



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105025925 A

(43) 申请公布日 2015. 11. 04

(21) 申请号 201480016050. 7

(22) 申请日 2014. 03. 14

(30) 优先权数据

61/799629 2013. 03. 15 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 09. 15

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/028078 2014. 03. 14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/143909 EN 2014. 09. 18

(71) 申请人 拜尔健康护理有限责任公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 马星航 牛健杰

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 赵苏林 石克虎

(51) Int. Cl.

A61K 39/395(2006. 01)

C07K 16/28(2006. 01)

权利要求书3页 说明书14页

序列表10页

(54) 发明名称

抗-催乳素受体抗体制剂

(57) 摘要

提供了广泛浓度范围,尤其是高浓度抗-催乳素受体抗体制剂,其实质上是等渗的且具有低粘度。

1. 抗 -PRLR 抗体制剂,其包含:

- a. 0mM 至 30mM 磷酸盐;
- b. 50ppm 至 200ppm 非离子型表面活性剂;
- c. 34mM 至 292mM 选自甘露醇、右旋糖、葡萄糖、海藻糖和蔗糖的糖;
- d. 0mM 至 50mM 精氨酸;
- e. 0mM 至 50mM 赖氨酸;
- f. 0mM 至 270mM 甘氨酸或丙氨酸;
- g. 0mM 至 10mM 甲硫氨酸;和
- h. 0.1mg/ml 至 150mg/ml 抗 -PRLR 抗体;

其中所述抗 -PRLR 抗体制剂具有范围从 pH 5.5 至 pH 6.5 的 pH。

2. 权利要求 1 的抗 -PRLR 抗体制剂,其中除了缓冲所述制剂的有机盐或无机盐以外,所述抗 -PRLR 制剂实质上不含无机盐。

3. 权利要求 1 的抗 -PRLR 抗体制剂,其中所述抗 -PRLR 制剂实质上不含选自以下的无机盐:氯化钠 (NaCl)、硫酸钠 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、硫氰酸钠 (NaSCN)、氯化镁 ( $\text{MgCl}$ )、硫酸镁 ( $\text{MgSO}_4$ )、硫氰酸铵 ( $\text{NH}_4\text{SCN}$ )、硫酸铵 ( $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ )、氯化铵 ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ )、氯化钙 ( $\text{CaCl}_2$ )、硫酸钙 ( $\text{CaSO}_4$ ) 和氯化锌 ( $\text{ZnCl}_2$ )。

4. 权利要求 1 的抗 -PRLR 抗体制剂,其中所述制剂在  $22^\circ\text{C}$  - $23^\circ\text{C}$  下具有范围为约 1mPa-S 至约 8mPa-S 的粘度。

5. 权利要求 1 的抗 -PRLR 抗体制剂,其中所述制剂具有范围为约 240mmol/kg 至约 380mmol/kg 的重量摩尔渗透压浓度。

6. 权利要求 1 中任一项的抗 -PRLR 抗体制剂,其中所述非离子型表面活性剂是选自聚山梨醇酯 20 和聚山梨醇酯 80 的聚山梨醇酯。

7. 权利要求 1 的抗 -PRLR 抗体制剂,其中所述糖为蔗糖或海藻糖。

8. 权利要求 1 的抗 -PRLR 抗体制剂,其包含约 10mM 至约 50mM 精氨酸。

9. 权利要求 1 的抗 -PRLR 抗体制剂,其包含约 5mM 至约 10mM 甲硫氨酸。

10. 权利要求 1 的抗 -PRLR 抗体制剂,其包含:

- a. 10mM 磷酸钠,
- b. 263mM 蔗糖,
- c. 80ppm 聚山梨醇酯 80,
- d. 20mM 精氨酸,
- e. 60mg/mL 抗 -PRLR 抗体;

其中所述抗 -PRLR 抗体制剂具有 6.5 的 pH。

11. 权利要求 1 的抗 -PRLR 抗体制剂,其包含:

- a. 10mM 磷酸钠,
- b. 263mM 蔗糖,
- c. 80ppm 聚山梨醇酯 80,
- d. 20mM 精氨酸,
- e. 60mg/mL 抗 -PRLR 抗体;

其中所述抗 -PRLR 抗体制剂具有 6.0 的 pH。

12. 权利要求 1 的抗 -PRLR 抗体制剂,其包含:

- a. 10mM 磷酸钠,
- b. 263mM 蔗糖,
- c. 80ppm 聚山梨醇酯 80,
- d. 60mg/mL 抗 -PRLR 抗体;

其中所述抗 -PRLR 抗体制剂具有 5.5 的 pH。

13. 权利要求 1 的抗 -PRLR 抗体制剂,其包含:

- a. 10mM 磷酸钠,
- b. 263mM 蔗糖,
- c. 80ppm 聚山梨醇酯 80,
- d. 10mM 精氨酸,
- e. 10mM 甲硫氨酸,
- f. 60mg/mL 抗 -PRLR 抗体;

其中所述抗 -PRLR 抗体制剂具有 6.0 的 pH。

14. 权利要求 1 的抗 -PRLR 抗体制剂,其包含:

- a. 10mM 磷酸钠,
- b. 263mM 蔗糖,
- c. 80ppm 聚山梨醇酯 80,
- d. 10mM 精氨酸,
- e. 5mM 甲硫氨酸,
- f. 60mg/mL 抗 -PRLR 抗体;

其中所述抗 -PRLR 抗体制剂具有 6.5 的 pH。

15. 权利要求 1 的抗 -PRLR 抗体制剂,其中所述抗 -PRLR 抗体是人 IgG2 单克隆抗体。

16. 权利要求 15 的抗 -PRLR 抗体制剂,其中所述人 IgG2 单克隆抗体包含 PCT 专利公开号 WO/2011/069799、WO/2011/069798、WO/2011/069797、WO/2011/069796、WO/2011/069795 和 WO/2011/069794 中的一者或多者中呈现的轻链序列和重链序列。

17. 权利要求 15 的抗 -PRLR 抗体制剂,其中所述人 IgG2 单克隆抗体包含 SEQ ID NO: 1 的轻链序列和 SEQ ID NO: 7 的重链序列。

18. 非激素治疗患者的子宫内膜异位症的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的抗 -PRLR 抗体制剂,所述抗 -PRLR 抗体制剂包含 pH 5.5 至 pH 6.5 的 pH 下的 0mM 至 30mM 磷酸盐、50ppm 至 200ppm 聚山梨醇酯 80 或聚山梨醇酯 20、34mM 至 292mM 蔗糖或海藻糖、0mM 至 50mM 精氨酸、0mM 至 50mM 赖氨酸、0mM 至 270mM 甘氨酸或丙氨酸、0mM 至 10mM 甲硫氨酸,和 0.1mg/ml 至 150mg/ml 蛋白或抗体,其中所述抗 -PRLR 抗体制剂实质上不含无机盐。

