



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2152290 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/10 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.10.27
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.06.04
(86)	Europeisk søknadsnr	08747188.4
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.04.30
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.02.17
(30)	Prioritet	2007.04.30, US, 914833 P 2007.11.28, US, 990715 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	GlaxoSmithKline LLC, Corporation Service Company 2711 Centreville Road Suite 400, Wilmington, Delaware 19808, US-USA
(72)	Oppfinner	PATEL, Bela, Rajiv, 709 Swedeland Road, King Of Prussia, PA 19406, US-USA SMITH, Deborah, Five Moore Drive, Durham, NC 27709, US-USA TOMPSON, Debra, J., New Frontiers Science Park Third Ave, Harlow, Essex CM19 5AW, GB-Storbritannia ZIA-AMIRHOSSEINI, Parnian, 1399 Oak Trail Street, Thousand Oaks, CA 91320, US-USA
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Metoder for administrering av anti-IL-5 antistoffer
(56)	Anførte publikasjoner	US-A1- 2003 059 429, US-A1- 2003 194 404 HART TIMOTHY K ET AL: "Preclinical efficacy and safety of mepolizumab (SB-240563), a humanized monoclonal antibody to IL-5, in cynomolgus monkeys" August 2001 (2001-08), JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, VOL. 108, NR. 2, PAGE(S) 250-257, XP002577858 ISSN: 0091-6749 * abstract; figure 3 * ZIA-AMIRHOSSEINI P ET AL: "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of SB-240563, a humanized monoclonal antibody directed to human interleukin-5, in monkeys" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol. 291, no. 3, December 1999 (1999-12), pages 1060-1067, XP002577859 ISSN: 0022-3565 ZIA-AMIRHOSSEINI ET AL: "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of SB-240563, a humanized monoclonal antibody directed to human interleukin-5, in mild asthmatics" CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, NATURE PUBLISHING GROUP, US LNKD- DOI:10.1016/S0009-9236(99)80120-9, vol. 65, no. 2, 1 February 1999 (1999-02-01), page 147, XP005467519 ISSN: 0009-9236 LECKIE ET AL: "Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response" LANCET THE, LANCET LIMITED. LONDON, GB LNKD- DOI:10.1016/S0140-6736(00)03496-6, vol. 356, no. 9248, 23 December 2000 (2000-12-23), pages 2144-2148, XP005071953 ISSN: 0140-6736 GNANAKUMARAN GNANASEGARAM ET AL: "Technology evaluation: mepolizumab, GlaxoSmithKline" CURRENT OPINION IN MOLECULAR THERAPEUTICS, CURRENT DRUGS, LONDON, GB, vol. 5, no. 3, 1 June 2003 (2003-06-01), pages 321-325, XP009132121 ISSN: 1464-8431 REVILL P ET AL: "Mepolizumab. Humanized anti-IL-5 monoclonal antibody, Treatment of hypereosinophilic syndromes" DRUGS OF THE FUTURE, vol. 32, no. 10, October 2007 (2007-10), pages 868-873, XP002577860 ISSN: 0377-8282

Bakgrunn

Oppfinnelsens område

Foreliggende oppfinnelse angår generelt fremgangsmåte for behandling av lidelser mediert av IL-5 og for høy produksjon av eosinofiler og fremgangsmåter for administrering av forbindelser for behandling av disse lidelsene.

Bakgrunn for oppfinnelsen

Eosinofiler har blitt implisert i patogenesen av mange forskjellige inflammatoriske sykdommer inkludert allergiske lidelser forbundet med overfølsomhetsreaksjoner i lungevevet (Butterfield *et al.*, I: Immunopharmacology of Eosinophils, H. Smith og R. Cook, Eds., s.151-192, Academic Press, London (1993)). Et spesielt eksempel er astma, en sykdom karakterisert ved reversibel obstruksjon av luftveiene som fører til ikke-spesifikk overfølsomhet i bronkiene. Denne obstruksjonen er i sin tur avhengig av generering av en kronisk inflammatorisk reaksjon ved nivået av bronkial mukosa og en karakteristisk infiltrasjon ved makrofager, lymfocytter og eosinofiler. Eosinofiler synes å spille en sentral rolle ved initiering av skade på mukosa typisk for sykdommen (Corrigan *et al.*, Immunol. Today, **13**:501-507 (1992)). Økt antall aktiverte eosinofiler har blitt rapportert i sirkulasjonen, bronkial sekresjon og lungeparenkym hos pasienter med kronisk astma, og alvorlighetsgraden av sykdommen, som målt ved mange forskjellige lungefunksjonstester, korrelerer med antall eosinofiler i blodet (Griffen *et al.*, J. Aller. Clin. Immunol., **67**:548-557 (1991)). Økt antall eosinofiler, ofte i prosessen med degranulering, har også blitt oppnådd i bronkoalveolær lavage (BAL)-væske fra pasienter som gjennomgår sene astmatiske reaksjoner, og reduksjon av eosinofiltall, vanligvis som en konsekvens av steroidbehandling, er forbundet med forbedringer av kliniske symptomer (Bousquet *et al.*, N. Eng. J. Med., **323**:1033-1039 (1990)).

Interleukin 5 (IL-5) er et homodimerisk glykoprotein produsert overveiende av aktiverte CD4+ T-lymfocytter. Hos mennesker er IL-5 overveiende ansvarlig for kontroll av vekst og differensiering av eosinofiler. Forhøyede nivåer av IL-5 er detektert i bronkoalveolær lavage-skylling fra astmatikere (Motojima *et al.*, Allergy, **48**:98 (1993)). Mus som er transgene for IL-5 oppviser en markert eosinofili i perifert blod og vev i fravær av antigenstimulering (Dent *et al.*, J. Exp. Med., **172**:1425 (1990)) og anti-murine IL-5 monoklonale antistoffer har blitt vist å ha en effekt med hensyn til å redusere eosinofili i blod og vev hos mus (Hitoshi *et al.*, Int. Immunol., **3**: 135 (1991)) så vel som eosinofili forbundet med parasittinfeksjon og allergen provokasjon hos eksperimentelle dyr (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)).

Selv om kortikosteroider er særdeles effektive med hensyn til å undertrykke eosinofiltall og andre inflammatoriske komponenter av astma, er det problemer med hensyn til deres bivirkninger ved både alvorlig astma og nyligere ved mild til moderat astma. Den eneste andre viktige anti-inflammatoriske medikamentbehandlingen - kromoglykater (kromolyn-natrium og nedokromil) - er betydelig mindre effektive enn kortikosteroider og deres nøyaktige virkningsmekanisme er fortsatt ukjent.

Den primære fordelaktige funksjonen av eosinofiler anses å være beskyttelse av verten mot parasittiske helmintinfeksjoner (Klion AD, Nutman TB. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 30-7) og kanskje noen virus (Rothenberg ME, Hogan SP. Annu Rev Immunol 2006; 24: 147-74). Parasittisk invasjon utløser hurtig rekruttering av eosinofiler fra sirkulasjonen til infeksjonsstedet, hvor de initierer og utvikler immun-responsen gjennom mange forskjellige mekanismer, inkludert antigenpresentasjon, og sekresjon av proinflammatoriske cytokiner, chemokiner, lipid-mediatorer og cytotoxiske granuleproteiner (Kariyawasam HH, Robinson DS. Semin Respir Crit Care Med 2006; 27: 117-27 og Klion, *et al.*). Allograft og tumorantigener kan også aktivere eosinofiler og utløse degranulering, hvilket antyder en potensiell rolle for eosinofiler ved avstøtning av organtransplantater og forsvar mot maligne tumorer (Munitz A, Levi-Schaffer F. Allergy 2004; 59: 268-75).

Hart *et al.*, Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2001, 108(2), 250-257 angår preklinisk effekt og sikkerhet av mepolizumab (SB-240563) hos cynomolgusaper.

Zia-Amirhosseini, *et al.*, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1999, 291(3), 1060-1067 angår farmakokinetikken og farmakodynamikken for mepolizumab (SB-240563) hos aper.

Zia-Amirhosseini, *et al.*, Clinical Pharmacology and Therapeutics, 1999, 65(2), 147 angår farmakokinetikken og farmakodynamikken for mepolizumab (SB-240563) ved mild astma.

Leckie *et al.*, The Lancet, 2000, 356(9248), 2144-2148 angår effektene av mepolizumab (SB-240563) på eosinofiler, overfølsomhet i luftveiene og sen astmatisk respons.

Gnanakumaran Gnanasegaram *et al.* Current Opinion in Molecular Therapeutics, 2003, 5(3), 321-325 angår en teknologisk evaluering av mepolizumab (SB-240563).

Eosinofiler har blitt implisert i flere sykdomspatologier. Upassende sekresjon av cytokiner og andre effektor-molekyler fra eosinofiler fører til skade og dysfunksjon av det omgivende vevet. Skade på endeorgan som følge av eosinofil infiltrasjon og aktivering representerer en vanlig patogen komponent av flere sykdomstilstander, inkludert atopiske sykdommer og hypereosinofile syndromer (HES). Følgelig er det behov for fremgangsmåtene ifølge foreliggende oppfinnelse og beskrivelse for å redusere eosinofiler hos et menneske med behov derfor.

Oppsummering av oppfinnelsen.

