientes de variación fueron, en general, <20 %). La semivida terminal media (\pm SD) fue relativamente constante para las dosis, variando de 19,0 \pm 2,5 días con 10 mg/kg a 20,0 \pm 1,9 días con 0,5 mg/kg, y mepolizumab fue cuantificable en plasma durante hasta 16 semanas después de la dosis en la mayoría de los sujetos. (Tabla 3) en términos de farmacocinética, mepolizumab se asoció con una disminución persistente dependiente de la dosis de los eosinófilos periféricos, lo que se puso de manifiesto a todas las dosis y se mantuvo hasta la visita final de seguimiento de la semana 16 en pacientes tratados con la dosis de 10 mg/kg.

30

35

Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos (media \pm SD) para mepolizumab tras una única infusión intravenosa en varones con asma atópica leve

	Dosis de Mepolizumab (mg/kg)			
	0,05 (n = 4)	0,5 (n = 5)	2,5 (n = 8)	10 (n = 8)
AUC _{0-inf} , $\mu\text{g} \times \text{día/ml}$	15,5 \pm 2,7	168 \pm 19	846 \pm 164a	3345 \pm 324
C _{máx} , $\mu\text{g/ml}$	1,03 \pm 0,21	10,6 \pm 2,2	51,4 \pm 7,9a,b	215 \pm 28
T _{1/2} , días	19,7 \pm 7,6	20,0 \pm 1,9	19,3 \pm 2,9	19,0 \pm 2,5
Aclaramiento en plasma, ml/h/kg	0,137 \pm 0,022	0,125 \pm 0,014	0,129 \pm 0,023	0,126 \pm 0,013
Volumen de distribución en el equilibrio, ml/kg	85,0 \pm 19,8	82,2. \pm 14,5	80,6 \pm 7,8	78,9 \pm 11,0

^a Se excluyeron los datos de un sujeto humano debido a la incorrecta dosificación.

^b Se excluyó el valor de la C_{máx} para un sujeto porque fue aproximadamente 4 – 5 veces más alto que los demás valores de la cohorte.

AUC_{0-inf} = área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde 0 al infinito; C_{máx} concentración plasmática máxima;

T_{1/2} = semivida terminal.

5 Se notificaron farmacocinéticas similares en un estudio adicional doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en varones de 43 años de edad con asma leve (FEV₁ >64 % predicho y con agonistas β_2 con o sin corticosteroides inhalados a 400 - 1000 $\mu\text{g/día}$) que recibieron una única infusión i.v. de mepolizumab 0,5 mg/kg (n = 4), 2,5 mg/kg (n = 4) o 10 mg/kg (n = 4). Se observó una reducción persistente y dependiente de la dosis del recuento de eosinófilos periféricos con respecto al valor basal en la mayoría de los pacientes tratados con mepolizumab (disminución máxima estimada del aprox. 85 %). La duración de la supresión de eosinófilos aumentó con la dosis creciente, la reducción máxima del recuento de eosinófilos se produjo aproximadamente 3-4 días tras la C_{máx}.

10 La farmacocinética de mepolizumab tras múltiples dosis también se evaluó en pacientes con asma como parte de un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de grupos paralelos. Se administraron tres infusiones i.v. de mepolizumab 250 mg (n = 120) o 750 mg (n = 116) o placebo (n = 126) a intervalos de 1 mes a

15 pacientes de 18 - 55 años de edad con asma persistente de leve a moderada (FEV₁ 50 - 80 % predicho, tratados con dipropionato de beclometasona inhalado $\leq 1000 \mu\text{g/día}$ o equivalente). Se observaron farmacocinéticas proporcionales con la dosis e independientes del tiempo con las dosis repetidas en esta población. Además, las dosis de mepolizumab redujeron el recuento de eosinófilos en sangre en aproximadamente un 80% con respecto al valor basal (p < 0,001 vs placebo). Esta disminución fue evidente 1 semana después de la primera infusión y se

20 mantuvo durante 12 semanas después de la última infusión (hasta la semana 20). El esputo inducido se examinó en un subgrupo de 37 pacientes. Esto mostró que el recuento de eosinófilos en el esputo también disminuyó con mepolizumab 250 mg y 750 mg, comenzando 4 semanas después de la primera infusión y persistente hasta la visita de seguimiento final de la semana 20, la reducción desde la situación basal a la semana 12 fue estadísticamente significativa para mepolizumab 750 mg (p = 0,013 Ni los niveles de eosinófilos circulantes ni del esputo cambiaron