19. 权利要求 17 的方法,其中所述抗 -PRLR 抗体制剂静脉内、皮下或肌肉内施用。

20. 权利要求 18 的方法,其中所述抗 -PRLR 抗体是人 IgG2 单克隆抗体。

21. 权利要求 20 的方法,其中所述人 IgG2 单克隆抗体包含 PCT 专利公开号 WO/2011/069799、WO/2011/069798、WO/2011/069797、WO/2011/069796、WO/2011/069795 和 WO/2011/069794 中的一者或多者中呈现的轻链序列和重链序列。

22. 权利要求 20 的方法,其中所述人 IgG2 单克隆抗体包含 SEQ ID NO: 1 的轻链序列和 SEQ ID NO: 7 的重链序列。

## 抗 - 催乳素受体抗体制剂

### [0001] 相关申请的交叉引用

本申请于 2014 年 3 月 14 日作为 PCT 国际专利申请提交,且要求享有于 2013 年 3 月 15 日提交的美国临时专利申请号 61/799,629 的优先权,所述申请的完整公开内容明确通过引用并入本文。

### [0002] 序列表提交

本申请包括题为“SEQUENCE-LISTING17207-0007WOU1”的作为 txt 文件的电子格式的序列表,其于 2014 年 3 月 13 日生成,且具有 14.8 千字节 (KB) 的大小。txt 文件“SEQUENCE-LISTING17207-0007WOU1”的内容通过引用并入本文。

### [0003] 背景

本公开总体涉及广泛浓度范围的抗 - 催乳素受体抗体制剂,其实质上是等渗的且具有低粘度,包括可用于皮下和一般性注射施用的制剂。

[0004] 催乳素 (PRL) 是由 199 个氨基酸构成的多肽激素。PRL 属于生长激素 (GH),多肽激素的胎盘催乳素 (PL) 家族,且在脑下垂体的催乳素细胞 (lactotroph cells) 和几种脑下垂体外组织 (诸如淋巴细胞、乳腺上皮细胞、子宫肌层和前列腺) 中进行合成。两种不同的启动子调控脑下垂体和脑下垂体外 PRL 合成 (*BioEssays* 28:1051-1055 (2006))。

[0005] PRL 结合至 PRL 受体 (PRLR),PRLR 是一种属于 1 型细胞因子受体超家族的单跨膜受体 (*Endocrine Reviews* 19:225-268 (1998))。PRLR 以三种不同的同种型存在,这三种同种型是可通过其细胞质尾部的长度进行区分的短、长和中间形式。在配体结合之后,相继过程导致 PRLR 活化。PRL 经由其结合位点 1 与一个 PRLR 分子相互作用且然后经由其结合位点 2 吸引第二个受体分子,导致 PRLR 的活化二聚体。

[0006] PRLR 二聚体化导致 JAK/STAT (转录的 Janus 激酶 / 信号转导子和活化子) 途径的明显活化。在受体二聚体化之后,JAK (主要为 JAK2) 与受体结合,彼此转磷酸化并活化。此外,PRLR 也被磷酸化且可结合至含有 SH2- 结构域的蛋白,诸如 STAT。受体结合的 STAT 随后被磷酸化,从受体解离且转位至细胞核,它们在细胞核中刺激目标基因的转录。此外,已经描述了 PRLR 导致的 Ras-Raf-MAPK 途径活化和细胞质 src 激酶活化 (关于综述,*Endocrine Reviews* 19: 225-268 (1998))。

[0007] 已经研究在良性疾病子宫内膜异位症的背景下 PRLR- 介导的信号传导的作用。在一项研究中,分析了 PRLR 在月经期的中晚期增生期过程中子宫内膜异位症患者的异位子宫内膜样品和正位子宫内膜中的表达模式 (*Acta Obstet Gynecol Scand* 81:5-10, 2002)。表明 PRLR mRNA 存在于 79% 所分析子宫内膜异位症患者的正位子宫内膜中,而其不存在于 86% 子宫内膜异位症患者的子宫内膜异位病灶中。这些数据建议,在正常和子宫内膜异位组织之间可能的 PRLR 表达的差异调控。然而,从这些表达数据无法推论 PRLR 的抑制可代表一种合适的子宫内膜异位症治疗,特别是因为没有发现 PRLR 在子宫内膜异位症病灶中表达 (*Acta Obstet Gynecol Scand* 81:5-10 (2002))。

[0008] 正努力开发针对催乳素受体 (PRLR) 的抗体 (包括抗 -PRLR 单克隆抗体 (aPRLR mAb)) 来阻断 PRLR 功能。一种此类 aPRLR mAb 是 IgG2 抗 -PRLR mAb,其正被开发用于子宫

内膜异位症患者的非激素治疗。

[0009] 抗体可经由静脉内、肌肉内和 / 或皮下注射施用于患者。为了确保患者依从性,期望肌肉内和皮下注射剂型是等渗的且包括小注射体积(每个注射部位 <2ml)。为了降低注射体积且提供有效剂量,经常以广泛浓度范围(0.1-150mg/mL,包括 20mg/ml 至 150mg/ml 范围内的高浓度)来施用抗体。

[0010] 尽管液体和冻干剂型两者均用于目前市售的抗体药物产品,但冻干形式更经常用于具有高蛋白浓度的抗体药物产品。高浓度抗体剂型可呈现在制剂(尤其是液体制剂)开发中的许多挑战。对于抗体浓度接近其表观溶解度限值的制剂,可通过沉淀、胶凝和 / 或结晶而发生相分离。在高蛋白浓度,因为可溶性和不可溶性蛋白-蛋白聚集体形成,抗体的稳定性可变得有问题。高浓度抗体剂型经常是高粘度的,其呈现处理(诸如超滤和无菌过滤)和注射剂量溶液的困难。且在期望用于意欲用于肌肉内或皮下施用的制剂的高抗体浓度,需要呈比例的高浓度的稳定剂(诸如蔗糖和氯化钠)以实现长期蛋白稳定性。所得高张溶液经常因为组织损伤而引起注射疼痛。因此,对于高蛋白浓度制剂的稳定性与重量摩尔渗透压浓度,经常期望平衡稳定剂的量。

#### [0011] 概述

本公开提供具有宽广范围抗 -PRLR 抗体浓度的液体和冻干抗 -PRLR 抗体制剂,其实质上为等张且低粘度。除了用于缓冲该制剂的有机盐或无机盐(诸如磷酸盐)以外,该抗 -PRLR 抗体制剂实质上不含盐。