I én utførelsesform ifølge foreliggende oppfinnelse og beskrivelse tilveiebringes fremgangsmåter for å redusere eosinofiler hos et menneske med behov derfor, hvilken fremgangsmåte omfatter å administrere til nevnte menneske et preparat omfattende minst ett anti-IL-5 antistoff, hvori nevnte anti-IL-5 antistoff tilveiebringer en gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon av nevnte anti-IL-5 antistoff på minst omtrent $1,03 \pm 0,21 \mu\text{g/ml}$ og en verdi for arealet under kurven for nevnte anti-IL-5 antistoff er minst omtrent $15,5 \pm 2,7 \mu\text{gxdag/ml}$.

I en annen utførelsesform tilveiebringes fremgangsmåter for behandling av nasal polypose, hos et menneske, omfattende trinnet med å administrere til nevnte menneske med behov derfor en effektiv mengde av et preparat omfattende minst ett anti-IL-5 antistoff hvori nevnte antistoff omfatter en tung kjede og en lett kjede.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

I. Definisjoner.

Som anvendt heri refererer et "anti-IL-5 antistoff" til hvilket som helst antistoff, antistofffragment eller enkeltkjede antistoff som binder til cytokinet IL-5 fra hvilken som helst art. Et anti-IL-5 antistoff kan være murint, kimært, humanisert eller fullstendig humant. Antistoffet kan være nøytraliserende. Flere eksempler på anti-IL-5 antistoffer er beskrevet i U.S. Patenter nr. 5,683,892, 5,693,323, 5,783,184, 5,851,525, 6,129,913, 5,096,071, 6,056,957 og 6,451,982. I tillegg er humaniserte anti-IL-5 antistoffer beskrevet i forskjellige referanser og omfatter relizumab (SCH55700) og mepolizumab (SB240563) (Greenfeder, *et al.*, Respiratory Research, 2(2):71-79 (2001)). Mepolizumab (SB-240563) er et fullstendig humanisert monoklonalt antistoff (IgG₁, kappa, mAb) som er spesifikt for human interleukin-5 (IL-5).

"Endret antistoff" refererer til et protein kodet for av en endret immunglobulin-kodende region, som kan oppnås ved ekspresjon i en valgt vertscelle. Slike endrede antistoffer er konstruerte antistoffer (f.eks., kimære eller humaniserte antistoffer) eller antistofffragmenter som mangler hele eller del av en immunglobulin konstant region, f.eks., Fv, Fab, eller F(ab)₂ og lignende.

"Endret immunglobulinkodende region" refererer til en nukleinsyresekvens som koder for et endret antistoff ifølge oppfinnelsen og/eller beskrivelsen. Når det endrede antistoffet er et CDR-graftet eller humanisert antistoff, er sekvensene som koder for de komplementaritets-bestemmende regionene (CDR'er) fra et ikke-humant immunglobulin insertert inn i en første immunglobulin-partner omfattende humane variable struktur ("framework")-sekvenser. Eventuelt er den første immunglobulin-partneren operativt bundet til en andre immunglobulin-partner.

"Første immunglobulin-partner" refererer til en nukleinsyresekvens som koder for en human struktur ("framework") eller human immunglobulin variabel region i hvilken de native (eller naturlig forekommende) CDR-kodende regionene erstattes av de CDR-kodende regionene av et donor-antistoff. Den humane variable regionen kan være en immunglobulin tung kjede, en lett kjede (eller begge kjeder), en analog eller funksjonelle fragmenter derav. Slike CDR-regioner, lokalisert i den variable regionen av antistoffer (immunglobuliner), kan bestemmes ved metoder kjent på området. For eksempel beskriver Kabat *et al.* (*Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 4th Ed., U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health (1987)) regler for lokalisering av CDR'er. I tillegg er det kjent datamaskinprogrammer som er anvendelige for identifisering av CDR-regioner/strukturer.

"Nøytraliserende" refererer til et antistoff som inhiberer IL-5-aktivitet ved å forhindre binding av human IL-5 til dens spesifikke reseptor eller ved å inhibere signalering av IL-5 gjennom dens reseptor, dersom binding skulle finne sted. En mAb er nøytraliserende dersom den er 90 % effektiv, foretrukket 95 % effektiv og mest foretrukket 100 % effektiv med hensyn til å inhibere IL-5-aktivitet som målt i B13 celle-bioassay (IL-5 nøytraliserings-assay, se Eksempel 2C).

Betegnelsen "høy affinitet" refererer til et antistoff som har en bindingsaffinitet karakterisert ved en K_d lik eller mindre enn $3,5 \times 10^{-11}$ M for human IL-5 som bestemt ved optisk biosensor-analyse.

Med "bindingsspesifisitet for human IL-5" menes en høy affinitet for human, ikke murin, IL-5.

"Andre immunglobulin-partner" refererer til en annen nukleotidsekvens som koder for et protein eller peptid til hvilket den første immunglobulin-partneren er fusjonert i leseramme eller ved hjelp av en valgfri konvensjonell linkersekvens (dvs., operativt forbundet). Foretrukket er den et immunglobulingen. Den andre immunglobulin-partneren kan omfatte en nukleinsyresekvens som koder for hele den konstante regionen for det samme (dvs., homologe - det første og det andre endrede antistoffet er avledet fra samme kilde) eller et ytterligere (dvs., heterologt) antistoff av interesse. Den kan være en immunglobulin tung kjede eller lett kjede (eller begge kjeder som del av et enkelt polypeptid). Den andre immunglobulin-partneren er ikke begrenset til en bestemt immunglobulinklasse eller isotype. I tillegg kan den andre immunglobulin-partneren omfatte del av en immunglobulin konstant region, som for eksempel funnet i en Fab, eller $F(ab)_2$ (dvs., en atskilt del av en passende human konstant region eller struktur ("framework")- region). En slik andre immunglobulin-partner kan også omfatte en sekvens som koder for et integrert membranprotein eksponert på den ytre overflaten av en vertscelle, f.eks., som del av et fagdisplay-bibliotek, eller en sekvens som koder for et

protein for analytisk eller diagnostisk deteksjon, f.eks., pepperrotperoksidase, β -galaktosidase, osv.

Betegnelsene Fv, Fc, Fd, Fab, eller F(ab)₂ blir anvendt med deres standard betydninger (se, f.eks., Harlow *et al.*, Antibodies A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, (1988)).

Som anvendt heri beskriver et "konstruert antistoff" en type endret antistoff, dvs., et fullengde syntetisk antistoff (f.eks., et kimært eller humanisert antistoff i motsetning til et antistoffragment) i hvilket en del av de lette og/eller tunge kjede variable domenene av et valgt akseptor antistoff er erstattet av analoge deler fra ett eller flere donor-antistoffer som har spesifisitet for den valgte epitopen. For eksempel kan slike molekyler omfatte antistoffer karakterisert ved en humanisert tung kjede forbundet med en umodifisert lett kjede (eller kimær lett kjede), eller *vice versa*. Konstruerte antistoffer kan også karakteriseres ved endring av nukleinsyresekvensene som koder for akseptor antistoff lett og/eller tung variabelt domene struktur ("framework")-regioner for å bibeholde bindingsspesifisiteten av donor-antistoffet. Disse antistoffene kan omfatte erstatning av én eller flere CDR'er (foretrukket alle) fra akseptor antistoffet med CDR'er fra et donor-antistoff beskrevet heri.

Et "kimært antistoff" refererer til en type konstruert antistoff som inneholder naturlig forekommende variabel region (lett kjede og tung kjede) avledet fra et donor-antistoff i forbindelse med lett og tung kjede konstante regioner avledet fra et akseptor antistoff.

Et "humanisert antistoff" refererer til en type konstruert antistoff som har CDR'er avledet fra et ikke-humant donor immunglobulin, hvor de resterende immunglobulin-avledede delene av molekylet er avledet fra ett (eller flere) humane immunglobuliner. I tillegg kan struktur ("framework") støtte-rester være endret for å bevare bindingsaffinitet (se, f.eks., Queen *et al.*, Proc. Natl Acad Sci USA. 86:10029-10032 (1989), Hodgson *et al.*, Bio/Technology. 9:421 (1991)).

Betegnelsen "donor-antistoff" refererer til et antistoff (monoklonalt eller rekombinant) som bidrar med nukleinsyresekvensene fra dets variable regioner, CDR'er, eller andre funksjonelle fragmenter eller analoger derav til en første immunglobulin-partner, for derved å utstyre den endrede immunglobulinkodende regionen og det resulterende uttrykte endrede antistoffet med den antigene spesifisiteten og nøytraliserende aktiviteten karakteristisk for donor-antistoffet. Ett egnet donor-antistoff er et ikke-humant nøytraliserende monoklonalt antistoff (dvs., murint) betegnet 2B6, som ble deponert ved American Type Culture Collection (ATCC), Rockville, MD, USA, under aksjonsnummer HB 11783. Antistoffet 2B6 er definert som høyaffinitets, human-IL-5-spesifikt (dvs., gjenkjenner ikke murin IL-5), nøytraliserende antistoff av isotype IgG₁ som har variabel lett kjede DNA og aminosyresekvenser fra SEQ ID NO: 2 og 16,

henholdsvis, og variabel tung kjede DNA og aminosyresekvenser ifølge SEQ ID NO: 1 og 15, henholdsvis, på en egnet murin IgG konstant region.