25 significativamente en el grupo de placebo. Es interesante el hecho de que la profunda disminución del número de eosinófilos en sangre no se acompañó de una reducción paralela de la mucosa bronquial o los eosinófilos en la médula ósea. mientras que la reducción en sangre fue aproximadamente un 80% con respecto al valor basal, la reducción de la mucosa bronquial fue de aproximadamente un 50% con respecto al valor basal. Es posible que los eosinófilos de las vías respiratorias sean menos dependientes de IL-5 y que la depleción de eosinófilos en la mucosa

30 bronquial puede requerir un periodo de tratamiento más prolongado.

También se observó la farmacocinética independiente del tiempo en un estudio doble ciego, controlado con placebo y con grupos paralelos después de la administración s.c. repetida de mepolizumab. Mujeres y hombres de 19 – 50 años de edad con asma leve recibieron tres dosis s.c. de mepolizumab 250 mg (n = 8) o placebo (n = 8). Las primeras dos dosis se administraron con un intervalo de 6 semanas y la tercera dosis se administró a las 2 semanas.

35 El mepolizumab fue cuantificable durante hasta 16 semanas después de la dosis en la mayoría de sujetos humanos tratados con una única dosis i.v. Dos sujetos tenían concentraciones cuantificables a tiempo cero que eran inferiores al 1% de los valores de C_{máx} observada en estos sujetos. Estas concentraciones predosis cuantificables se fijaron

en cero para la computación de la $AUC_{(0-inf)}$.

Otro sujeto recibió una dosis de aproximadamente 0,0877 mg/kg en lugar de 2,5 mg/kg. Los datos de $AUC_{(0-inf)}$, $C_{m\acute{a}x}$, y $T_{m\acute{a}x}$ de este sujeto se excluyeron y los valores de CL y Vss para este sujeto se calcularon usando la dosis real de 0,0877 mg/kg.

- 5 Para el análisis compartimental, un modelo de dos compartimentos pareció ajustarse a los perfiles de concentración-tiempo razonablemente bien, con la excepción de la dosis de 0,05 mg/kg, en la que el número de puntos de datos fue limitado debido a las escasas muestras y a las concentraciones no cuantificables. La bondad del ajuste se puso de manifiesto por los errores estándar generalmente bajos (coeficiente de variación en porcentaje [CV %] < 35 %). Los datos de $AUC_{(0-inf)}$, CL; and Vss generados mediante el análisis compartimental también concordaban
- 10 generalmente bastante estrechamente con los datos del análisis no compartimental. La mayoría del área de la curva concentración plasmática frente al tiempo (generalmente >90 %) se asoció con la fase terminal. Los valores de la semivida en fase inicial y terminal fueron aproximadamente 2 y 20 días, respectivamente.

Ejemplo 3. Comparación de una única infusión i.v. en pacientes humanos con asma leve

- 15 Tras la administración de dosis de 0,5 a 10 mg/kg como una sola infusión i.v. de 30 minutos a varones con asma leve, mepolizumab exhibió una PK proporcional a la dosis y una semivida de eliminación prolongada de aproximadamente 20 días (Tabla 4). El aclaramiento en plasma y el volumen de distribución en el equilibrio fueron relativamente constantes a través de los intervalos de dosis estudiados (Tabla 4). La variabilidad intersujetos en los parámetros PK de mepolizumab fue baja (valores del CV% de 20% o menor).

20 **Tabla 4. Parámetros farmacocinéticos medios (SD) para Mepolizumab tras una única infusión de treinta minutos de Mepolizumab a varones con asma leve**

Parámetro	Intervalo de dosis (mg/kg)		
	0,5 mg/kg n=4	2,5 mg/kg n=4	10 mg/kg n=4
$AUC_{(0-inf)}$ (µg. día/ml)	207 (34)	1327 (247)	4361 (168)
$C_{m\acute{a}x}$ (µg/ml)	12,1 (2,4)	79,0 (4,3)	278 (29)
CL (ml/h/kg)	0,103 (0,017)	0,081 (0,015)	0,096 (0,004)
Vss (ml/kg)	68,4 (2,5)	55,4 (5,2)	59,3 (3,7)
$T_{1/2}$ (días)	20,9 (4,0)	21,7 (2,8)	20,9 (2,6)