[0012] 本文呈现的抗 -PRLR 抗体制剂在约 pH 5.5 至约 pH 6.5 的 pH 含有约 0mM 至约 30mM 磷酸盐,诸如例如磷酸钠和 / 或磷酸钾;约 50ppm 至约 200ppm 非离子型表面活性剂,诸如例如聚山梨醇酯(吐温®)80 和 / 或聚山梨醇酯(吐温®)20;约 88mM 至约 292mM 的糖或糖醇,诸如例如甘露醇、右旋糖、葡萄糖、海藻糖和 / 或蔗糖;约 0mM 至约 50mM 精氨酸;约 0mM 至约 50mM 赖氨酸;约 0mM 至约 270mM 甘氨酸或丙氨酸;约 0mM 至约 10mM 甲硫氨酸;和约 0.1mg/ml 至约 150mg/ml 的抗 -PRLR 抗体,包括 aPRLR- 特异性 IgG2 单克隆抗体(mAb)。

[0013] 除了用于缓冲制剂的有机盐或无机盐(诸如磷酸盐)以外,每种本文公开的抗体制剂实质上不含盐,所述抗体制剂容许添加替代稳定剂来维持制剂的等渗(即范围为约 240mmol/kg 至约 380mmol/kg 的重量摩尔渗透压浓度),其由此促进更高程度的患者依从性。

[0014] 每种本文公开的抗体制剂在 22°C -23°C 下具有范围为约 1 至约 8mPa-s 的低粘度,其促进处理的简易度,诸如例如改善的超滤和无菌过滤,以及通过注射器针头在施用过程中的抗体制剂的注射。

[0015] 本文公开的制剂以液体形式或冻干形式在高蛋白浓度下稳定抗体,尤其是抗 -PRLR 抗体(包括抗 -PRLR IgG2 抗体)。

#### [0016] 各个实施方案的描述

如上所述,本公开提供抗 -PRLR 抗体制剂,其以液体形式或以冻干形式在期望的储存条件下稳定广泛范围浓度的抗 -PRLR 抗体。本文所述的所述制剂包括一种或多种药学可接受的赋形剂或稳定剂,且在适当 pH 下包含在缓冲介质中且实质上与生理液等渗。对于全身施用,注射是一种可能的施用途径,包括肌肉内、静脉内、腹膜内和皮下注射。

[0017] 因为他们的低粘度,本文公开的抗 -PRLR 抗体制剂可经由(例如)超滤和无菌过

滤进行方便处理且可经由注射（包括静脉内和皮下注射两者）而施用于患者。而且，因为本文公开的抗-PRLR 抗体制剂实质上是等渗的，所以其降低组织损伤或其他不利生理影响且由此实现有利的患者耐受性且增加的患者依从性。

[0018] 本文所述制剂的特征在于除了用于缓冲该制剂的有机盐或无机盐（诸如磷酸盐）以外，实质上不存在添加盐，其提供增加其他稳定剂（诸如蔗糖）浓度的灵活性，同时维持制剂的重量摩尔渗透压浓度以改善体内耐受性且因而增加患者依从性。而且，本文描述的制剂的低粘度容许方便处理（包括超滤和无菌过滤）以及通过针头注射药物产品溶液。

[0019] 为了解释本说明书的目的，将应用以下定义。在下文所列任一定义与任何其他文件（包括通过引用并入本文的任何文件）中的该词语的使用冲突的情况下，除非明确表明相反意义（例如原先使用该术语的文件中），否则，出于解释本说明书和其相关权利要求的目的，应当以下文所述定义为准。

[0020] 只要适当，以单数使用的术语也将包括复数，且反之亦然。除非另有指明或者使用“一个 / 种或多个 / 种”明显不当，否则使用“一个 / 种 (a)”在本文意指“一个 / 种或多个 / 种”。除非另有指明，否则使用“或”意指“和 / 或”。“包含 (comprise、comprises、comprising)”、“包括 (include、includes、including)”是可互换的且不欲为限制性的。术语“诸如 (such as)”、“例如 (for example)”和“例如 (e. g.)”也不欲为限制性的。例如，术语“包括”应当意指“包括，但不限于”。此外，当一个或多个实施方案的描述使用术语“包含”，本领域技术人员应理解在一些特定情况下，一个或多个实施方案可使用语言“基本上由... 组成”和 / 或“由... 组成”来替代描述。

[0021] 如本文所使用，术语“粘度”是指诸如在当通过注射器针头进行注射时施用于患者的过程中，液体制剂的流动阻力。粘度测量可通过锥板技术使用设定在定义温度（诸如本文所述的 22°C）的泊耳帖元件来完成。通常，将充分定义的剪切应力梯度施加至液体制剂且测量所得的剪切率。粘度是剪切应力与剪切率的比率。如本文所使用，粘度是以在 22°C 下的 mPa·S 的单位来表示，其中 1mPa·S=1cP。本文公开的高浓度、低粘度、实质上等渗制剂的通常特征为在 22°C -23°C 下具有范围为 1 至 8mPa·S 的粘度。

[0022] 如本文所使用，术语“重量摩尔渗透压浓度”是指溶质浓度的量度，定义为每 kg 溶液的溶质 mmol 数。期望水平的重量摩尔渗透压浓度可以通过添加一种或多种稳定剂（诸如糖或糖醇，包括甘露醇、右旋糖、葡萄糖、海藻糖和 / 或蔗糖）而实现。适用于提供重量摩尔渗透压浓度的额外稳定剂描述于参考文献中，诸如 the handbook of Pharmaceutical Excipients (Fourth Edition, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, Science & Practice Publishers) 或 Remingtons: The Science and Practice of Pharmacy (Nineteenth Edition, Mack Publishing Company)。

[0023] 如本文所使用，术语“约”是指所提供单位值的 +/- 10%。如本文所使用，术语“实质上”是指表现出全部或近似程度的目标特征或特性的合格条件。生物学领域的普通技术人员将理解，生物学或化学现象很少（如果有的话）会实现或避免绝对结果，因为有许多影响测试、生产和储存生物和化学组合物和材料的变量，且因为在测试、生产和储存生物和化学组合物和材料时使用的仪器与设备固有的误差。因此术语实质上在本文中用于取得许多生物学和化学现象中固有的潜在完整性不足。

[0024] 如本文所使用，术语“等渗”和“等张”与术语“实质上等渗”和“实质上等张”可互换

使用且是指特征在于具有与另一种溶液的渗透压相同或至少实质上相等的渗透压的制剂，其通过制剂中的总溶质（包括可通透性和不可通透性溶质两者）浓度与另一种溶液中的溶质总量相同或至少实质上相等的制剂而实现。因此，尽管本领域技术人员应理解，用于体内施用的“等渗”和“等张”制剂通常具有范围为约 270mmol/kg 至约 310mmol/kg 的重量摩尔渗透压浓度，但在本公开的高浓度、低粘度制剂背景下，术语“等渗”、“等张”、“实质上等渗”和“实质上等张”可互换用于指具有范围为约 240mmol/kg 至约 380mmol/kg，或约 270mmol/kg 至约 370mmol/kg，或约 300mmol/kg 至约 330mmol/kg 的重量摩尔渗透压浓度的制剂。

