

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

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

a) una molécula que comprende:

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 (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

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 SEQ ID NO: 5;

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

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

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

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

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

c) una molécula que comprende:

una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1;

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

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

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

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

una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13.

2. La molécula de la Reivindicación 1 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región

variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17.

3. La molécula de la Reivindicación 1 que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 22 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 25.

4. La molécula de la Reivindicación 1 que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 19.

5. La molécula de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde la molécula es un anticuerpo monoclonal.

6. La molécula de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde la molécula es un fragmento de anticuerpo.

7. La molécula de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde la molécula es un fragmento de anticuerpo seleccionado a partir de Fab, Fab', F(ab')₂, scFv, minicuerpo, o diacuerpo.

8. La molécula de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde la molécula es un Fab.

9. La molécula de la Reivindicación 8, en donde la molécula es un Fab humano o humanizado.

10. La molécula de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde la molécula es una inmunoglobulina humana.

11. La molécula de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, en donde la molécula se une a TSLP humana con una constante de disociación (K_D) de menos de 100 pM.

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

13. Una composición farmacéutica que comprende la molécula de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
14. La composición farmacéutica de la Reivindicación 13, en donde la molécula es de 5% a 95%, o 10% a 90%, o 15% a 85%, o 20% a 80%, o 25% a 75%, o 30% a 70%, o 40% a 60%, o 40 a 50% (peso/peso) de la composición farmacéutica.
15. La composición farmacéutica de la Reivindicación 13, en donde la composición comprende un agente formador de recubrimiento.
16. La composición farmacéutica de la Reivindicación 15, en donde el agente formador de recubrimiento es trileucina o leucina.
17. La composición farmacéutica de la Reivindicación 16, en donde la trileucina o leucina es de 10 a 75% (peso/peso) de la composición.
18. La composición farmacéutica de la Reivindicación 17, en donde la trileucina es de 10 a 30% (peso/peso) de la composición, o en donde la leucina es de 50 a 75% (peso/peso) de la composición.
19. La composición farmacéutica de la Reivindicación 13, en donde la composición comprende al menos un excipiente formador de la matriz.
20. La composición farmacéutica de la Reivindicación 19, en donde el al menos un excipiente formador de la matriz se selecciona de entre histidina, trehalosa, manitol, sacarosa, o citrato de sodio.
21. La composición farmacéutica de la Reivindicación 20, en donde el al menos un excipiente formador de la matriz se selecciona de trehalosa o una mezcla de trehalosa y manitol.
22. La composición farmacéutica de la Reivindicación 19, en donde el excipiente formador de la matriz es de 15 a 35% (peso/peso) de la composición.
23. La composición farmacéutica de la Reivindicación 13, en donde la composición comprende un agente tampón.

24. La composición farmacéutica de la Reivindicación 23, en donde el agente tampón se selecciona a partir de una histidina, glicina, acetato, o agente tampón de fosfato.
25. La composición farmacéutica de la Reivindicación 23, en donde el agente tampón es de 5 a 13% de la composición.
26. La composición farmacéutica de la Reivindicación 13, en donde la composición se formula como un formulación en polvo seco.
27. La composición farmacéutica de la Reivindicación 26, en donde la composición se formula como un formulación en polvo seco apropiada para inhalación.
28. La composición farmacéutica de la Reivindicación 13, 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.
29. La composición farmacéutica de la Reivindicación 28, en donde el agente tampón se selecciona a partir de una histidina, glicina, acetato, o agente tampón de fosfato.
30. 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:
 - a) una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4;
 - una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2;
 - una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3;
 - una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11;
 - una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 12; y

- una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:
13; o
- b) una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:
5;
una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:
6;
una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:
3;
una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:
14;
una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:
15; y
una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:
16; o
- c) una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:
1;
una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:
2;
una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:
3;
una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:
11;
una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:
12; y
una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:
13; y
- ii) un recubrimiento que comprende trileucina o leucina.

31. La composición farmacéutica de la Reivindicación 30, 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);
- 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 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 HCl al 2.56% (peso/peso).

32. Un ácido nucleico que codifica la molécula de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, o un fragmento de la misma.

33. El ácido nucleico de la Reivindicación 32, que comprende:

- a) SEQ ID NO: 8;
- b) SEQ ID NO: 18;
- c) SEQ ID NO: 8 y SEQ ID NO: 18;
- d) SEQ ID NO: 10;
- e) SEQ ID NO: 20;
- f) SEQ ID NO: 10 y SEQ ID NO: 20;
- g) SEQ ID NO: 21;
- h) SEQ ID NO: 24;
- i) SEQ ID NO: 21 y SEQ ID NO: 24;
- j) SEQ ID NO: 23;
- k) SEQ ID NO: 26; o
- l) SEQ ID NO: 23 y SEQ ID NO: 26.

34. Un vector que comprende el ácido nucleico de cualquiera de las Reivindicaciones 32 a 33.

35. Una célula hospedera que comprende el ácido nucleico de cualquiera de las Reivindicaciones 32 a 33 o el vector de la Reivindicación 34.

36. Un método de producción de la molécula de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, 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.

37. Un método para preparar una formulación de polvo seco que comprende la molécula de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, el método que comprende:

(a) proporcionar una solución acuosa que comprende la molécula de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, trileucina o leucina, un excipiente 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.

38. El método de la Reivindicación 37, en el que el agente tampón se selecciona a partir de un agente tampón de histidina, glicina, acetato, o fosfato.

39. El método de la Reivindicación 37, en donde el excipiente formador de la matriz se selecciona de entre histidina, HCl de histidina, trehalosa, manitol, sacarosa, o citrato de sodio.

40. La composición farmacéutica de la Reivindicación 13, en donde la relación de |masa de excipiente:masa de la molécula es mayor de 0.5.