Ejemplo 4- Dosis subcutáneas en pacientes con asma leve

- 25 Se administraron tres dosis s.c. de 250 mg a pacientes con asma leve usando el régimen siguiente: las dosis primera y segunda se separaron por seis semanas y las dosis segunda y tercera se separaron por dos semanas. Los datos indican que mepolizumab tiene una biodisponibilidad de aproximadamente es 50% tras inyecciones s.c. en la pared abdominal lateral en comparación con la infusión s.c. administrada a otro grupo de pacientes. Como cabe esperar, en ase al corto tiempo de separación entre las tres dosis (6 y 2 semanas) respecto a la prolongada semivida terminal de mepolizumab (20 días), la $AUC_{(0-inf)}$ media y la $C_{m\acute{a}x}$ fueron aproximadamente un 65% y un
- 30 80%, respectivamente, más altas que después la tercera dosis en comparación con después de la primera dosis. El fármaco se absorbió lentamente, con valores de $T_{m\acute{a}x}$ variables entre aproximadamente 2 y 14 días. Los parámetros PK medios para mepolizumab se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Parámetros farmacocinéticos medios (SD) para Mepolizumab tras una única administración subcutánea o repetida de 250 mg de mepolizumab

Parámetro (unidades)	Dosis 1 (N=8)	Dosis 3 (N=8)
$AUC_{(0-inf)}$ (µg.d/ml)	560 (197)	924 (189)
$C_{m\acute{a}x}$	17,7 (7,1)	32,2 (7,8)

Parámetro (unidades)	Dosis 1 (N=8)	Dosis 3 (N=8)
T _{máx} (días)	4,50 (3,00 - 7,02)	8,01 (2,02 - 13,96)
T _½ (días)	20,5 (5,3)	16,2 (2,1)
1. Los datos se presentaron como la mediana (intervalo)		

5 Los perfiles de concentración-tiempo individuales tras la administración de la primera dosis se ajustaron a un modelo de un compartimento con absorción de primer orden. Los valores medios del parámetro se usaron para simular un perfil de concentración-tiempo tras la administración del régimen de dosificación empleado en este estudio. Las concentraciones promedio previstas tras la tercera dosis entran dentro del intervalo de las concentraciones observadas, lo que sugiere una farmacocinética independiente del tiempo.

Ejemplo 5

10 Tras tres administraciones mensuales de infusiones i.v. de 250 mg o 750 mg, las concentraciones plasmáticas de mepolizumab fueron generalmente cuantificables en todas las visitas del estudio. En base a estos datos preliminares, las concentraciones plasmáticas medias de mepolizumab en cada visita aumentaron de un modo aproximadamente proporcional a la dosis entre las dosis de 250 y 750 mg (Tabla 6). Las medias de las concentraciones reales en cada visita fueron similares a los datos de concentraciones de varias dosis predichas que se simulaban usando un modelo de infusión i.v. de 2 compartimentos y los parámetros farmacocinéticos estimados a partir de los datos previos con una sola dosis (Tabla 6). Por tanto, mepolizumab exhibe una farmacocinética
15 proporcional a la dosis e independiente del tiempo.

Tabla 6. Concentraciones plasmáticas medias (SD) de mepolizumab (microgramo/ml) por dosis y visita

	Visita 3 tras la infusión	Visita 4	Visita 5	Visita 6 antes de la dosis	Visita 8 antes de la dosis	Visita 8 tras la dosis	Visita 10	Visita 11	Visita 12
Días	1	8 ± 2	15 ± 2	29 ± 2	57 ± 7	57 ± 7	85±7	113±7	141±7
Dosis (mg)	n=55	n=53	n=51	n=51	n=86	n=49	n=36	n=32	n=25
250	90,0 (33,2)	34,8 (15,4)	23,1 (6,4)	14,0 (11,5)	18,9 (8,1)	115 (40)	22,2 (9,1)	7,03 (3,79)	3,17 (1,77)
	Visita 3 tras la infusión	Visita 4	Visita 5	Visita 6 antes de la dosis	Visita 8 antes de la dosis	Visita 8 tras la dosis	Visita 10	Visita 11	Visita 12
Días	1	8 ± 2	15 ± 2	29 ± 2	57 ± 7	57±7	85±7	113±7	141±7
Dosis (mg)	n=47	n=46	n=45	n=42	n=84	n=53	n=47	n=42	n=27
750	221 (60)	90,9 (34,3)	60,2 (15,5)	34,5 (9,9)	49,0 (14,1)	254 (74)	51,2 (19,5)	18,2 (7,8)	7,04 (3,39)
Nota: El número de días para las visitas 4 a 12 fueron los días respecto a la primera dosis de mepolizumab.									

