

REIVINDICACIONES:

1. Una molécula que se une específicamente a linfopoyetina estromal
tímica humana (TSLP) seleccionada de cualquiera de los siguientes:

a) una molécula que comprende:

- 5 una región determinante de complementariedad 1 de cadena pesada
(HCDR1) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4;
una región determinante de complementariedad 2 de cadena pesada
(HCDR2) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2;
una región determinante de complementariedad 3 de cadena pesada
10 (HCDR3) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3;
una región determinante de complementariedad 1 de cadena ligera
(LCDR1) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11;
una región determinante de complementariedad 2 de cadena ligera
(LCDR2) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 12; y
15 una región determinante de complementariedad 3 de cadena ligera
(LCDR3) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13;

b) una molécula que comprende:

- una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID
20 NO: 5;
una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID
NO: 6;
una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID
NO: 3;
25 una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID
NO: 14;
una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID
NO: 15; y
una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID
30 NO: 16;

c) una molécula que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 17;

5

d) una molécula que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 25;

10

e) Una molécula que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 19;

15

f) Una molécula que comprende un paratopo que comprende al menos uno de los siguientes residuos: Thr28, Asp31, Tyr32, Trp33, Asp56, Glu101, Ile102, Tyr103, Tyr104, Tyr105 de una secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 22 o Gly28, Ser29, Lys30, Tyr31, Tyr48, Asp50, Asn51, Glu52, Asn65, y Trp92 de una secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 25;

20

g) Un fragmento de anticuerpo que se une a TSLP humana y comprende una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 4; una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 2; una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 3; una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 11; una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 12; y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 13;

25

y

y

30

h) Un fragmento de anticuerpo que se une a TSLP humana comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 5; una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 6;

una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 3;
una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 14;
una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 15;
y

5 una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 16.

2. Una molécula que se une específicamente a un epítipo en LA TSLP humana, en donde el epítipo comprende al menos uno de los siguientes residuos: Lys38, Ala41, Leu44, Ser45, Thr46, Ser48, Lys49, Ile52, Thr53, Ser56,
10 Gly57, Thr58, Lys59, Lys101, Gln145, y Arg149 de la SEC ID NO: 38.

3. La molécula de la reivindicación 2, en donde el epítipo que comprende al menos uno de los siguientes conjuntos de residuos de la SEQ ID NO: 38:

- 15 (a) Lys49 y Ile52,
(b) Gly57 y Lys59,
(c) Lys101,
(d) Gln145 y Arg149.

4. La molécula de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la
20 molécula es un anticuerpo monoclonal.

5. La molécula de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la molécula es un fragmento de anticuerpo seleccionado a partir de Fab', F(ab')₂, scFv, minicuerpo, o diacuerpo.

25 6. La molécula de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la molécula es un Fab.

7. La molécula de la reivindicación 6, en donde la molécula es un Fab
30 humano o humanizado.

8. La molécula de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la molécula es una inmunoglobulina humana.

9. La molécula de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la molécula se une a TSLP humana con una constante de disociación (K_D) de menos de 100 pM.

5 10. La molécula de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la molécula se une a TSLP humana con una constante de disociación (K_D) de menos de 10 pM.

10 11. Una composición farmacéutica que comprende la molécula de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en donde la molécula es de 5% a 95% aproximadamente, o 10% a 90% aproximadamente, o 15% a 85% aproximadamente, o 20% a 80% aproximadamente, o 25% a 75% aproximadamente, o 30% a 70% aproximadamente, o 40% a 60% aproximadamente, o 40 a 50% aproximadamente (peso/peso) de la composición farmacéutica.

20 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 11 en donde la composición comprende un agente formador de recubrimiento.

25 14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en donde el agente formador de recubrimiento es trileucina o leucina.

 15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en donde la trileucina o leucina es de aproximadamente 10 a 75% (peso/peso) de la composición.

30 16. La composición farmacéutica de la reivindicación 15, en donde la trileucina es de aproximadamente 10 a 30% (peso/peso) de la composición, o en donde la leucina es de aproximadamente 50-75% (peso/peso) de la composición.

17. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en donde la composición comprende al menos un excipiente formador de la matriz.

5 18. La composición farmacéutica de la reivindicación 17, en donde el al menos un excipiente formador de la matriz se selecciona de entre histidina, trehalosa, manitol, sacarosa, o citrato de sodio.

10 19. La composición farmacéutica de la reivindicación 18, en donde el al menos un excipiente formador de la matriz se selecciona de trehalosa o una mezcla de trehalosa y manitol.

15 20. La composición farmacéutica de la reivindicación 17, en donde el excipiente formador de la matriz es de aproximadamente 15 a 35% (peso/peso) de la composición.

21. La composición farmacéutica de la reivindicación 11 en donde la composición comprende un agente tampón.

20 22. La composición farmacéutica de la reivindicación 21, en donde el agente tampón se selecciona a partir de una histidina, glicina, acetato, o agente tampón de fosfato.

25 23. La composición farmacéutica de la reivindicación 21, en donde el agente tampón es de aproximadamente 5 a 13% de la composición.

24. La composición farmacéutica de la reivindicación 11 en donde la composición se formula como un formulación en polvo seco.

30 25. La composición farmacéutica de la reivindicación 24, en donde la composición se formula como un formulación en polvo seco apropiada para inhalación.

35 26. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en donde la composición comprende: partículas pulverizadas que comprenden un

recubrimiento y un núcleo, en donde el recubrimiento comprende trileucina o leucina y el núcleo comprende:

- i) la molécula, trehalosa, manitol, y un agente tampón; o
- ii) la molécula, trehalosa, agente tampón, y HCl.