[0025] 本文公开的高浓度、低粘度、实质上等渗的抗 -PRLR 抗体制剂在约 pH 5.5 至约 pH 6.5 的 pH 下含有约 0mM 至约 30mM 磷酸盐，诸如例如磷酸钠和 / 或磷酸钾；约 50ppm 至约 200ppm 非离子型表面活性剂，诸如例如聚山梨醇酯（吐温®）80 和 / 或聚山梨醇酯（吐温®）20；约 34mM 至约 292mM 糖或糖醇，诸如例如甘露醇、右旋糖、葡萄糖、海藻糖和 / 或蔗糖；约 0mM 至约 50mM 精氨酸；约 0mM 至约 50mM 赖氨酸；约 0mM 至约 270mM 甘氨酸或丙氨酸；约 0mM 至约 10mM 甲硫氨酸；和约 2mg/ml 至约 150mg/ml 抗 -PRLR 抗体。本文公开的制剂表现出在 22°C -23°C 下范围为约 1 至约 8mPa-s 的粘度和范围为约 240 至约 380mmol/kg 的重量摩尔渗透压浓度。

[0026] 在这些制剂中，磷酸盐是缓冲剂，其可用于维持制剂 pH 在约 pH 5.5 至约 pH 6.5，或约 pH 5 至约 pH 6，诸如约 pH 5.5、约 pH 5、约 pH 5.5、约 pH 6 或约 pH 6.5。

[0027] 糖或糖醇，诸如甘露醇、右旋糖、葡萄糖、海藻糖和 / 或蔗糖，分别或组合在液体制剂中以及在冻干过程中用作抗 -PRLR 抗体的冷冻保护剂和稳定剂。

[0028] 非离子型表面活性剂诸如聚山梨醇酯类（包括聚山梨醇酯 20 和聚山梨醇酯 80）；泊洛沙姆（包括泊洛沙姆 184 和 188）；普朗尼克® 多元醇；和其他乙烯 / 聚丙烯嵌段聚合物在处理 and 储存过程中通过降低界面间相互作用且防止抗体吸附来稳定抗 -PRLR 抗体。

[0029] 精氨酸是蛋白增溶剂且也是降低抗体和其他蛋白聚集（诸如抗 -PRLR 抗体聚集）以及其他可能降解的稳定剂。甲硫氨酸是在处理和储存过程中防止抗体氧化的抗氧化剂。

[0030] 糖和无机盐通常用作蛋白稳定剂；然而，糖和无机盐两者均为有效的张力剂。如果制剂需要高浓度的一种或多种糖来稳定抗 -PRLR 抗体，则无机盐浓度应为零或保持非常低以维持制剂的重量摩尔渗透压浓度，使得施用后的注射疼痛降低。

[0031] 如本文所使用，术语“盐”是指无机盐，其包括氯化钠 (NaCl)、硫酸钠 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、硫氰酸钠 (NaSCN)、氯化镁 (MgCl)、硫酸镁 (MgSO<sub>4</sub>)、硫氰酸铵 (NH<sub>4</sub>SCN)、硫酸铵 ((NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、氯化铵 (NH<sub>4</sub>Cl)、氯化钙 (CaCl<sub>2</sub>)、硫酸钙 (CaSO<sub>4</sub>)、氯化锌 (ZnCl<sub>2</sub>) 等，或其组合。本文公开的抗 -PRLR 抗体制剂特征在于实质上不存在添加的盐，且因此在本文中指为无盐的抗体制剂。本领域技术人员将理解，在本文公开制剂中由 pH 调整而引入的无机盐的存在不会被视为添加的盐。由 pH 调整而引入的此类无机盐，如果存在于本公开的制剂中，应当不超过约 5mM 的浓度。

[0032] 如本文所使用，术语“表面活性剂”包括非离子型表面活性剂，包括，但不限于，聚山梨醇酯（诸如聚山梨醇酯 20 或 80）和泊洛沙姆（诸如泊洛沙姆 184 或 188）、普朗尼克® 多元醇，和其他乙烯 / 聚丙烯嵌段聚合物。有效提供稳定高浓度抗 -PRLR 抗体制剂的表面活性剂的量通常在 50ppm 至 200ppm 的范围内。使用非离子型表面活性剂容许制剂暴露于剪切和表面应力而不引起抗 -PRLR 抗体的变性，且在处理 and 储存过程中降低表面上的吸

附。本文公开的制剂包括,但不限于,具有一种或多种非离子型表面活性剂的制剂,所述非离子型表面活性剂包括,例如,一种或多种聚山梨醇酯,诸如聚山梨醇酯 20 或 80;一种或多种泊洛沙姆,诸如泊洛沙姆 184 或 188;普朗尼克®多元醇;和/或一种或多种乙烯/聚丙烯嵌段聚合物。本文例举具有聚山梨醇酯(诸如聚山梨醇酯 20(吐温® 20)或聚山梨醇酯 80(吐温® 80))的制剂。

[0033] 如本文所使用,术语“抗体”是指一种类型的蛋白,其通常已知为免疫球蛋白。抗体包括全长单克隆抗体(mAb),诸如 IgG2 单克隆抗体,其包括免疫球蛋白 Fc 区。术语抗体也包括双特异性抗体、双链抗体、单链分子和抗体片段(诸如 Fab、F(ab')<sub>2</sub>和 Fv)。

[0034] 如本文所使用,术语“抗-PRLR 抗体”是指具有针对人 PRLR 蛋白以及人 PRLR 蛋白的片段和变体的结合特异性的抗体。本文呈现的抗-PRLR 抗体可以是 IgG2 抗体且包括抗-PRLR IgG2 单克隆抗体,诸如嵌合、人源化和完全人抗-PRLR IgG2 单克隆抗体。适用于本文公开的制剂中的抗-PRLR 单克隆抗体(包括全长抗体和其抗原结合片段和变体)呈现于 PCT 专利公开号 WO/2011/069799、WO/2011/069798、WO/2011/069797、WO/2011/069796、WO/2011/069795 和 WO/2011/069794,其各自以其整体通过引用并入本文。

[0035] “单克隆抗体”的特征在于具有对于单一抗原决定簇的特异性。单克隆抗体可例如通过 Kohler 和 Milstein, *Nature* 256:495 (1975) 所述的杂交瘤方法或通过重组 DNA 方法诸如美国专利号 4,816,567 中所述的那些来制备。单克隆抗体也可从噬菌体展示文库使用技术诸如描述于 Clackson 等人, *Nature* 352:624-628 (1991) 和 Marks 等人, *J. Mol. Biol.* 222:581-597 (1991) 中的那些来分离。