Ejemplo 6. Pacientes humanos con síndrome hipereosinófilo

Tras 9 administraciones mensuales (de 0 a 32 semanas) de infusiones i.v. de 750 mg, las concentraciones plasmáticas de mepolizumab fueron cuantificables en todas las visitas del estudio (desde el día 1 tras la dosis) para todos los pacientes humanos en los que se extrajeron muestras de sangre, a excepción de en una visita para un paciente. En base a los datos preliminares, los valores de concentración media fueron similares a los de los ejemplos anteriores presentados anteriormente tras 750 mg de mepolizumab mediante inyección i.v. durante aproximadamente 30 minutos (Tabla 7). Las medias de las concentraciones reales en cada visita fueron similares a los datos de concentraciones de varias dosis predichas que se simularon usando un modelo de infusión i.v. de 2 compartimentos y los parámetros farmacocinéticos estimados a partir de los datos previos con una sola dosis (Tabla 7). Por tanto, la farmacocinética del mepolizumab en pacientes con SHE es similar a las observadas previamente.

Tabla 7. Concentración plasmática media (SD) de mepolizumab por semana

Semana (intervalo de días) ^{1,2}	N	Media (SD) [µg/ml]	CV %
Semana 0 (1 después de la infusión)	37	225 (74,7)	33
Semana 1 (6 - 10)	38	85,0 (23,8)	28
Semana 2 (13 - 17)	36	58,0 (17,7)	31
Semana 3 (19 - 24)	35	41,5 (16,9)	41
Semana 4 (25 - 37)	44	31,4 (13,7)	44
Semana 8 (54 - 65)	38	43,6 (20,1)	46
Semana 16 (110 - 134) antes de la infusión	36	44,5 (24,9)	56
Semana 16 (110 - 134) después de la infusión	37	263 (91,3)	35
Semana 24 (164 - 196)	32	57,6 (40,6)	71
Semana 32 (221 - 232)	30	48,3 (30,8)	64
Semana 36 (239 - 266)	29	53,7 (26,0)	49
Después de la semana 36 (267 - 361)	4	31,4 (22,3)	71
¹ . El intervalo de días respecto a la primera dosis de mepolizumab. ² . Los dos valores cuantificables antes de la dosis no están incluidos.			

Ejemplo 7. Relaciones farmacocinética/farmacodinámica

Tras la administración de 0,5 a 10 mg/kg i.v. de mepolizumab se observó una reducción persistente y dependiente de la dosis del recuento de eosinófilos periféricos respecto al valor basal en la mayoría de los pacientes que recibieron mepolizumab. La duración de la supresión en el recuento de células aumentó con las dosis crecientes. La depresión máxima del recuento celular se produjo aproximadamente 3 a 4 días después de alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas. La relación entre el % de recuentos de eosinófilos basales y las concentraciones plasmáticas de mepolizumab se describió bien usando un modelo de respuesta farmacológica indirecta con inhibición de la tasa de síntesis (producción) constante. La disminución máxima estimada en el recuento de eosinófilos tras la administración de mepolizumab fue aproximadamente un 85% con respecto al valor basal y la concentración del fármaco resultante en el efecto semimáximo sobre el recuento de eosinófilos (CI₅₀) fue de aproximadamente 0,4 µg/ml.

Ejemplo 8. Pacientes humanos con pólipos nasales

Fundamento: El 90% de los pólipos nasales se caracterizan por una eosinofilia prominente. La IL-5 es clave en la diferenciación de los eosinófilos y su supervivencia, y su antagonismo es una posible nueva estrategia terapéutica para pacientes con pólipos nasales.

5 **Procedimientos:** 30 sujetos con poliposis nasal grave (grados 3-4) se aleatorizaron a doble ciego para recibir 2
 únicas inyecciones i.v. (separadas por 28 días) de 750 mg de mepolizumab, un anticuerpo monoclonal anti-
 interleucina-5 humanizado ((n=20), o placebo (n=10). Los cambios en la puntuación de los pólipos nasales y en la
 puntuación de pólipos nasales comparativos se evaluaron con respecto al valor basal (semana 0) a 1 y 2 meses
 10 después de la última dosis (semanas 8 y 12). En estas evaluaciones endoscópicas, una reducción de 1 punto se
 considera clínicamente significativa.