5

27. La composición farmacéutica de la reivindicación 26, en donde el agente tampón se selecciona a partir de una histidina, glicina, acetato, o agente tampón de fosfato.

10

28. Una composición farmacéutica que comprende partículas pulverizadas que comprenden:

(i) un núcleo que comprende trehalosa, manitol, histidina, y una molécula de unión a TSLP, o un núcleo que comprende trehalosa, histidina, HCl, y una molécula de unión a TSLP, en donde la molécula de unión a TSLP es un fragmento Fab de anticuerpo que comprende:

15

a) una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 4

una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 2

20

una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 3

una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 11

25

una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 12; y

una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 13; o

30

b) una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 5

una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 6

una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la
SEC ID NO: 3

una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la
SEC ID NO: 14

5 una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la
SEC ID NO: 15; y

una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la
SEC ID NO: 16; y

ii) un recubrimiento que comprende trileucina o leucina.

10

29. La composición farmacéutica de la reivindicación 28 que comprende:

(a) molécula de unión a TSLP al 40% (peso/peso), trileucina al 25%
(peso/peso), peso combinado de trehalosa y manitol al 30% (peso/peso), e
histidina al 5% (peso/peso);

15 b) molécula de unión a TSLP al 50% (peso/peso), trileucina al 15%
(peso/peso) , HCl al 2.6% (peso/peso), histidina al 5.6% (peso/peso), y peso
combinado de trehalosa y y una base al 26.8% (peso/peso); o

c) molécula de unión a TSLP al 50% (peso/peso), trileucina al 15%
(peso/peso) , trehalosa al 19.4% (peso/peso), histidina al 13.04% (peso/peso), y
20 HCl al 2.56% (peso/peso).

30. Un kit que comprende la molécula de la reivindicación 1, o la
composición farmacéutica de la reivindicación 11, y un dispositivo para
administrar la molécula o composición farmacéutica a un sujeto.

25

31. El kit de la reivindicación 30, en el que el dispositivo libera la molécula
o composición farmacéutica en una forma de aerosol.

32. El kit de la reivindicación 30, en donde el dispositivo es un inhalador
30 de polvo seco.

33. Un método de tratamiento de una condición relacionada con TSLP en
un sujeto en necesidad del mismo, el método que comprende administrar al

sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la molécula de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 11-29.

5 34. La molécula de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 11-29 para su uso en el tratamiento de una condición relacionada con TSLP en un sujeto en necesidad del mismo.

10 35. El uso de la molécula de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 11-29 para el tratamiento de una condición relacionada con TSLP en un sujeto en necesidad del mismo.

15 36. El uso de la molécula de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una condición relacionada con TSLP en un sujeto en necesidad del mismo.

20 37. El método de la reivindicación 33, molécula de la reivindicación 34, o usos de la reivindicación 35 o 36, en donde la afección inflamatoria relacionada con TSLP se selecciona de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, rinosinusitis alérgica, conjuntivitis alérgica, esofagitis eosinofílica, y dermatitis atópica.

25 38. El método de la reivindicación 33, la molécula de la reivindicación 34, o usos de la reivindicación 35 o 36, en donde la afección inflamatoria relacionada con TSLP es asma.

30 39. El método de la reivindicación 33, la molécula de la reivindicación 34, o usos de la reivindicación 35 o 36, en donde la molécula se formula como una formulación de polvo seco adecuada para la inhalación.

40. El método de la reivindicación 33, la molécula de la reivindicación 34, o usos de la reivindicación 35 o 36, en donde la molécula se administra al sujeto por vía oral o por vía intranasal.

5 41. El método de la reivindicación 33, la molécula de la reivindicación 34, o usos de la reivindicación 35 o 36, en donde la molécula se administra al sujeto en una forma aerolizada.

10 42. El método de la reivindicación 33, la molécula de la reivindicación 34, o usos de la reivindicación 35 o 36, en donde la molécula se administra al sujeto por un inhalador de polvo seco.

43. El método de la reivindicación 33, la molécula de la reivindicación 34, o usos de la reivindicación 35 o 36, en donde el sujeto es un humano.

15 44. El método de la reivindicación 33, la molécula de la reivindicación 34, o usos de la reivindicación 35 o 36, que comprende además la administración de un segundo agente al sujeto.

20 45. El método, molécula, o el uso de la reivindicación 44, en donde el segundo agente se selecciona del grupo que consiste en corticosteroides, broncodilatadores, antihistamínicos, antileucotrienos e inhibidores de PDE-4.

25 46. Un ácido nucleico que codifica la molécula de cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

47. Un vector que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 46.

30 48. Una célula hospedera que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 46 o el vector de la reivindicación 47.

49. Un método de producción de la molécula de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, el método que comprende:

cultivar una célula huésped que expresa un ácido nucleico que codifica la molécula; y
recolectar la molécula del medio de cultivo.

5 50. Un método para preparar una formulación de polvo seco que comprende la molécula de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, el método que comprende:

 (a) proporcionar una solución acuosa que comprende la molécula de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, trileucina o leucina, un excipiente
10 formador de la matriz, y un agente tampón;

 (b) pulverizar la solución acuosa de la etapa (a) a una temperatura en un rango entre 120 °C y 200 °C (entrada) y un rango entre 55 °C y 75 °C (salida) para producir partículas de polvo seco; y

 (c) recolectar las partículas de polvo seco.

15

51. El método de la reivindicación 50, en el que el agente tampón se selecciona a partir de un agente tampón de histidina, glicina, acetato, o fosfato.

52. El método de la reivindicación 50, en donde el excipiente formador de
20 la matriz se selecciona de entre histidina, HCl de histidina, trehalosa, manitol, sacarosa, o citrato de sodio.

53. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en donde la relación de masa de excipiente a molécula es mayor de 0.5.