[0036] 单克隆抗体包括“嵌合单克隆抗体”,其中重链和/或轻链的一部分包括衍生自一个物种的抗体序列,而抗体的剩余部分(包括 Fc 区)包括衍生自第二个物种的抗体序列,且第二个物种可以是人。参见例如美国专利号 4,816,567 和 Morrison 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:6851-6855 (1984)。

[0037] 单克隆抗体还包括“人源化单克隆抗体”,其中衍生自一个物种的抗体的重链和/或轻链序列的一个或多个互补决定区(CDR)取代衍生自第二个物种的抗体的重链和/或轻链序列的一个或多个 CDR,且所述第二个物种可以是人。“人源化”的方法通常应用于针对施用于人开发的单克隆抗体。参见例如 Riechmann 等人, *Nature* 332(6162):323-27 (1988) 和 Queen 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86(24):10029-33 (1989)。

[0038] 单克隆抗体还包括“完全人单克隆抗体”,其中整个重链和轻链序列衍生自人抗体序列。完全人单克隆抗体可以通过噬菌体展示技术生成且从已被遗传工程改造以表达人抗体组(repertoire)的小鼠分离出。参见例如 McCafferty 等人, *Nature* 348(6301):552-554 (1990), Marks 等人, *J. Mol. Biol.* 222(3):581-597 (1991), 和 Carmen 和 Jermutus, *Brief Funct. Genomic Proteomic* 1(2):189-203 (2002)。

[0039] 如本文所使用,术语抗-PRLR 抗体制剂的“药学有效量”是指在施用方案中提供治疗效果的制剂量。本文公开的高浓度抗-PRLR 抗体制剂通常包括范围为约 1mg/ml 至约 150mg/ml,或约 2mg/ml 至约 120mg/ml,或约 5mg/ml 至约 100mg/ml,或约 7.5mg/ml 至约 60mg/ml 的浓度的抗-PRLR 抗体。在一些方面内,这些制剂内的抗-PRLR 抗体浓度为约 7.5mg/ml,或约 20mg/ml,或约 60mg/ml。此类制剂通常以每个注射部位少于约 2ml,或约 1.5ml,或约 1ml,或约 0.5ml 的体积施用。

[0040] 在其他方面内,该抗-PRLR 抗体制剂在范围为约 pH 5.5 至约 pH 6.5(诸如 pH 6.5)的 pH 下含有约 10mM 磷酸钠、约 263mM 蔗糖、约 80ppm 聚山梨醇酯 80、约 20mM 精氨酸、约 60mg/mL 抗-PRLR 抗体。

[0041] 在其他方面内,该抗-PRLR 抗体制剂在范围为约 pH 5.5 至约 pH 6.5(诸如 pH 6.0)的 pH 下含有约 10mM 磷酸钠、约 263mM 蔗糖、约 80ppm 聚山梨醇酯 80、约 20mM 精氨酸、约 60mg/mL 抗-PRLR 抗体。

[0042] 在其他方面内,该抗-PRLR 抗体制剂在范围为约 pH 5 至约 pH 6.5(诸如 pH 5.5)的 pH 下含有约 10mM 磷酸钠、约 263mM 蔗糖、约 80ppm 聚山梨醇酯 80、约 60mg/mL 抗-PRLR 抗体。

[0043] 在其他方面内,该抗-PRLR 抗体制剂在范围为约 pH 5.5 至约 pH 6.5(诸如 pH 6.0)的 pH 下含有约 10mM 磷酸钠、约 263mM 蔗糖、约 80ppm 聚山梨醇酯 80、约 10 mM 精氨酸、约 1mM 甲硫氨酸、约 60mg/mL 抗-PRLR 抗体。

[0044] 在其他方面内,该抗-PRLR 抗体制剂在范围为约 pH 5.5 至约 pH 6.5(诸如 pH 6.5)的 pH 下含有约 10mM 磷酸钠、约 263mM 蔗糖、约 80ppm 聚山梨醇酯 80、约 10 mM 精氨酸、约 1mM 甲硫氨酸、约 60mg/mL 抗-PRLR 抗体。

[0045] 因此,本公开提供抗-PRLR mAb 制剂,包括抗-PRLR IgG2 mAb 制剂,其中该抗-PRLR mAb 在高蛋白浓度下是可溶性的。通常,本文公开的制剂中的抗-PRLR mAb 与目前可得的抗体制剂相比在约 1mg/ml 至约 150mg/ml 浓度下维持可溶且在等渗储存条件下维持稳定且表现出降低的粘度。

[0046] 具有包含 SEQ ID NO: 1 的氨基酸序列的轻链和包含 SEQ ID NO: 7 的氨基酸序列的重链的抗-PRLR 抗体是阻断催乳素受体 (PRLR) 的 IgG2 抗体。抗-PRLR 抗体可通过阻断 PRLR 防止子宫内膜异位症的发生或进展,由此克服子宫内膜途径上的缺陷。本文呈现的高浓度、无盐的抗-PRLR 抗体制剂可以经由静脉内注射或皮下注射或其他注射途径施用于患者。

[0047] 作为本公开的一部分,抗-PRLR 抗体的稳定性受到赋形剂影响。抗-PRLR 抗体的稳定性随着 NaCl 浓度降低而增加。此外,带正电氨基酸(诸如精氨酸和赖氨酸)可改善抗-PRLR 抗体的稳定性且 pH 大大地影响抗-PRLR 抗体聚集。抗体溶液的聚集随着 pH 增加而增加。稳定本文呈现的抗-PRLR 抗体的最佳 pH 范围为约 pH 5.5 至约 pH 6.5,约 pH 6,或约 pH 6.5。

[0048] 本文提供抗-PRLR 抗体制剂,其中所述抗-PRLR 抗体包括 IgG2 抗体,包括人 IgG2 单克隆抗-PRLR 抗体,其具有 PCT 专利公开号 WO/2011/069799、WO/2011/069798、WO/2011/069797、WO/2011/069796、WO/2011/069795 和 WO/2011/069794 中的一者或多者中呈现的轻链序列和重链序列。

[0049] 适用于本文所述的抗-PRLR 抗体制剂的抗体由表 1 中呈现的 Mat3-hIgG2 抗体例举,其获得自 BioInvent 噬菌体展示文库 (Lund, Sweden) 且随后种系化 (germlined) 且针对亲和力、活性、物种交叉反应性和可制造性进行序列最佳化。

[0050] Fab 部分包含  $\lambda$  轻链 (VL:DPL3 种系;CL:Mcg-/Kern-/Oz- 同种型) 和重链 VH DP47- 种系构架区。抗体被重新格式化为 IgG2m(n-) 重链异型的人 IgG2,其缺乏 C 端赖氨酸。一个潜在的去酰胺化位点存在于 CDR3,在轻链的氨基酸位置 98 处,且在该抗体中维持