Betegnelsen "akseptor antistoff" refererer til et antistoff (monoklonalt, eller rekombinant) heterologt til donor-antistoffet, som bidrar med alle (eller hvilken som helst del, men foretrukket alle) nukleinsyresekvensene som koder for dets tunge og/eller lette kjede struktur ("framework")-regioner og/eller dets tunge og/eller lett kjede konstante regioner til den første immunglobulin-partneren. Foretrukket er et humant antistoff akseptor-antistoffet.

"CDR'er" er definert som aminosyresekvensene av den komplementaritets-bestemmende regionen av et antistoff som er de hypervariable regionene av immunglobulin tunge og lette kjeder. Se, f.eks., Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 4th Ed., U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health (1987). Det er tre tung kjede og tre lett kjede CDR'er (eller CDR-regioner) i den variable delen av et immunglobulin. Følgelig refererer "CDR'er" som anvendt heri til alle tre tung kjede CDR'er, eller alle tre lett kjede CDR'er (eller både alle tung og alle lett kjede CDR'er, dersom passende).

CDR'er tilveiebringer majoriteten av kontaktrestene for binding av antistoffet til antigenet eller epitopen. CDR'er av interesse er avledet fra donor-antistoff variabel tung og lett kjede-sekvenser, og omfatter analoger av de naturlig forekommende CDR'ene, hvilke analoger også har felles eller bibeholder samme antigen bindingsspesifisitet og/eller nøytraliserende evne som donor-antistoffet fra hvilket de ble avledet.

Med "har felles antigenbindende spesifisitet eller nøytraliserende evne" menes det, for eksempel, at selv om mAb 2B6 (se U.S. Patenter nr. 5,683,892, 5,693,323, 5,783,184, 5,851,525 og 6,129,913) kan karakteriseres ved et visst nivå av antigen-affinitet, kan en CDR kodet for av en nukleinsyresekvens fra 2B6 i et passende strukturelt miljø ha en lavere, eller høyere affinitet. Det er forventet at CDR'er fra 2B6 i slike omgivelser ikke desto mindre vil gjenkjenne samme epitop(er) som 2B6. Eksempel på tung kjede CDR'er fra 2B6 omfatter SEQ ID NO: 7; SEQ ID NO: 8; SEQ ID NO: 9; og eksempel på lett kjede CDR'er fra 2B6 omfatter SEQ ID NO: 10; SEQ ID NO: 11; og SEQ ID NO: 12.

Et "funksjonelt fragment" er en partiell tung eller lett kjede variabel sekvens (f.eks., mindre delesjoner ved den amino- eller karboksyterminale enden av den immunglobulin variable regionen) som beholder samme antigen bindingsspesifisitet og/eller nøytraliserende evne som antistoffet fra hvilket fragmentet ble avledet.

En "analog" er en aminosyresekvens modifisert ved minst én aminosyre, hvori nevnte modifikasjon kan være kjemisk eller en substitusjon eller en rearrangering av noen få aminosyrer (dvs., ikke mer enn 10), hvilken modifikasjon tillater aminosyresekvensen å bibeholde de biologiske egenskapene, f.eks., antigenspesifisitet

og høy affinitet, fra den umodifiserte sekvensen. For eksempel kan (stille) mutasjoner konstrueres, via substitusjoner, når visse restriksjons seter for endonukleaser er dannet i eller omkring CDR-kodende regioner.

Analoger kan også oppstå som alleliske variasjoner. En "allelisk variasjon eller modifikasjon" er en endring i nukleinsyresekvensen som koder for aminosyre- eller peptidsekvensene ifølge oppfinnelsen. Slike variasjoner eller modifikasjoner kan være beroende på degenerering av den genetiske koden eller kan være bevisst konstruert for å tilveiebringe ønskede egenskaper. Disse variasjonene eller modifikasjonene kan, eller kan ikke, føre til endringer i hvilken som helst kodet aminosyresekvens.

Betegnelsen "effektor-midler" refererer til ikke-protein bærermolekyler til hvilke de endrede antistoffene, og/eller naturlige eller syntetiske lette eller tunge kjeder av donor-antistoffet eller andre fragmenter av donor-antistoffet kan være forbundet ved konvensjonelle metoder. Slike ikke-protein bærere kan omfatte konvensjonelle bærere anvendt på det diagnostiske området, f.eks., polystyren eller andre plastkuler, polysakkarider, f.eks., som anvendt i BIAcore [Pharmacia] system, eller andre ikke-protein substanser anvendelige på det medisinske området og sikker for administrering til mennesker og dyr. Andre effektor-midler kan omfatte en makrosyklisk ring, for chelatering av et tungmetallatom, eller radioisotoper. Slike effektor-midler kan også være anvendelige for å øke halveringstiden av de endrede antistoffene, f.eks., polyetylenglykol.

"Polypeptid" refererer til hvilket som helst peptid eller protein omfattende to eller flere aminosyrer forbundet med hverandre ved peptidbindinger eller modifiserte peptidbindinger, dvs., peptidisosterer. "Polypeptid" refererer til både korte kjeder, vanligvis referert til som peptider, oligopeptider eller oligomerer, og til lengre kjeder, generelt referert til som proteiner. Polypeptider kan inneholde aminosyrer andre enn de 20 aminosyrene som kodes for av gener. "Polypeptider" omfatter aminosyresekvensene modifisert enten ved naturlige prosesser, slik som posttranslasjonell prosessering, eller ved kjemiske teknikker for modifikasjon som er velkjent på området. Slike modifikasjoner er godt beskrevet i grunnleggende tekster og i mer detaljerte avhandlinger, så vel som i en omfangsrik forskningslitteratur. Modifikasjoner kan forekomme hvor som helst i et polypeptid, inkludert i peptid-ryggraden, aminosyre-sidekjedene og den amino- eller karboksyterminale enden. Det vil forstås at samme type modifikasjon kan være til stede i samme eller varierende grad ved flere seter i et gitt polypeptid. I tillegg kan et gitt polypeptid inneholde mange typer modifikasjoner. Polypeptider kan være forgrenede som et resultat av ubiquitinering, og de kan være sykliske, med eller uten forgrening. Sykliske, forgrenede og forgrenede sykliske polypeptider kan være et resultat av posttranslasjonelle naturlige prosesser eller kan være fremstilt ved syntetiske metoder. Modifikasjoner omfatter acetylering, acylering,

ADP-ribosylering, amidering, kovalent binding av flavin, kovalent binding av en hem-gruppe, kovalent binding av et nukleotid eller nukleotidderivat, kovalent binding av et lipid eller lipidderivat, kovalent binding av fosfotidylinositol, kryssbinding, syklisering, dannelse av disulfidbinding, demetylering, dannelse av kovalente kryssbindinger, dannelse av cystein, dannelse av pyroglutamat, formylering, gamma-karboksylering, glykosylering, GPI-forankring, hydroksylering, jodinering, metylering, myristoylering, oksidasjon, proteolytisk prosessering, fosforylering, prenylering, racemisering, selenoylering, sulfatering, transfer-RNA-mediert addisjon av aminosyrer til proteiner slik som arginylering og ubiquitinerings. Se for eksempel, *PROTEINS - STRUCTURE AND MOLECULAR PROPERTIES*, 2nd Ed., T. E. Creighton, W. H. Freeman and Company, New York, 1993 og Wold, F., *Posttranslational Protein Modifications: Perspectives and Prospects*, s. 1-12 i *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 og Rattan, *et al.*, "Protein Synthesis: Posttranslational Modifications and Aging", *Ann NY AcadSci* (1992) 663:48-62.

"Variant" som betegnelsen anvendes heri, er et polynukleotid eller polypeptid som atskiller seg fra et referanse-polynukleotid eller polypeptid henholdsvis, men bibeholder vesentlige egenskaper. En typisk variant av et polynukleotid atskiller seg i nukleotid-sekvens fra et annet, referanse-polynukleotid. Endringer i nukleotidsekvensen av varianten kan, eller kan ikke, endre aminosyresekvensen av et polypeptid kodet for av referanse-polynukleotidet. Nukleotidendringer kan føre til aminosyresubstitusjoner, addisjoner, delesjoner, fusjoner og trunkeringer i polypeptidet kodet for av referanse-sekvensen, som diskutert nedenfor. En typisk variant av et polypeptid atskiller seg i aminosyresekvens fra et annet, referanse-polypeptid. Generelt er forskjeller begrenset slik at sekvensen av referanse-polypeptidet og varianten er svært like totalt og, i mange regioner, identiske. En variant og referanse-polypeptid kan være forskjellige i aminosyresekvens ved én eller flere substitusjoner, addisjoner, delesjoner i hvilken som helst kombinasjon. En substituert eller insertert aminosyrerest kan, eller kan ikke, være én som er kodet for av den genetiske koden. En variant av et polynukleotid eller polypeptid kan være en naturlig forekommende slik som en allelisk variant, eller den kan være en variant som ikke er kjent å forekomme naturlig. Ikke-naturlig forekommende varianter av polynukleotider og polypeptider kan fremstilles ved mutagenese-teknikker eller ved direkte syntese.

Som anvendt heri refererer "redusere" eller "reduksjon" av eosinofiler til en reduksjon i mengden av eosinofiler observert i blodet til en pasient etter administrering av minst ett anti-IL-5-antistoff.