Resultados: No se observaron diferencias en los valores basales entre mepolizumab y placebo. Se observó una
 reducción significativa de la puntuación de pólipos nasales con Mepolizumab vs placebo la semana 8 (60% vs, a
 10%, p=0,011) y la semana 12 (65 % vs 20 %, p=0,025). El 65% de los sujetos tratados con mepolizumab mostraron
 una mejora "mucho mejor" o 'mejor' de la puntuación de pólipos nasales comparativa frente al 10 % con placebo la
 15 semana 8 y el 70 % con mepolizumab vs al 20 % con placebo la semana 12. Más del 50 % de los sujetos tratados
 con mepolizumab demostraron una mejora en la evaluación enmascarada de las exploraciones TC realizadas por
 tres observadores independientes la semana 8. El requisito de cirugía también se redujo en el grupo tratado con
 mepolizumab, en el que el 15 % de los sujetos requirió cirugía en el grupo tratado con mepolizumab frente al 50 %
 20 en el grupo de placebo la semana 12. La respuesta individual y la magnitud de la respuesta se mantienen en todos
 los criterios de evaluación analizados.

Conclusión: Dos dosis de mepolizumab de 750 mg i.v. reduce el tamaño y el volumen durante el menos 2 meses
 después de la primera dosis. El antagonismo de la IL-5 es una potencial nueva alternativa terapéutica para los
 sujetos con poliposis nasal grave.

LISTADO DE SECUENCIAS

25 <110> PATEL, Bela Rajiv

SMITH, Deborah

TOMPSON, Debra J.

ZIA-AMIRHOSSEINI, Parnian

30 <120> PROCEDIMIENTOS DE ADMINISTRACION DE ANTICUERPOS ANTI-IL-5

<130> PU62439A

<150> PCT/US2008/062015

35 <151> 2008 - 04 - 30

<150> US 60/914833

<151> 2007 - 04 - 30

40 <150> US 60/990715

<151> 2007 - 11 - 28

<160> 21

45 <170> FastSEQ para la versión 4.0 de Windows

ES 2 492 943 T3

<210> 1

<211> 334

5 <212> ADN

<213> Murino

<400> 1

```
acctggcctg gtggcgccct cacagagcct gtccatcact tgcactgtct ctgggttttc 60
attaaccagc tatagtgtac actgggttcg ccagcctcca ggaaagggtc tggagtggct 120
gggagtaata tgggctagtg gaggcacaga ttataattcg gctctcatgt ccagactgag 180
catcagcaaa gacaactcca agagccaagt tttcttaaaa ctgaacagtc tgcaactga 240
tgacacagcc atgtactact gtgccagaga tcccccttct tccttactac ggcttgacta 300
ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca 334
```

10

<210> 2

<211> 315

<212> ADN

<213> Murino

15

<400> 2

```
tcctccctga gtgtgtcagc aggagagaag gtcactatga gctgcaagtc cagtcagagt 60
ctgttaaaca gtggaaatca aaagaactac ttggcctggg accagcagaa accagggcag 120
ccicctaaac ttttgatcta cggggcatcc actagggaat ctggggtccc tgatcgcttc 180
acaggcagtg gatctggaac cgatttactc ctttccatca gcagtgtgca ggctgaagac 240
ctggcagttt attactgtca gaatgttcat agttttccat tcacgttcgg ctcggggaca 300
gagttggaaa taaaa 315
```

20

<210> 3

<211> 334

<212> ADN

<213> Murino

25

<400> 3

```
acctggcctg gtggcgccct cacagagcct gtccatcact tgcactgtct ctgggttttc 60
attaaccagt tatagtgtac actgggttcg ccagcctcca ggaaagggtc tggagtggct 120
gggagtaata tgggctagtg gaggcacaga ttataattcg gctctcatgt ccagactgag 180
catcagcaaa gacaactcca agagccaagt tttcttaaaa ctgaacagtc tgcaactga 240
tgacacagcc atgtactact gtgccagaga tcccccttct tccttactac ggcttgacta 300
ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca 334
```