不变。IgG2 的标准 N-糖基化位点存在于重链的 N294 处。

[0051] 表 1

示例性人抗 -PRLR IgG2 的重链和轻链序列

单克隆抗体 Mat3-hIgG2

序列标识符	抗体链的部分	氨基酸序列 (NH <sub>2</sub> -COOH)
SEQ ID NO: 1	轻链, 全长	QSVLTQFFSA SGTFGQRVTI SCTGSSSWIG AOYVYHWYGO LNGTAPKLLI YRINQRPSGV NDRPSGSKSG TEASLAISGL RSEDEADYYC AAWDDSLNGW LFGGSTEKLV LQQPKAAPSV TLFPFGSSEEL QANKATLVCL ISDFYPGAVT YAWKADSSPV KACVETTTFS KQSNKXAAE SYLSLTPEQW KSHRSYSCQV TRHGSTVEKY VAPTECS
SEQ ID NO: 2	轻链,	QSVLTQFFSA SGTFGQRVTI

	可变结构域,	SCTGSSSNIG AGYVVHWYQQ LPGTAPKLLI YRNNQRFSSV PDRFSGSKSG TQASLAISGI RSEDEADYYC AAKWDSLNGW LFGGGYKLVV LGQ
SEQ ID NO: 3	轻链, 可变结构域, CDR1	SCTGSSSNIG AGYVVH
SEQ ID NO: 4	轻链, 可变结构域, CDR2	RNNQRFSS
SEQ ID NO: 5	轻链, 可变结构域, CDR3	CAAWDDSLNG WL
SEQ ID NO: 6	轻链, 恒定结构域	FKAAPFVTLF PFSSPELQAN KATLVCLISD PYPGAVTVAN KADSSPVKAC VETTTPSKQS NNKYAASSYL SLTPEQWESH RSY9CQVTHE GSTVEKTVAP TECS
SEQ ID NO: 7	重链, 全长	EVQLLESGGG LVQFGGSLRL SCAASGFTFS SYMHWVRQA FGKLEWVSD IARLSSYINY ADSVKGRFTI SRDSEKNTLY LQWNSLRAED TAVYYCARGL DARMDYWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFFLA PCSESTSEST AALGCLVVDY PPEFVTVENN SGALTSGVHT PPAVLQSSGL YELSSVTVFP SSNFGTQTYT CNVDKAPST KVDATVERKC CVERCPCHAF PVAGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVICVY VDVSHEDPEV QFNWYVDQVE VHNKTEPRE EQFNSTFRVY SVLTVVHQDW LNSKRYECKY SNRGLPAPTE KTISKTRGQP RSEQVYTLFP SREEMTXNQV SLTCLVKGPF PSDIAVWES NGQPENNYET TFPNLDSDGS FFLYSKITVD KSRWQQSNVF SCSVNHEALH NHYTQKSLSL SPG
SEQ ID NO: 8	重链, 可变结构域	EVQLLESGGG LVQFGGSLRL SCAASGFTFS SYMHWVRQA FGKLEWVSD IARLSSYINY ADSVKGRFTI SRDSEKNTLY LQWNSLRAED TAVYYCARGL DARMDYWGQ GTLVTVSS
SEQ ID NO: 9	重链, 可变结构域 CDR1	FSEYWHW
SEQ ID NO: 10	重链, 可变结构域 CDR2	SDIARLSSYT NYADEVEGR
SEQ ID NO: 11	重链,	ARGLDARMD Y

SEQ ID NO: 12	可变结构域, CDR3	
	重链, 恒定结构域	ASTKQPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAYLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YICNVDHKPS NTKVIXTVER KCCVCEPFCF APPVAGPSVF LPPFKPKOTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDC VEVHNAKTKP REEQFNSTFR VYSVLTIVHQ DWLNGKEYKC KVENKGLFAP IEKTIKTKFG QFRFPQVYTL PPSRREMTKN QVSLTCLVKG FYPSLIAVEW RENCQPEMNY KTTFFMLDSD GSPFLYSKLT VDKSRWQQCN VPRCSVMNEA LSNHYTQKSL SLSPG

[0052] 因此,本公开提供抗-PRLR mAb制剂,包括抗-PRLR IgG2 mAb制剂,其中所述抗-PRLR mAb在高蛋白浓度下是可溶性的。通常,本文公开的制剂中的抗-PRLR mAb与目前可得的抗体制剂相比在约1mg/ml至约150mg/ml的浓度下维持可溶且在等渗储存条件下维持稳定且表现出降低的粘度。

[0053] 具有PCT专利公开号WO/2011/069799、WO/2011/069798、WO/2011/069797、WO/2011/069796、WO/2011/069795和WO/2011/069794中的一者或多者中呈现的轻链序列和重链序列的抗-PRLR抗体可以是IgG2抗体,其阻断催乳素受体活性。抗-PRLR抗体可通过阻断PRLR防止子宫内膜异位症的发生或进展,由此克服子宫内膜途径中的缺陷。本文呈现的广泛蛋白浓度范围(包括高浓度)的抗-PRLR抗体制剂可以经由静脉内注射、肌肉内注射或皮下注射施用于患者。

[0054] 本公开还提供非激素治疗患者的子宫内膜异位症的方法,其包括向患者施用治疗有效量的一种或多种本文所述的制剂。例如,提供非激素治疗患者的子宫内膜异位症的方法,其包括向患者施用治疗有效量的抗-催乳素受体抗体(aPRLR Ab)制剂,所述制剂包括aPRLR-特异性IgG2单克隆抗体(mAb)制剂,其在范围为约pH 5.5至约pH 6.5的pH下含有约0mM至约30mM磷酸盐;约50ppm至约200ppm聚山梨醇酯(吐温®)80和/或聚山梨醇酯(吐温®)20;约34mM至约292mM蔗糖;约0mM至约50mM精氨酸;约0mM至约50mM赖氨酸、约0mM至约133mM甘氨酸或丙氨酸、约0mM至约10mM甲硫氨酸,和约1mg/ml至约150mg/ml的抗-PRLR抗体。在这些方法的至少一个方面内,该抗-PRLR抗体制剂可以静脉内施用。在这些方法的其他方面内,该抗-PRLR抗体制剂可以皮下施用。在这些方法的其他方面内,该抗-PRLR抗体制剂可以肌肉内施用。

[0055] 根据这些非激素治疗患者的子宫内膜异位症的方法的某些方面,该抗-PRLR抗体是人抗-PRLR IgG2单克隆抗体,诸如例如含有PCT专利公开号WO/2011/069799、WO/2011/069798、WO/2011/069797、WO/2011/069796、WO/2011/069795和WO/2011/069794中的一者或多者中呈现的轻链序列和重链序列的人抗-PRLR IgG2单克隆抗体。