Som anvendt heri refererer "ko-administrering" eller "administrering sammen med" som anvendt heri til administrering av to eller flere forbindelser til samme pasient. Ko-administrering av slike forbindelser kan finne sted samtidig eller omtrent samtidig (f.eks., innenfor samme time) eller den kan finne sted innen flere timer, dager, uker, eller måneder i forhold til hverandre, avhengig av doseringsplanen for hver forbindelse. For eksempel kan en første forbindelse administreres én gang per uke mens en andre forbindelse blir ko-administrert daglig. Som et annet eksempel kan forbindelser administreres sammen dersom én forbindelse blir administrert daglig og den andre forbindelsen blir administrert én gang hver tredje måned.

Som anvendt heri betyr "maksimal plasmakonsentrasjon" eller "Cmaks" den høyest observerte konsentrasjonen av en substans (for eksempel, minst ett anti-IL-5 antistoff) i mammalsk plasma etter administrering av substansen til pattedyret.

Som anvendt heri er "arealet under kurven" eller "AUC" arealet under kurven i et plot av konsentrasjonen av en substans i plasma mot tid. AUC kan være et mål for integralet av de øyeblikkelige konsentrasjonene i løpet av et tidsintervall og har enhetene masse*tid/volum. AUC blir typisk beregnet ved trapesmetoden (f.eks., lineær, lineær-log). AUC er vanligvis gitt for tidsintervallet null til uendelig, og andre tidsintervaller er angitt (for eksempel AUC (t1,t2) hvor t1 og t2 er start- og slutt-tidspunktene for intervallet). Som anvendt heri refererer følgende "AUC₀₋₂₄" til et AUC over en 24 timers periode og AUC(0-uendelig) refererer til AUC fra over en uendelig tidsperiode.

Som anvendt heri refererer "Tmaks" til den observerte tiden for å nå den maksimale konsentrasjonen av en substans i plasma hos et pattedyr etter administrering av denne substansen til pattedyret.

Som anvendt heri refererer "halveringstid i serum eller plasma" til tiden krevet for at halvparten av mengden av en substans administrert til et pattedyr skal bli metabolisert eller eliminert fra serum eller plasma hos pattedyret ved normale biologiske prosesser.

Som anvendt heri betyr "lidelse forbundet med for høy produksjon av eosinofiler" hvilken som helst lidelse eller sykdom i hvilken atypiske symptomer kan manifesteres beroende på produksjon av eosinofiler. Lidelser forbundet med overproduksjon av eosinofiler omfatter men er ikke begrenset til, atopisk astma, atopisk dermatitt, allergisk rinitt, ikke-allergisk rinitt, astma, alvorlig astma, kronisk eosinofil pneumoni, allergisk bronkopulmonal aspergillose, cøliaki, Churg-Strauss syndrom (periarteritis nodosa pluss atopi), eosinofili-myalgi syndrom, hypereosinofilt syndrom, ødematøse reaksjoner inkludert episodisk angiodema, helmintinfeksjoner, hvor eosinofiler kan ha en beskyttende rolle, onchocerca dermatitt og eosinofil-assosierte gastrointestinale lidelser, omfattende men ikke begrenset til, eosinofil øsofagitt, eosinofil gastritt, eosinofil gastroenteritt, eosinofil enteritt og eosinofil kolitt, nasal mikropolypose og polypose,

aspirinintoleranse, astma og obstruktiv søvnapné. Eosinofil-avledede sekretoriske produkter har også blitt forbundet med aktivering av angiogenese og bindevevsdannelse i tumorer og fibrotiske responser sett ved lidelser slik som kronisk astma, Crohns sykdom, sklerodermi og endomyokardial fibrose (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).

Den terapeutiske responsen induisert ved fremgangsmåtene ifølge foreliggende oppfinnelse og beskrivelse blir frembrakt ved binding av et anti-IL-5 antistoff til human IL-5 og følgelig deretter blokkering av eosinofil-stimulering. Følgelig er fremgangsmåtene ifølge foreliggende oppfinnelse og beskrivelse høyst ønskelig for personer som gjennomgår en allergisk og/eller atopisk respons, eller en respons assosiert med eosinofili.

I én utførelsesform ifølge foreliggende oppfinnelse og beskrivelse tilveiebringes fremgangsmåter for reduksjon av eosinofiler hos et menneske med behov derfor, hvilken fremgangsmåte omfatter å administrere til nevnte menneske et preparat omfattende minst ett anti-IL-5-antistoff, hvori minst ett anti-IL-5 antistoff tilveiebringer en gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon av nevnte anti-IL-5 antistoff på minst omtrent $1,03 \pm 0,21 \mu\text{g/ml}$ og en Areal under kurven_(0-uendelig)-verdi for nevnte anti-IL-5 antistoff er minst omtrent $15,5 \pm 2,7 \mu\text{gxdag/ml}$. Den maksimale plasmekonsentrasjonen kan være i området på omtrent $12,1 \pm 2,4 \mu\text{g/ml}$ til omtrent $278 \pm 29 \mu\text{g/ml}$. AUC_(0-uendelig) kan være i området på omtrent $207 \pm 34 \mu\text{gxdag/ml}$ til omtrent $4361 \pm 168 \mu\text{gxdag/ml}$. Videre har nevnte minst ene anti-IL-5 antistoff halveringstid i serum på omtrent $16,2 \pm 2,1$ dager til omtrent $21,7 \pm 2,8$ dager.

I et annet aspekt er minst ett anti-IL-5 antistoff mot human IL-5. I et annet aspekt er minst ett anti-IL antistoff nøytraliserende. Anti-IL-5 antistoffet ifølge foreliggende oppfinnelse og/eller beskrivelse kan være humanisert, fullstendig humant, murint eller et fragment av hvilket som helst anti-IL-antistoff derav. I ett aspekt av foreliggende oppfinnelse omfatter minst ett anti-IL-5 antistoff en tung kjede ifølge SEQ ID NO: 19 og minst ett anti-IL-5 antistoff omfatter en lett kjede med SEQ ID NO: 21.

I et annet aspekt ifølge foreliggende oppfinnelse lider mennesket av en forstyrrelse forbundet med for høy produksjon av eosinofiler valgt fra gruppen bestående av atopisk astma, atopisk dermatitt, allergisk rinitt, ikke-allergisk rinitt, astma, alvorlig astma, kronisk eosinofil pneumoni, allergisk bronkopulmonal aspergillose, cøliaki, Churg-Strauss syndrom, eosinofili-myalgi syndrom, hypereosinofilt syndrom, ødematøse reaksjoner inkludert episodisk angiodema, helmintinfeksjoner, onchocerca dermatitt, eosinofil øsofagitt, eosinofil gastritt, eosinofil gastroenteritt, eosinofil enteritt og eosinofil kolitt, nasal mikropolypose, nasal polypose, aspirinintoleranse astma, obstruktiv søvnapné, kronisk astma, Crohns sykdom, sklerodermi og endomyokardial fibrose.

I et annet aspekt av foreliggende oppfinnelse og beskrivelse blir preparatet omfattende minst ett anti-IL-5 antistoff administrert subkutan, hvilket kan være ved en dose på 250 mg. En subkutan dose kan administreres én til tre ganger eller mer til et menneske. Gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av nevnte minst ene anti-IL-5 antistoff fra en subkutan injeksjon kan være omtrent $34,1 \pm 12,1$ µg/ml til omtrent $38,2 \pm 9,1$ µg/ml. $AUC_{(0-uendelig)}$ for nevnte minst ene anti-IL-5 antistoff fra en subkutan injeksjon kan være omtrent 1110 ± 372 µgxdag/ml til omtrent 1196 ± 254 µgxdag/ml.

I et annet aspekt av foreliggende oppfinnelse og beskrivelse tilveiebringes fremgangsmåter hvori nevnte preparat omfattende et anti-IL-5 antistoff blir administrert intramuskulært. Intramuskulær injeksjon av et preparat omfattende minst ett anti-IL-5-antistoff kan administreres ved en dose på 250 mg. Den gjennomsnittlige plasmakonsentrasjonen av nevnte minst ene anti-IL-5-antistoff fra intramuskulær injeksjon kan være omtrent $46,9 \pm 10,6$ µg/ml og $AUC_{(0-uendelig)}$ for nevnte minst ene anti-IL-5-antistoff kan være omtrent 1395 ± 348 µgxdag/ml.

I enda et annet aspekt av foreliggende oppfinnelse og beskrivelse tilveiebringes fremgangsmåter hvori nevnte preparat omfattende nevnte minst ene anti-IL-5-antistoff blir administrert intravenøst. Et anti-IL-5-antistoff administrert intravenøst kan administreres ved en dose på 250 mg til en dose på 750 mg, som kan administreres i løpet av 20-60 minutter eller i løpet av omtrent 30 minutter. Den gjennomsnittlige plasmakonsentrasjonen av nevnte minst ene anti-IL-5-antistoff administrert intravenøst kan være omtrent $109 \pm 17,0$ µg/ml og $AUC_{(0-uendelig)}$ for nevnte minst ene anti-IL-5-antistoff kan være omtrent 1557 ± 250 µgxdag/ml.