<210> 4

30 <211> 315

ES 2 492 943 T3

<212> ADN

<213> Murino

<400> 4

5

```

tcctccctga gtgtgtcagc aggagagaag gtcactatga gctgcaagtc cagtcagagt 60
ctattaaaca gtggaaatca aaagaactac ttggcctggg accaacagaa accagggcag 120
cctcctaaac ttttgatcta cggggcatcc actagggaaat ctgggggtccc tgatcgcttc 180
acaggcagtg gatctggaac cgatttcact cttaccatca gcagtgtgca ggctgaagac 240
ctggcagttt attactgtca gaatgatcat agttttccat tcacgttcgg ctgggggaca 300
gagttggaaa taaaa
    
```

<210> 5

<211> 334

10 <212> ADN

<213> Murino

<400> 5

15

```

acctggcctg gtgggcgcct cacagagcct gtccatcact tgcactgtct ctggggtttc 60
attaaccagc tatagtgtac actgggttcg ccagcctcca ggaaagggtc tggagtggct 120
gggagtaatc tgggctagtg gaggcacaga ttataattcg gctctcatgt ccagactgag 180
catcagcaaa gacaactcca agagccaagt tttcttaaaa ctgaacagtc tgcaaaactga 240
tgacgcagcc atgtactact gtgccagaga tccccctttt tccttactac ggcttgactt 300
ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca
    
```

<210> 6

<211> 315

<212> ADN

20 <213> Murino

<400> 6

25

```

tcctctctga gtgtgtcagc aggagagaag gtcactatga gctgcaagtc cagtcagagt 60
ctgttaaaca gtggaaatca aaaaaactac ttggcctggg accagcagaa accagggcag 120
cctcctaaac ttttgatcta cggggcatcc actagggaaat ctgggggtccc tgatcgcttc 180
acaggcagtg gatctggaac cgatttcact cttaccatca gcagtgtgca ggctgaagac 240
ctggcagttt attactgtca gaatgatcat agttttccat tcacgttcgg ctgggggaca 300
gagttggaaa taaaa
    
```

<210> 7

<211> 5

<212> PRT

<213> Murino

30

ES 2 492 943 T3

<400> 7

Ser Tyr Ser Val His
1 5

5 <210> 8

<211> 16

<212> PRT

<213> Murino

10 <400> 8

Val Ile Trp Ala Ser Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Met Ser
1 5 10 15

<210> 9

15 <211> 11

<212> PRT

<213> Murino

<400> 9

20

Asp Pro Pro Ser Ser Leu Leu Arg Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 10

<211> 17

25 <212> PRT

<213> Murino

<400> 10

30

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15
Ala

<210> 11

<211> 7

<212> PRT

ES 2 492 943 T3

<213> Murino

<400> 11

5 Gly Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

10 <213> Murino

<400> 12

15 Gln Asn Val His Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 13

<211> 9

<212> PRT

<213> Murino

20

<400> 13

Gln Asn Asp His Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

25 <210> 14

<211> 11

<212> PRT

<213> Murino

30 <400> 14

Asp Pro Pro Phe Ser Leu Leu Arg Leu Asp Phe
1 5 10

<210> 15

35 <211> 119

ES 2 492 943 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Murino/Homo sapiens

<400> 15

```

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

10

<210> 16

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Murino/Homo sapiens

<400> 16

20

```

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

<210> 17

<211> 60

ES 2 492 943 T3

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 17

5

atggtgtgc agaccaggt cttcattct ctgttctct ggatctctgg tgcctacggg 60

<210> 18

<211> 357

10 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Murino/Homo sapiens - humanizado

15

<400> 18

```
caggttacc tgcgtgaatc cgggccgca ctagttaaac cgaccagac cctgacgta 60
acctgcacc tctccggttt ctccctgacg agctatagtg tacactgggt ccgtcagccg 120
ccgggtaaag gtctagaatg gctgggtgta atatgggcta gtggaggcac agattataat 180
tcggctctca tgtcccgtct gtcgatatcc aaagacacct cccgtaacca ggttgttctg 240
accatgacta acatggaccg gtttgacacc gctacctact actgcgctcg agatccccct 300
tcttccttac tacggcttga ctactggggt cgtggtacc cagttaccgt gagctca 357
```

20 <210> 19

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Murino/Homo sapiens - humanizado

<400> 19

ES 2 492 943 T3

```

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

```

<210> 20

<211> 339

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Murino/Homo sapiens - humanizado