[0056] 本公开的方面将鉴于以下实施例进一步理解,所述实施例不应被视为以任何方式限制本教导的范围。

## 实施例

### [0057] 实施例 1

#### NaCl 浓度和 pH 对抗体溶液的浊度的影响

本实施例公开盐 (NaCl) 浓度和 pH 对含有抗 -PRLR 人单克隆抗体的溶液的浊度的影响, 所述单克隆抗体含有 PCT 专利公开号 WO/2011/069799、WO/2011/069798、WO/2011/069797、WO/2011/069796、WO/2011/069795 和 WO/2011/069794 中的一者或多者中呈现的轻链序列和重链序列。溶液的浊度是通过视觉观察来评价, 以快速评估盐浓度和 pH 对 aPRLR mAb 溶液的影响。在 5°C 和 25°C 下 2 个月之后, 在不存在盐的情况下于 pH 5.5-6.5 的制剂没有观察到沉淀。

[0058] 不受理论所束缚, 据信在具有高 NaCl 浓度的抗 -PRLR mAb 制剂的浊度或聚集方面稳定性降低由于抗 -PRLR mAb 精氨酸侧链上的正电荷的中和作用所导致。aPRLR mAb 在不同 pH 下的相行为与单价盐 (NaCl) 的影响解释了为什么实现稳定、可溶性、非盐和实质上等渗的 aPRLR mAb 制剂。

[0059] 在低于 PI 的 pH (诸如 pH 5.5-6.5) 下, 抗 -PRLR 抗体具有净正电荷。在此类抗 -PRLR 抗体表面上的正电荷的排斥可能防止个别分子之间的蛋白-蛋白结合, 且由此显著增加溶解度。假设盐的阴离子 (Cl<sup>-</sup>) 结合至抗 -PRLR 抗体表面上的精氨酸侧链上的胍基团以中和正电荷, 其增强蛋白-蛋白相互作用且因此引起低溶解度和溶液浊度。通过将 pH 切换至 5.5-6.5, 开发本文所述的非盐制剂以增加抗体溶解度和稳定性。在盐不存在的情况下, 其他稳定剂 (诸如蔗糖) 的浓度可以增加至 >150mM 和 <300mM, 而不损害重量摩尔渗透压浓度。

### [0060] 实施例 2

#### 抗 -PRLR 抗体制剂

实质上等渗高浓度抗 -PRLR Ab 制剂是在没有 NaCl 的情况下制备。这些制剂采用高蔗糖浓度以帮助稳定抗 -PRLR Ab。

[0061] 将冷冻的抗 -PRLR 抗体解冻且根据表 2 中呈现的制剂通过透析来重新配制。制备所述制剂且使用 0.22 μm 过滤器无菌过滤且无菌填充至玻璃管小瓶, 然后用橡胶塞子塞住。

[0062] 在 NaCl 不存在, 且在蔗糖或海藻糖 88mM 至 292mM 和聚山梨醇酯 80 (50-200ppm) 存在的情况下, 带正电氨基酸, 诸如精氨酸 (10-50mM) 可有效地抑制 aPRLR Ab 降解。

### [0063] 表 2

#### 抗 -PRLR 抗体制剂

60 mg/mL aPRLR Ab 10 mM 磷酸钠 263 mM 蔗糖 80 ppm 聚山梨醇酯80 20 mM 精氨酸 pH 6.5
60 mg/mL aPRLR Ab 10 mM 磷酸钠 263 mM 蔗糖 80 ppm 聚山梨醇酯80 20 mM 精氨酸 pH 6.0
60 mg/mL aPRLR Ab 10 mM 磷酸钠 263 mM 蔗糖 80 ppm 聚山梨醇酯80 pH 5.5
60 mg/mL aPRLR Ab 10 mM 磷酸钠 263 mM 蔗糖 80 ppm 聚山梨醇酯80 10 mM 精氨酸 1 mM 甲硫氨酸 pH 6.0
60 mg/mL aPRLR Ab 10 mM 磷酸钠 263 mM 蔗糖 80 ppm 聚山梨醇酯80 精氨酸 10 mM 甲硫氨酸 1 mM pH 6.5

[0064] 通过 HPLC-SEC 针对蛋白聚集和降解,通过 LC-MS 针对 aPRLR 结构变化(糖化和氧化)、通过比浊法针对浊度分析、通过粘度计针对粘度测量和通过重量摩尔渗透压浓度仪器针对重量摩尔渗透压浓度测量来分析代表性抗-PRLR mAb 制剂。蛋白聚集的 HPLC-SEC 分析结果呈现于表 3 中,浊度的比浊法分析结果呈现于表 4 中,aPRLR 结构变化的 LC-MS 分析结果呈现于表 5 中,且粘度和重量摩尔渗透压浓度的分析结果呈现于表 6 中。

[0065] 表 3A

聚集形成的 HPLC-SEC 平均速率 (%/天)

制剂组成		5°C	25°C
抗-PRLR	60 mg/mL	0.014 <sup>1</sup>	0.029 <sup>1</sup>
磷酸钠	10 mM		
蔗糖	263 mM		
聚山梨醇酯80	80 ppm		
pH	6.5		
精氨酸	20 mM		
抗-PRLR	60 mg/mL	0.012 <sup>1</sup>	0.023 <sup>1</sup>
磷酸钠	10 mM		
蔗糖	263 mM		
聚山梨醇酯80	80 ppm		
pH	6.0		
精氨酸	20 mM		
抗-PRLR	60 mg/mL	0.014 <sup>1</sup>	0.022 <sup>1</sup>
磷酸钠	10 mM		
蔗糖	263 mM		
聚山梨醇酯80	80 ppm		
pH	5.5		

<sup>1</sup>计算值基于在表 3A 中所示的 90 天和如表 3B 中所示的 12 个月。

[0066] 表 3B

聚集形成的 HPLC-SEC 平均速率 (%/天)

制剂组成		5°C	25°C
抗-PRLR	60 mg/mL	0.004 <sup>1</sup>	0.011 <sup>1</sup>
磷酸钠	10 mM		
蔗糖	263 mM		
聚山梨醇酯80	80 ppm		
pH	6.5		
精氨酸	20 mM		
抗-PRLR	60 mg/mL	0.004 <sup>1</sup>	0.008 <sup>1</sup>
磷酸钠	10 mM		
蔗糖	263 mM		
聚山梨醇酯80	80 ppm		
pH	6.0		
精氨酸	20 mM		
抗-PRLR	60 mg/mL	0.004 <sup>1</sup>	0.007 <sup>1</sup>
磷酸钠	10 mM		
蔗糖	263 mM		
聚山梨醇酯80	80 ppm		
pH	5.5		