Foreliggende oppfinnelse og beskrivelse tilveiebringer også fremgangsmåter for reduksjon av eosinofiler hos et menneske med behov derfor, omfattende å administrere et preparat omfattende et første anti-IL-5-antistoff og et andre anti-IL-5-antistoff. Det tilveiebringes også fremgangsmåter heri hvori minst ett anti-IL-5-antistoff blir administrert sammen med et steroid.

I tillegg tilveiebringes heri fremgangsmåter for behandling av nasal polypose, hos et menneske, omfattende trinnet med å administrere til nevnte menneske med behov derfor en effektiv mengde av et preparat omfattende minst ett anti-IL-5-antistoff hvori nevnte antistoff omfatter en tung kjede og en lett kjede. I ett aspekt ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter antistoffet en tung kjede omfattende SEQ ID NO: 19 og/eller antistoffet omfatter en lett kjede omfattende SEQ ID NO: 21. I et annet aspekt er nasal polypose alvorlig.

I én utførelsesform blir størrelsen av minst én nesepolypp hos nevnte menneske redusert etter minst én dose av nevnte preparat omfattende minst ett anti-IL-5-antistoff. Størrelsen av nevnte minst ene nesepolypp forblir redusert i minst to måneder.

Administrering av nevnte preparat omfattende minst ett anti-IL-5-antistoff kan redusere eller eliminere behovet hos nevnte menneske for kirurgi for nasal polypose.

I et annet aspekt lider mennesket med nesepolypper også av en lidelse forbundet med overproduksjon av eosinofiler valgt fra gruppen bestående av atopisk astma, atopisk dermatitt, allergisk rinitt, ikke-allergisk rinitt, astma, alvorlig astma, kronisk eosinofil pneumoni, allergisk bronkopulmonal aspergillose, cøliaki, Churg-Strauss syndrom, eosinofili-myalgi syndrom, hypereosinofilt syndrom, ødematøse reaksjoner inkludert episodisk angiodem, helmintinfeksjoner, onchocerca dermatitt, eosinofil øsofagitt, eosinofil gastritt, eosinofil gastroenteritt, eosinofil enteritt, eosinofil kolitt, nasal mikropolypose, aspirinintoleranse astma, obstruktiv søvnapné, kronisk astma, Crohns sykdom, sklerodermi og endomyokardial fibrose. Preparatet omfattende minst ett anti-IL-5-antistoff omfatter et første anti-IL-5-antistoff og et andre anti-IL-5-antistoff. Preparatet omfattende minst ett anti-IL-5-antistoff kan administreres sammen med et steroid. Det minst ene anti-IL-5-antistoffet kan administreres intravenøst som 750 mg over omtrent 30 minutter.

Fagfolk vil forstå de ulike metodene for måling og beregning av de farmakokinetiske (for eksempel, men ikke begrenset til, Cmaks, AUC, Tmaks, halveringstid i serum) og farmakodynamiske (for eksempel, men ikke begrenset til, eosinofil-nivåer) parametre beskrevet heri. Videre vil fagfolk forstå de ulike metodene for utførelse av statistiske sammenligninger (for eksempel, men ikke begrenset til, sammenligninger av endring fra baselinje til etter behandling og/eller sammenligninger mellom behandlingsgrupper) og/eller analyse av farmakokinetiske og farmakodynamiske parametre beskrevet heri.

Eksempler

De følgende eksemplene illustrerer ulike aspekter av foreliggende oppfinnelse og beskrivelse.

Eksempel 1 - Farmakokinetikk for et anti-IL-5-antistoff hos friske frivillige

Farmakokinetikk hos normale frivillige ble evaluert etter subkutan (sc), intramuskulær (im) og intravenøs (iv) administrering. Formålene med denne studien var å anslå biotilgjengeligheten av en enkelt 250 mg dose av mepolizumab (et humanisert, anti-IL-5-antistoff beskrevet heri) fra tre forskjellige sc seter og et im sete sammenlignet med en iv dose og å foreta en innledende vurdering av sikkerheten og tolererbarheten av mepolizumab og dets effekt på eosinofiltall hos friske frivillige. Dette var en åpen, enkeltdose, parallell gruppe-studie. Humane subjekter ble fordelt til å motta doser av mepolizumab som vist i Tabell 1.

Tabell 1 Dose tildeling

Ant. subjekter	Dose	Administreringsvei	Injeksjonssete
12	250 mg	Sc	Abdomen - nedre fremre vegg
12	250 mg	Sc	Arm - øvre ytre beliggenhet
12	250 mg	Sc	Lår - øvre ytre beliggenhet
12	250 mg	Im	Lateral lår
12	250 mg	Iv	Underarmsvene

Hvert humant subjekt mottok én dose av studiemedisin (mepolizumab) og ble fulgt i 12 uker hvor blodprøver ble tatt ved intervaller for analyse av mepolizumab og eosinofiltall.

Seksti friske subjekter, i en alder på mellom 18 og 55 år, 23 menn og 37 kvinner ble rekruttert til å motta 12 evaluerbare objekter per gruppe. Minst fire av ett kjønn ble rekruttert til hver dose-gruppe. Hver 250 mg sc-dose ble administrert som 2 x 125 mg (2 x 1 ml) injeksjoner av mepolizumab, im-dosen ble administrert som 1 x 250 mg (1 x 2ml) injeksjon og iv-dosen ble administrert som en infusjon over omtrent 30 minutter.

Sekvensielle blodprøver ble oppsamlet før dosering og nominelt opp til 12 uker etter administrering av mepolizumab. Plasmaprøver ble analysert for mepolizumab ved anvendelse av en immunanalysemetode (Kvantifiseringsgrensen [LLQ] 0,05 µg/ml for en 0,1 ml alikvot av 10 % humant plasma). Konvensjonell ("non-compartmental") farmakokinetisk analyse ble anvendt for å utlede parametrene AUC(0-uendelig), Cmaks, Tmaks, og T 1/2 for mepolizumab.

Etter den 30 minutters iv-infusjonen, sank plasmakonsentrasjoner av mepolizumab på en tilsynelatende biekspensiell måte. Tmaks varierte fra 0,5 til 4 timer, relativt til starten av den 30 minutters infusjonen.

Etter administrering av bolus sc-injeksjoner ved tre forskjellige seter og bolus im-injeksjonen, var gjennomsnittlig mepolizumab plasmakonsentrasjon-tid-profiler like i form. Total var gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner imidlertid høyere etter im-administrering. Mepolizumab ble absorbert langsomt, med Tmaks-verdier i området mellom 2 og 14 dager. Tabell 2 oppsummerer PK-parametrene for mepolizumab.

Tabell 2 Gjennomsnittlige (SD) farmakokinetiske parametre for mepolizumab etter administrering ved 3 subkutane seter, 1 intramuskulært sete og intravenøs administrering av 250 mg

	SC			IM (n = 12)	IV (n = 12)
	Abdomen (n = 12)	Arm (n = 12)	Lår (n = 12)		
AUC _{0-uendelig} µg×dag/ml	1110 ± 372	1238 ± 228	1196 ± 254	1395 ± 348	1557 ± 250
C _{maks} µg/ml	34.1 ± 12.1	34.9 ± 7.3	38.2 ± 9.1	46.9 ± 10.6	109 ± 17.0
T _{maks} , dager ^a	7 (4–14)	5 (3–14)	5 (2–7)	4 (3–7)	0.08 (0.02–0.2)
T _{1/2} , dager	17.9 ± 3.3	20.4 ± 2.6	18.5 ± 3.5	19.2 ± 4.2	18.5 ± 2.3

a Median (område).

AUC_{0-uendelig} = areal under plasmakonsentrasjon-tid-kurven fra 0 til uendelig; C_{maks} = maksimal plasmakonsentrasjon; IM = intramuskulær; IV = intravenøs; SC = subkutan; T_{maks} = tid til C_{maks}; T_{1/2} = terminal halveringstid.

Eksempel 2 - Pasienter med mild til moderat atopisk astma

En multisenter, dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert studie ble utført på menn, i alderen 18-46 år, med mild atopisk astma (forsert ekspiratorisk volum på 1 sekund [FEV₁] ≥70 % predikert og på β₂-agonister). Utgangsdosen anvendt i denne studien (0,05 mg/kg) var den laveste dosen administrert til cynomolgusaper (0,05, 0,5, 5 eller 50 mg/kg IV; n = 2/kjønn/gruppe) i et to-dose toksisitetstudie; de andre dosene var basert på den laveste dosen i samme toksisitetsstudie ved hvilket en >85 % reduksjon i basale eosinofiltall ble observert (dvs. 5 mg/kg). Farmakokinetiske parametre ble vurdert etter en enkelt, 30 minutters IV infusjon av mepolizumab 0,05 mg/kg (n = 4), 0,5 mg/kg (n = 5), 2,5 mg/kg (n = 8) eller 10 mg/kg (n = 8) (Tabell 3). Plasmakonsentrasjoner av mepolizumab avtok biekspensientelt etter infusjonen, C_{maks} (middelverdi ± SD) varierte fra 1,03 ± 0,21 µg/ml ved 0,05 mg/kg dosenivå til 215 ± 28 µg/ml ved 10 mg/kg dosenivå og T_{maks} inntraff ved 0,5-3 timer. Både plasma clearance og distribusjonsvolum ved steady state var lik gjennom hele doseområdet, hvilket indikerer lineær farmakokinetikk. Det var liten intersubjekt-variabilitet i arealet under plasmakonsentrasjon-tid-kurven (AUC) eller C_{maks} (variasjonskoeffisienter var generelt <20 %). Gjennomsnittlig (± SD) terminal halveringstid var relativt konstant gjennom alle doser, og var i området fra 19,0 ± 2,5 dager med 10 mg/kg til 20,0 ± 1,9 dager med 0,5 mg/kg, og mepolizumab var kvantifiserbar i plasma i opptil 16 uker etter dosering hos flertallet av subjekter. (Tabell 3) Når det gjelder farmakodynamikk, var mepolizumab forbundet med en persistent doseavhengig reduksjon i perifere eosinofiler, som var tydelig ved alle doser og ble opprettholdt inntil den siste oppfølgingsvisitten ved uke 16 hos pasienter på 10 mg/kg dose.