10

<400> 20

```

gatatcgtga tgaccagtc tccagactcg ctactgtgt ctctgggcca gagggccacc 60
atcaactgca agagctctca gactctgta aacagtggaa atcaaaagaa ctacttgcc 120
tggtatcagc agaaaccgg gcagcctcct aagtgtctca ttacggggc gtcgactagg 180
gaatctgggg tacctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtatactact gtcagaatgt tcatagtttt 300
ccattcacgt tcggcggagg gaccaagtgg gagatcaaa 339

```

15 <210> 21

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Murino/Homo sapiens - humanizado

<400> 21

ES 2 492 943 T3

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

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un anticuerpo anti-IL-5 para su uso en la reducción de los eosinófilos en un ser humano que sufre síndrome hipereosinofílico, en el que dicho anticuerpo anti-IL-5 es para administrar a dicho ser humano en una composición que comprende dicho al menos un anticuerpo anti-IL-5, en el que dicho anticuerpo anti-IL-5 comprende una cadena pesada que comprende la SEC ID N° 19 y una cadena ligera que comprende la SEC ID N° 21 y proporciona una concentración plasmática máxima media de dicho anticuerpo anti-IL-5 de al menos $1,03 \pm 0,21 \mu\text{g/ml}$ a $278 \pm 29 \mu\text{g/ml}$ y un valor del área bajo la curva_(0-inf) de dicho anticuerpo anti-IL-5 es de al menos $15,5 \pm 2,7 \mu\text{g} \times \text{día/ml}$ a $4361 \pm 168 \mu\text{g} \times \text{día/ml}$.
- 10 2. El anticuerpo anti-IL-5 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha concentración plasmática máxima media está en el intervalo de $12,1 \pm 2,4 \mu\text{g/ml}$ a $278 \pm 29 \mu\text{g/ml}$ y/o en el que dicha AUC_(0-inf) está en el intervalo de $207 \pm 34 \mu\text{g} \times \text{día/ml}$ a $4361 \pm 168 \mu\text{g} \times \text{día/ml}$.
- 15 3. El anticuerpo anti-IL-5 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que dicha composición que comprende al menos un anticuerpo anti-IL-5 es para administrar por vía subcutánea.
4. El anticuerpo anti-IL-5 para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dicha composición que comprende el anticuerpo es para administrar a una dosis de 250 mg.
5. El anticuerpo anti-IL-5 para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicha dosis subcutánea es para administrar de una a tres veces.
- 20 6. El anticuerpo anti-IL-5 para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicha concentración plasmática máxima media es de $34,1 \pm 12,1 \mu\text{g/ml}$ a $38,2 \pm 9,1 \mu\text{g/ml}$ y/o en el que la AUC_(0-inf) de dicho anticuerpo es $1110 \pm 372 \mu\text{g} \times \text{día/ml}$ a $1196 \pm 254 \mu\text{g} \times \text{día/ml}$.
7. El anticuerpo anti-IL-5 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha composición que comprende el anticuerpo es para administrar por vía intramuscular
8. El anticuerpo anti-IL-5 para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que dicha composición que comprende el anticuerpo se administra a una dosis de 250 mg.
- 25 9. El anticuerpo anti-IL-5 para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicha concentración plasmática media de dicho anticuerpo es $46,9 \pm 10,6 \mu\text{g/ml}$ y la AUC_(0-inf) de dicho anticuerpo $1395 \pm 348 \mu\text{g} \times \text{día/ml}$.
10. El anticuerpo anti-IL-5 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha composición que comprende el anticuerpo es para administrar por vía intravenosa.
- 30 11. El anticuerpo anti-IL-5 para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicha composición que comprende el anticuerpo es para administrar a una dosis de 250 mg p a una dosis de 750 mg.
12. El anticuerpo anti-IL-5 para su uso de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, en el que el anticuerpo se administra en una infusión de aproximadamente 30 minutos.
13. El anticuerpo anti-IL-5 para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicha concentración plasmática media de dicho anticuerpo es $109 \pm 17,0 \mu\text{g/ml}$ y la AUC_(0-inf) de dicho anticuerpo $1557 \pm 250 \mu\text{g} \times \text{día/ml}$.
- 35 14. El anticuerpo anti-IL-5 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que dicho anticuerpo tiene una semivida en suero de $16,2 \pm 2,1 \text{ días}$ a $21,7 \pm 2,8 \text{ días}$.
15. El anticuerpo anti-IL-5 para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que dicha composición que comprende el anticuerpo se coadministra con un esteroide.