[0067] 表 4

在室温下以 100rpm 震荡之后制剂的 LC-MS 结果

制剂组成		完整质量	LC和HC的质量
抗 -PRLR	60 mg/mL	与RS相当 <sup>1</sup>	与RS相当 <sup>1</sup>
磷酸钠	10 mM		
蔗糖	263 mM		
聚山梨醇酯80	80 ppm		
pH	6.5		
精氨酸	20 mM		
抗 -PRLR	60 mg/mL	与RS相当 <sup>1</sup>	与RS相当 <sup>1</sup>
磷酸钠	10 mM		
蔗糖	263 mM		
聚山梨醇酯80	80 ppm		
pH	6.0		
精氨酸	20 mM		
抗 -PRLR	60 mg/mL	与RS相当 <sup>1</sup>	与RS相当 <sup>1</sup>
磷酸钠	10 mM		
蔗糖	263 mM		
聚山梨醇酯80	80 ppm		
pH	5.5		

<sup>1</sup>制剂在室温下以 100rpm 震荡 21 天之后。

LC= 轻链 ;HC= 重链 ;RS= 参考标准品。

[0068] 表 5

在室温下以 100rpm 震荡之后的浊度变化的平均速率 (通过比浊法)

制剂组成		FNU/天
抗 -PRLR	60 mg/mL	0.029 <sup>1</sup>
磷酸钠	10 mM	
蔗糖	263 mM	
聚山梨醇酯80	80 ppm	
pH	6.5	
精氨酸	20 mM	
抗 -PRLR	60 mg/mL	0.018 <sup>1</sup>
磷酸钠	10 mM	
蔗糖	263 mM	
聚山梨醇酯80	80 ppm	
pH	6.0	
精氨酸	20 mM	
抗 -PRLR	60 mg/mL	0.003 <sup>1</sup>
磷酸钠	10 mM	
蔗糖	263 mM	
聚山梨醇酯80	80 ppm	
pH	5.5	

<sup>1</sup>制剂在室温下以 100rpm 震荡 21 天之后。

[0069] 表 6

抗 -PRLR Ab 制剂的粘度和重量摩尔渗透压浓度

制剂组成		在22-23℃的粘度 (mPa·S)	重量摩尔渗透压浓度 (mmol/kg)
抗 - PRLR	60 mg/mL	2.49	357
磷酸钠	10 mM		
蔗糖	263 mM		
聚山梨醇酯80	80 ppm		
pH	6.5		
精氨酸	20 mM	2.43	360
抗 - PRLR	60 mg/mL		
磷酸钠	10 mM		
蔗糖	263 mM		
聚山梨醇酯80	80 ppm		
pH	6.0	2.30	313
抗 - PRLR	60 mg/mL		
磷酸钠	10 mM		
蔗糖	263 mM		
聚山梨醇酯80	80 ppm		
pH	5.5	1.88	348
抗 - PRLR	60 mg/mL		
磷酸钠	10 mM		
蔗糖	263 mM		
聚山梨醇酯80	80 ppm		
pH	6.0	1.91	343
精氨酸	10 mM		
甲硫氨酸	1 mM		
抗 - PRLR	60 mg/mL		
磷酸钠	10 mM		
蔗糖	263 mM	1.91	343
聚山梨醇酯80	80 ppm		
pH	6.5		
精氨酸	10 mM		
甲硫氨酸	1 mM		

[0001]

## 序列表

<110> Bayer HealthCare LLC  
 Ma, Xinghang  
 Niu, Jianjie

<120> 抗-催乳素受体抗体制剂

<130> 17207.0007W0U1

<150> US 61/799,629  
 <151> 2013-03-15

<160> 12

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1  
 <211> 217  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 抗-PRLR IgG2单克隆抗体Mat3-hIgG2, 轻链, 全长

<400> 1

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln  
 1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly  
 20 25 30

Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu  
 35 40 45

Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe  
 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu  
 65 70 75 80

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser  
 85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly  
 100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu

[0002]

115	120	125
Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe 130	135	140
Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val 145	150	155
Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys 165	170	175
Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser 180	185	190
His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu 195	200	205
Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser 210	215	
<210> 2		
<211> 217		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 抗-PRLR IgG2, 单克隆抗体Mat3-hIgG2, 轻链, 可变结构域		
<400> 2		
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln 1	5	10
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly 20	25	30
Tyr Val Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu 35	40	45
Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe 50	55	60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu 65	70	75
		80

[0003]

Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser  
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly  
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu  
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe  
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val  
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys  
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser  
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu  
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser  
210 215

<210> 3

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗-PRLR IgG2, 单克隆抗体Mat3-hIgG2, 轻链, 可变结构域, CDR1

<400> 3

Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Val Val His  
1 5 10 15

<210> 4

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

[0004]

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗-PRLR IgG2, 单克隆抗体Mat3-hIgG2, 轻链, 可变结构域, CDR2

&lt;400&gt; 4

Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser  
1 5

&lt;210&gt; 5

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗-PRLR IgG2, 单克隆抗体Mat3-hIgG2, 轻链, 可变结构域, CDR3

&lt;400&gt; 5

Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Trp Leu  
1 5 10

&lt;210&gt; 6

&lt;211&gt; 104

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗-PRLR IgG2, 单克隆抗体Mat3-hIgG2, 轻链, 恒定结构域

&lt;400&gt; 6

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu  
1 5 10 15

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr  
20 25 30

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys  
35 40 45

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr  
50 55 60

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His  
65 70 75 80

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys  
85 90 95

[0005]

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser  
100

<210> 7

<211> 443

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗-PRLR IgG2, 单克隆抗体Mat3-hIgG2, 重链, 全长

<400> 7

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Asp Ile Ala Arg Leu Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro  
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly  
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn  
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

[0006]





<210> 9  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 抗-PRLR IgG2, 单克隆抗体Mat3-hIgG2, 重链, 可变结构域, CDR1

<400> 9

Phe Ser Ser Tyr Trp Met His Trp  
 1 5

<210> 10  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 抗-PRLR IgG2, 单克隆抗体Mat3-hIgG2, 重链, 可变结构域, CDR2

<400> 10

Ser Asp Ile Ala Arg Leu Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val  
 1 5 10 15

Lys Gly Arg

<210> 11  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 抗-PRLR IgG2, 单克隆抗体Mat3-hIgG2, 重链, 可变结构域, CDR3

<400> 11

Ala Arg Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr  
 1 5 10

<210> 12  
 <211> 325  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 抗-PRLR IgG2, 单克隆抗体Mat3-hIgG2, 重链, 恒定结构域

<400> 12

[0009]

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg  
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr  
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
 100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
 115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
 130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
 145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn  
 165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp  
 180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro  
 195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
 210 215 220

[0010]

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn  
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys  
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys  
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly  
325