Tabell 3. Farmakokinetiske parametre (gjennomsnitt ± SD) for mepolizumab etter en enkelt intravenøs infusjon hos menn med mild atopisk astma

	Mepolizumab dose (mg/kg)			
	0.05 (n = 4)	0.5 (n = 5)	2.5 (n = 8)	10 (n = 8)
AUC _{0-uendelig} , µg×dag/ml	15.5 ± 2.7	168 ± 19	846 ± 164 ^a	3345 ± 324
C _{maks} , µg/ml	1.03 ± 0.21	10.6 ± 2.2	51.4 ± 7.9 ^{a,b}	215 ± 28
T _½ , dager	19.7 ± 7.6	20.0 ± 1.9	19.3 ± 2.9	19.0 ± 2.5
Plasma clearance, ml/l/kg	0.137 ± 0.022	0.125 ± 0.014	0.129 ± 0.023	0.126 ± 0.013
Steady state distribusjons- volum, ml/kg	85.0 ± 19.8	82.2 ± 14.5	80.6 ± 7.8	78.9 ± 11.0

a Data fra ett humant subjekt utelukket, på grunn av uriktig dosering.

b C_{maks}-verdi for ett subjekt utelukket, ettersom den var omtrent 4-5 ganger høyere enn andre verdier i kohorten.

AUC_{0-uendelig} = areal under plasmakonsentrasjon-tid-kurven fra 0 til uendelig; C_{maks} = maksimal plasmakonsentrasjon; T_{1/2} terminal halveringstid.

Lignende farmakokinetikk ble rapportert i en ytterligere dobbeltblindet, randomisert, placebo-kontrollert studie hos menn i alderen 18-43 år, med mild astma (FEV₁ >64 % predikert og på β₂-agonister med eller uten inhalerte kortikosteroider ved 400-1000 µg/dag) som mottok en enkelt IV infusjon av mepolizumab 0,5 mg/kg (n = 4), 2,5 mg/kg (n = 4) eller 10 mg/kg (n = 4). En persistent og doseavhengig reduksjon i perifert eosinofiltall relativt til baselinje ble observert hos de fleste pasientene behandlet med mepolizumab (anslått maksimal reduksjon på ~85 %). Varigheten av eosinofil suppresjon økte med økende dose, hvor maksimal reduksjon av eosinofiltall fant sted omtrent 3-4 dager etter C_{maks}.

Farmakokinetikk for mepolizumab etter multipl dosering ble også evaluert hos pasienter med astma som del av en multisenter, dobbeltblindet, randomisert, placebo-kontrollert, parallell-gruppe studie. Tre IV infusjoner av mepolizumab 250 mg (n = 120) eller 750 mg (n = 116) eller placebo (n = 126) ble administrert ved intervaller på 1 måned til pasienter, i alderen 18-55 år, med persistent mild-til-moderat astma (FEV₁ 50-80 % predikert, behandlet med inhalert beklometasondipropionat ≤ 1000 µg/dag eller ekvivalent). Dose-proporsjonell og tidsuavhengig farmakokinetikk ble observert med gjentatt dosering i denne populasjonen. I tillegg reduserte begge mepolizumab-doser eosinofiler i blod med omtrent 80 % fra baselinje (p < 0,001 versus placebo). Denne reduksjonen var tydelig 1 uke etter den første infusjonen og ble opprettholdt i 12 uker etter den siste infusjonen (til uke 20). Indusert sputum ble undersøkt i en undergruppe på 37 pasienter. Dette viste at eosinofiltall i sputum også ble redusert med mepolizumab 250 mg og 750 mg, ved start 4 uker etter den første infusjonen og vedvarte til den siste oppfølgingsvisitten ved uke 20; reduksjonen fra baselinje til uke 12 var statistisk signifikant for mepolizumab 750 mg (p = 0,013). Hverken sirkulerende- eller sputum

eosinofil-nivåer var betydelig endret i placebogruppen. Den inngående reduksjon i antall eosinofiler i blodet ble interessant nok ikke ledsaget av en parallell reduksjon i eosinofiler i bronkial mukosa eller i benmarg: mens reduksjonen i blod var omtrent 80 % fra baselinje, var reduksjonen i bronkial mukosa omtrent 50 % fra baselinje. Det er mulig at eosinofiler i luftveiene er mindre avhengig av IL-5, eller at deplesjon av eosinofiler i bronkial mukosa kan kreve en lengre behandlingsperiode.

Tidsuavhengig farmakokinetikk ble også observert i en dobbeltblindet, placebo-kontrollert, parallell-gruppe studie etter gjentatt SC administrering av mepolizumab. Menn og kvinner i alderen 19-50 år, med mild astma mottok tre SC-doser av mepolizumab 250 mg ($n = 8$) eller placebo ($n = 8$). De første to dosene ble gitt med 6 ukers mellomrom og den tredje dosen ble gitt 2 uker

Mepolizumab var kvantifiserbar i opptil 16 uker etter dosering hos flertallet av humane subjekter som mottok en enkelt iv dose. To subjekter hadde kvantifiserbare konsentrasjoner ved tid null som var lavere enn 1% av C_{maks} -verdiene observert hos disse subjektene. Disse kvantifiserbare pre-dose konsentrasjonene ble satt til null for beregning av $AUC_{(0-uendelig)}$.

Ett annet subjekt mottok en dose på omtrent 0,0877 mg/kg i stedet for 2,5 mg/kg. $AUC_{(0-uendelig)}$, C_{maks} og T_{maks} -data fra dette subjektet ble utelukket og CL og Vss-verdier for dette subjektet ble beregnet ved anvendelse av den nøyaktige dosen på 0,0877 mg/kg.

For den kompartmentale analysen, syntes en to-kompartiment modell å passe konsentrasjon-tid-profilene godt, med unntak av dosen på 0,05 mg/kg i hvilken antall datapunkter var begrenset på grunn av sparsom prøvetaking og ikke-kvantifiserbare konsentrasjoner. Goodness-of-fit ble bevist ved den generelt lave standardfeil (Prosent variasjonskoeffisient [CV %] <35 %). $AUC_{(0-uendelig)}$, CL og Vss-data frembrakt ved den kompartmentale analysen var også generelt i nær overensstemmelse med data fra den ikke-kompartmentale analysen. Det meste av arealet under plasmakonsentrasjon versus tid-kurven (generelt >90 %) ble assosiert med den terminale fasen. Verdien for halveringstiden for initiell og terminal fase var omtrent 2 og 20 dager, henholdsvis.

Eksempel 3 - Sammenligning av enkelt IV infusjon hos humane pasienter med mild astma

Etter administrering av 0,5 til 10 mg/kg doser ved en enkelt 30 minutters iv infusjon til menn med mild astma, fremviste mepolizumab dose-proporsjonal PK og en lang eliminasjonshalveringstid på omtrent 20 dager (Tabell 4). Plasma clearance og steady-state distribusjonsvolum var relativt konstant gjennom doseområdene studert (Tabell 4). Intersubjekt-variabiliteten i PK-parametre for mepolizumab var lav (CV % verdier på 20 % eller mindre).

Tabell 4 Gjennomsnittlige (SD) farmakokinetiske parametre for mepolizumab etter en enkelt tretti minutters infusjon av mepolizumab til menn med mild astma

Parameter	Doseområde (mg/kg)		
	0.5 mg/kg n=4	2.5 mg/kg n=4	10 mg/kg n=4
AUC _(0-uend.) (µg. dag/ml)	207 (34)	1327 (247)	4361 (168)
Cmaks (µg/ml)	12.1 (2.4)	79.0 (4.3)	278 (29)
CL (ml/t/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} (dager)	20.9 (4.0)	21.7 (2.8)	20.9 (2.6)

Eksempel 4 - Subkutane doser hos pasienter med mild astma

Tre sc doser på 250 mg ble administrert til pasienter med mild astma ved bruk av følgende regime: den første og den andre dosen er atskilt med seks uker og den andre og tredje dosen atskilt med to uker. Dataene indikerer at mepolizumab har en biotilgjengelighet på omtrent 50 % etter sc injeksjoner inn i laterale abdominalvegg sammenlignet med iv infusjon administrert til en annen gruppe pasienter. Som forventet, basert på det korte mellomrommet mellom de tre dosene (6 og 2 uker) i forhold til den lange terminale halveringstiden for mepolizumab (20 dager), var gjennomsnittlig AUC_(0-uendelig) og Cmaks omtrent 65 % og 80 %, henholdsvis, høyere etter den tredje dosen sammenlignet med etter den første dosen. Medikamentet ble absorbert langsomt med Tmaks-verdier i området på mellom omtrent 2 og 14 dager. Gjennomsnittlige PK-parametre for mepolizumab er oppsummert i Tabell 5.

Tabell 5 Gjennomsnittlige (SD) farmakokinetiske parametre for mepolizumab etter enkelt eller gjentatt subkutan administrering av 250 mg mepolizumab

Parameter (enheter)	Dose 1 (N=8)	Dose 3 (N=8)
AUC _(0-uend.) (µg.d/ml)	560 (197)	924 (189)
Cmaks (µg/ml)	17.7 (7.1)	32.2 (7.8)
Tmaks (dager) ¹	4.50 (3.00-7.02)	8.01 (2.02-13.96)
T _{1/2} (dager)	20.5 (5.3)	16.2 (2.1)

1. Data presentert som median (område).

Individuelle konsentrasjon-tid-profiler etter administrering av første dose ble tilpasset til en én-kompartiment modell med første ordens absorpsjon. De gjennomsnittlige parameter-verdiene ble anvendt til å simulere en konsentrasjon-tid-profil etter administrering av doseregimet anvendt i denne studien. De predikerte

gjennomsnittlige konsentrasjonene etter den tredje dosen faller innenfor området av observerte konsentrasjoner, hvilket antyder en tidsuavhengig farmakokinetikk.

Eksempel 5

Etter tre månedlige administreringer av enten 250 mg eller 750 mg iv infusjoner, var plasmakonsentrasjoner av mepolizumab generelt kvantifiserbare ved alle studievisitter. Basert på disse innledende data, økte gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner av mepolizumab ved hver visitt på en tilnærmelsesvis doseproporsjonal måte mellom dosene på 250 og 750 mg (Tabell 6). Middelverdiene av de reelle konsentrasjonene ved hver visitt var lik de predikerte multippel-dose konsentrasjonsdata som ble simulert ved anvendelse av en 2-kompartiment iv infusjonsmodell og farmakokinetiske parametre anslått fra tidligere enkeltdosedata (Tabell 6). Følgelig fremviser mepolizumab doseproporsjonal og tidsuavhengig farmakokinetikk.

Tabell 6 Gjennomsnittlige (SD) plasamkonsentrasjoner av mepolizumab (mikrogram/ml) ved dose og visitt

	Visitt 3 Etter infusjon	Visitt 4	Visitt 5	Visitt 6 Pre- dose	Visitt 8 Pre- dose	Visitt 8 Post- dose	Visitt 10	Visitt 11	Visitt 12
Dager	1	8 ± 2	15 ± 2	29 ± 2	57±7	57±7	85±7	113±7	141±7
Dose (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)
	Visitt 3 Etter infusjon	Visitt 4	Visitt 5	Visitt 6 Pre- dose	Visitt 8 Pre- dose	Visitt 8 Post- dose	Visitt 10	Visitt 11	Visitt 12
Dager	1	8 ± 2	15 ± 2	29 ± 2	57±7	57±7	85±7	113±7	141±7
Dose (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)

Bemerk: Antall dager for visittene 4 til 12 var dager relativt til den første dosen av mepolizumab.

Eksempel 6 - Humane pasienter med hypereosinofilt syndrom

Etter 9 månedlige administreringer (0 til 32 uker) av 750 mg iv infusjoner, var plasmakonsentrasjoner av mepolizumab kvantifiserbare ved alle studievisitter (fra post-dose Dag 1) for alle humane pasienter som hadde tatt blodprøver, med unntak av én visitt for én pasient. Basert på innledende data var de gjennomsnittlige verdiene for konsentrasjonene lik de i de tidligere eksemplene presentert ovenfor etter 750 mg

mepolizumab ved IV injeksjon over omtrent 30 minutter (Tabell 7). Middelverdien for de reelle konsentrasjonene ved hver visitt var lik de predikerte multipl-dose konsentrasjonsdata som ble simulert ved anvendelse av en 2-kompartiment modell for iv infusjon og farmakokinetiske parametre anslått fra tidligere enkeltdosedata (Tabell 7). Følgelig er farmakokinetikken til mepolizumab hos pasienter med HES lik de tidligere sett.

Tabell 7 Gjennomsnittlig (SD) plasmakonsentrasjon av mepolizumab ved uke

Uke (Dag område) ^{1,2}	N	Middelverdi (SD) [$\mu\text{g/ml}$]	CV%
Uke 0 (1 etter infusjon)	37	225 (74.7)	33
Uke 1 (6-10)	38	85.0 (23.8)	28
Uke 2 (13-17)	36	58.0 (17.7)	31
Uke 3 (19-24)	35	41.5 (16.9)	41
Uke 4 (25-37)	44	31.4 (13.7)	44
Uke 8 (54-65)	38	43.6 (20.1)	46
Uke 16 (110-134) Før infusjon	36	44.5 (24.9)	56
Uke 16 (110-134) Etter infusjon	37	263 (91.3)	35
Uke 24 (164-196)	32	57.6 (40.6)	71
Uke 32 (221-232)	30	48.3 (30.8)	64
Uke 36 (239-266)	29	53.7 (26.0)	49
Etter uke 36 (267-361)	4	31.4 (22.3)	71

1. Området for dager relativt til den første dosen av mepolizumab.

2. De to kvantifiserbare pre-dose-verdiene er ikke tatt med.

Eksempel 7 - Farmakokinetiske/Farmakodynamiske forhold

Etter administrering av 0,5 til 10 mg/kg iv mepolizumab, ble en persistent og doseavhengig reduksjon i perifert eosinofiltall i forhold til baselinje observert hos flertallet av pasienter som mottok mepolizumab. Varigheten av suppresjon i celletall økte med økende dose. Maksimal senking i celletall oppsto omtrent 3 til 4 dager etter at maksimale plasmakonsentrasjoner var oppnådd. Forholdet mellom % baselinje eosinofiltall og plasmakonsentrasjoner av mepolizumab var godt beskrevet ved anvendelse av en indirekte farmakologisk responsmodell med inhibering av syntese (produksjon) hastighetskonstanten. Den anslåtte maksimale reduksjonen i eosinofiltall etter administrering av mepolizumab var omtrent 85 % fra baselinje og konsentrasjonen av medikament som fører til halv maksimal effekt på eosinofiltall (IC_{50}) var omtrent 0,4 $\mu\text{g/ml}$.

Eksempel 8 - Humane pasienter med nesepolypper

Rationale: 90 % av nesepolypper er karakterisert ved fremtredende eosiofili. IL-5 er viktig i eosinofil differensiering og overlevelse og antagonisme derav er en potensiell ny behandlingsstrategi for pasienter med nesepolypper.

Metoder: 30 subjekter med alvorlig nasal polypose (grad 3-4) ble randomisert på dobbeltblindet måte til å motta enten 2 enkelt IV injeksjoner (med 28 dagers mellomrom) av 750 mg mepolizumab, et humanisert anti-interleukin-5 monoklonalt antistoff (n=20), eller placebo (n=10). Endringer i nesepolypp-skår og i komparative nesepolypp-skår ble vurdert i forhold til baselinje (uke 0) ved 1 og 2 måneder etter siste dose (uke 8 og 12). En 1 punkts reduksjon i disse endoskopiske vurderingene anses som klinisk signifikant.

Resultater: Ingen forskjeller i baselinjeverdier ble observert mellom mepolizumab og placebo. En signifikant reduksjon ble observert i nesepolypp-skår med mepolizumab versus placebo ved uke 8 (60 % versus 10 %, $p=0,011$) og uke 12 (65 % versus 20 %, $p=0,025$). 65 % av subjekter som mottok mepolizumab viste en "mye bedre" eller "bedre" forbedring av komparative nesepolypp-skår sammenlignet med 10 % som fikk placebo ved uke 8 og 70 % som mottok mepolizumab versus 20 % på placebo ved uke 12. Over 50 % av subjekter som mottok mepolizumab viste forbedring ved blindet vurdering av CT scan ved tre uavhengige observatører ved uke 8. Kravet om kirurgi ble også redusert i gruppen som fikk mepolizumab med 15 % subjekter som anmodet om kirurgi i gruppen som mottok mepolizumab versus 50 % i gruppen som fikk placebo ved uke 12. Individuell respons og størrelse av respons opprettholdes gjennom endepunktene analysert.

Konklusjon: To doser av mepolizumab 750 mg iv reduserer størrelsen og volumet av i minst 2 måneder etter første dose. IL-5-antagonisme er et potensielt nytt terapeutisk alternativ for subjekter med alvorlig polypose.

SEKVENSLISTE .TXT

<110> PATEL, Bela Rajiv
SMITH, Deborah
TOMPSON, Debra J.
ZIA-AMIRHOSSEINI, Parnian

<120> FREMGANGSMÅTER FOR ADMINISTRERING AV ANTI-IL-5 ANTISTOFFER

<130> PU62439A

<150> PCT/US2008/062015

<151> 2008-04-30

<150> US 60/914833

<151> 2007-04-30

<150> US 60/990715

<151> 2007-11-28

<160> 21

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 334

<212> DNA

<213> Murine

<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 tgcaaaactga 240
tgacacagcc atgtactact gtgccagaga tcccccttct tccttactac ggcttgacta 300
ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca
```

<210> 2

<211> 315

<212> DNA

<213> Murin

<400> 2

```
tcctccctga gtgtgtcagc aggagagaag gtcactatga gctgcaagtc cagtcagagt 60
ctgttaaaca gtggaaatca aaagaactac ttggcctggg accagcagaa accagggcag 120
cctcctaacc ttttgatcta cggggcatcc actaggggat ctgggggtccc tgatcgcttc 180
acaggcagtg gatctggaac cgatttcact ctttccatca gcagtgtgca ggctgaagac 240
ctggcagttt attactgtca gaatgttcat agttttccat tcacgttcgg ctgggggaca 300
gagttggaaa taaaa
```

<210> 3

<211> 334

<212> DNA

<213> Murin

<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 tgcaaaactga 240
tgacacagcc atgtactact gtgccagaga tcccccttct tccttactac ggcttgacta 300
ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca
```


SEKVENSLISTE .TXT

<210> 4
 <211> 315
 <212> DNA
 <213> Murin

<400> 4
 tcctccctga gtgtgtcagc aggagagaag gtcactatga gctgcaagtc cagtcagagt 60
 ctattaaaca gtggaaatca aaagaactac ttggcctggg accaacagaa accagggcag 120
 cctcctaaac ttttgatcta cggggcatcc actaggggaat ctgggggtccc tgatcgcttc 180
 acaggcagtg gatctggaac cgatttcact cttaccatca gcagtgtgca ggctgaagac 240
 ctggcagttt attactgtca gaatgatcat agttttccat tcacgttcgg ctcggggaca 300
 gagttggaaa taaaa 315

<210> 5
 <211> 334
 <212> DNA
 <213> Murin

<400> 5
 acctggcctg gtggcgccct cacagagcct gtccatcact tgcactgtct ctgggttttc 60
 attaacagc 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 334

<210> 6
 <211> 315
 <212> DNA
 <213> Murin

<400> 6
 tcctctctga gtgtgtcagc aggagagaag gtcactatga gctgcaagtc cagtcagagt 60
 ctgtttaaaca gtggaaatca aaaaaactac ttggcctggg accagcagaa accagggcag 120
 cctcctaaac ttttgatcta cggggcatcc actaggggaat ctgggggtccc tgatcgcttc 180
 acaggcagtg gatctggaac cgatttcact cttaccatca gcagtgtgca ggctgaagac 240
 ctggcagttt attactgtca gaatgatcat agttttccat tcacgttcgg ctcggggaca 300
 gagttggaaa taaaa 315

<210> 7
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Murin

<400> 7
 Ser Tyr Ser Val His
 1 5

<210> 8
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Murin

<400> 8
 Val Ile Trp Ala Ser Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Met Ser
 1 5 10 15

<210> 9
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Murin

SEKVENSLISTE .TXT

<400> 9
 Asp Pro Pro Ser Ser Leu Leu Arg Leu Asp Tyr
 1 5 10

<210> 10
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Murin

<400> 10
 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
 <213> Murin

<400> 11
 Gly Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 1 5

<210> 12
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Murin

<400> 12
 Gln Asn Val His Ser Phe Pro Phe Thr
 1 5

<210> 13
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Murin

<400> 13
 Gln Asn Asp His Ser Phe Pro Phe Thr
 1 5

<210> 14
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Murin

<400> 14
 Asp Pro Pro Phe Ser Leu Leu Arg Leu Asp Phe
 1 5 10

<210> 15
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Kunstig sekvens

SEKVENSLISTE .TXT

<220>

<223> Murin/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 80
 Lys Leu Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
 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

<210> 16

<211> 113

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Murin/Homo sapiens

<400> 16

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
 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

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 17

atggtgttgc agaccaggt cttcatttct ctgttgctct ggatctctgg tgcctacggg 60

<210> 18

<211> 357

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

SEKVENSLISTE .TXT

<220>

<223> Murin/Homo sapiens - humanisert

<400> 18

```

caggttaccc tgcgtgaatc cggtcgggca ctagttaaac cgacccagac cctgacgtta 60
acctgcaccg tctccggttt ctccctgacg agctatagtg tacactgggt ccgtcagccg 120
ccgggtaaaag gtctagaatg gctgggtgta atatgggcta gtggaggcac agattataat 180
tcggctctca tgtcccgctc gtcgatatcc aaagacacct cccgtaacca gggtgttctg 240
accatgacta acatggaccc ggttgacacc gctacctact actgcgctcg agatccccct 300
tcttccttac tacggcttga ctactggggg cgtggtaccc cagttaccgt gagtca 357

```

<210> 19

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Murin/Homo sapiens - humanisert

<400> 19

```

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 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 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

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Murin/Homo sapiens - humanisert

<400> 20

```

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

```

<210> 21

<211> 113

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Murin/Homo sapiens - humanisert

<400> 21

SEKVENSLISTE .TXT

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															

Patentkrav

1. Anti-IL-5-antistoff for anvendelse ved reduksjon av eosinofiler hos et menneske som lider av hypereosinofilt syndrom, hvori nevnte anti-IL-5-antistoff skal administreres til nevnte menneske i et preparat som omfatter nevnte minst ene anti-IL-5 antistoff, hvori nevnte anti-IL-5 antistoff omfatter en tung kjede omfattende SEQ ID NO: 19 og en lett kjede omfattende SEQ ID NO: 21 og tilveiebringer en gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon av nevnte anti-IL-5-antistoff på minst $1,03 \pm 0,21 \mu\text{g/ml}$ til $278 \pm 29 \mu\text{g/ml}$ og en areal under kurven_(0-uendelig)-verdi for nevnte anti-IL-5-antistoff er minst $15,5 \pm 2,7 \mu\text{gxdag/ml}$ til $4361 \pm 168 \mu\text{gxdag/ml}$.
2. Anti-IL-5-antistoff for anvendelse ifølge krav 1, hvori nevnte gjennomsnittlige maksimale plasmakonsentrasjon er i området på $12,1 \pm 2,4 \mu\text{g/ml}$ til $278 \pm 29 \mu\text{g/ml}$ og/eller hvori nevnte $\text{AUC}_{(0-uendelig)}$ er i området på $207 \pm 34 \mu\text{gxdag/ml}$ til $4361 \pm 168 \mu\text{gxdag/ml}$.
3. Anti-IL-5-antistoff for anvendelse ifølge krav 1 eller krav 2, hvori nevnte preparat omfattende minst ett anti-IL-5 antistoff skal administreres subkutan.
4. Anti-IL-5-antistoff for anvendelse ifølge krav 3, hvori nevnte preparat omfattende antistoffet skal administreres ved en dose på 250 mg.
5. Anti-IL-5-antistoff for anvendelse ifølge krav 4, hvori nevnte subkutane dose skal administreres én til tre ganger.
6. Anti-IL-5-antistoff for anvendelse ifølge krav 5, hvori den gjennomsnittlige plasmakonsentrasjonen av nevnte antistoff er $34,1 \pm 12,1 \mu\text{g/ml}$ til $38,2 \pm 9,1 \mu\text{g/ml}$ og/eller hvori $\text{AUC}_{(0-uendelig)}$ for nevnte antistoff er $1110 \pm 372 \mu\text{gxdag/ml}$ til $1196 \pm 254 \mu\text{gxdag/ml}$.
7. Anti-IL-5-antistoff for anvendelse ifølge krav 1, hvori nevnte preparat omfattende antistoffet skal administreres intramuskulært.
8. Anti-IL-5-antistoff for anvendelse ifølge krav 7, hvori nevnte preparat omfattende antistoffet blir administrert ved en dose på 250 mg.

9. Anti-IL-5-antistoff for anvendelse ifølge krav 8, hvori nevnte gjennomsnittlige plasmakonsentrasjonen av nevnte antistoff er $46,9 \pm 10,6 \mu\text{g/ml}$ og $\text{AUC}_{(0-\text{uendelig})}$ for nevnte antistoff er $1395 \pm 348 \mu\text{gxdag/ml}$.
10. Anti-IL-5-antistoff for anvendelse ifølge krav 1, hvori nevnte preparat omfattende antistoffet skal administreres intravenøst.
11. Anti-IL-5-antistoff for anvendelse ifølge krav 10, hvori nevnte preparat omfattende antistoffet skal administreres ved en dose på 250 mg eller ved en dose på 750 mg.
12. Anti-IL-5-antistoff for anvendelse ifølge krav 10 eller 11, hvori antistoffet blir administrert i løpet av en omtrent 30 minutters infusjon.
13. Anti-IL-5-antistoff for anvendelse ifølge krav 10, hvori nevnte gjennomsnittlige plasmakonsentrasjon av nevnte antistoff er $109 \pm 17,0 \mu\text{g/ml}$ og $\text{AUC}_{(0-\text{uendelig})}$ for nevnte antistoff er $1557 \pm 250 \mu\text{gxdag/ml}$.
14. Anti-IL-5-antistoff for anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 13, hvori nevnte antistoff har halveringstid i serum på $16,2 \pm 2,1$ dager til $21,7 \pm 2,8$ dager.
15. Anti-IL-5-antistoff for anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 14, hvori nevnte preparat omfattende antistoffet blir administrert sammen med et steroid.