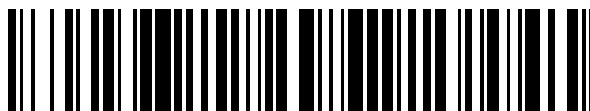


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 742 868**

51 Int. Cl.:

**A61K 39/395** (2006.01)

**C07K 16/28** (2006.01)

**A61P 5/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.08.2013 PCT/US2013/056976**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.03.2014 WO14036076**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2013 E 13760180 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019 EP 2890397**

54 Título: **Formulaciones de anticuerpos anti-receptor de prolactina**

30 Prioridad:

**31.08.2012 US 201261695949 P**  
**15.03.2013 US 201313842906**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.02.2020**

73 Titular/es:

**BAYER HEALTHCARE LLC (100.0%)**  
**100 Bayer Boulevard**  
**Whippany, NJ 07981-0915, US**

72 Inventor/es:

**MA, XINGHANG;**  
**XIANG, JUN y**  
**NIU, JIANJIE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 742 868 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Formulaciones de anticuerpos anti-receptor de prolactina

La presente solicitud se presenta el 28 de agosto de 2013, como una solicitud de patente internacional PCT, y reivindica la prioridad de la solicitud de patente provisional de EE. UU. N.º 61/695.949, presentada el 31 de agosto de 2012, y la solicitud de patente de EE. UU. N.º 13/842.906, presentada el 15 de marzo de 2013.

**Antecedentes**

La presente divulgación se refiere en general a un amplio intervalo de concentraciones de formulaciones de anticuerpos anti-receptor de prolactina que son sustancialmente isosmóticas y de baja viscosidad, incluyendo formulaciones que son útiles para la administración por inyección subcutánea y general.

10 La prolactina (PRL) es una hormona polipeptídica compuesta de 199 aminoácidos. La PRL pertenece a la familia de hormonas polipeptídicas de la hormona de crecimiento (GH), lactógeno placentario (PL) y se sintetiza en células lactotróficas de la hipófisis y en varios tejidos extrahipofisarios tales como los linfocitos, las células epiteliales mamarias, el miometrio y la próstata. Dos promotores diferentes regulan la síntesis de PRL hipofisaria y extrahipofisaria (*BioEssays*28:1051-1055 (2006)).

15 La PRL se une al receptor de PRL (PRLR), un receptor de transmembrana único que pertenece a la superfamilia de receptores de citoquinas de clase 1 (*Endocrine Reviews*19:225-268 (1998)). El PRLR existe en tres isoformas diferentes, la forma corta, la larga y la intermedia que pueden distinguirse por la longitud de las colas citoplasmáticas. Después de la unión del ligando, un proceso secuencial lleva al PRLR a la activación. La PRL interactúa a través de su sitio de unión 1 con una molécula de PRLR y luego atrae a través de su sitio de unión 2 a una segunda molécula de receptor que lleva a un dímero activo de PRLRs.

20 La dimerización del PRLR conduce a la activación predominante de la vía de JAK/STAT (Janus Quinasa/Transductores de señal y activadores de transcripción). Después de la dimerización del receptor, las JAKs (predominantemente JAK2) asociadas con el receptor, se transfosforilan y activan entre sí. Además el PRLR también se fosforila y puede unirse a proteínas que contienen el SH2-dominio como STAT. Los STATs unidos al receptor se fosforilan posteriormente, se disocian del receptor y se translocan al núcleo donde estimulan la transcripción de genes diana. Además, se ha descrito la activación de la vía de Ras-Raf-MAPK y la activación de la quinasa citoplasmática src por PRLRs (para una revisión, véase *Endocrine Reviews*19: 225-268 (1998)).

25 El papel de la señalización mediada por PRLR se ha investigado en el contexto de la benigna enfermedad endometriosis. En un estudio se analizó el patrón de expresión de PRLR en muestras endometriósicas y de endometrio eutópico de pacientes con endometriosis (*Acta Obstet Gynecol Scand* 81:5-10, 2002) durante la fase proliferativa media-final del ciclo menstrual. Se demostró que el ARNm de PRLR estaba presente en el endometrio eutópico en el 79 % de las pacientes con endometriosis examinadas, mientras que estaba ausente en las lesiones endometriósicas en el 86 % de las pacientes con endometriosis. Estos datos sugieren una posible regulación diferencial de la expresión de PRLR entre el tejido normal y el endometriósico. Sin embargo, a partir de estos datos de expresión no puede concluirse que la inhibición del PRLR podría representar una terapia adecuada para la endometriosis - especialmente porque no se encontró que el PRLR se exprese en las lesiones endometriósicas (*Acta Obstet Gynecol Scand* 81:5-10 (2002)).

30 Se están desarrollando anticuerpos que están dirigidos contra el receptor de prolactina (PRLR), incluyendo anticuerpos monoclonales anti-PRLR (AcMs aPRLR) en un esfuerzo por bloquear la función de PRLR. Uno de tales AcM aPRLR es un AcM IgG<sub>2</sub> anti-PRLR que se está desarrollando para el tratamiento no hormonal de pacientes con endometriosis.

35 Los anticuerpos pueden ser administrados a los pacientes a través de inyección intravenosa, intramuscular y/o subcutánea. Para garantizar el cumplimiento del paciente, es deseable que las formas farmacéuticas para inyección intramuscular y subcutánea sean isotónicas e incluyan volúmenes de inyección pequeños (<2 ml por sitio de inyección). Para reducir el volumen de inyección y proporcionar una dosis eficaz, los anticuerpos suelen administrarse con un amplio intervalo de concentración, desde 1 mg/ml a 150 mg/ml, incluyendo concentraciones elevadas dentro del intervalo de 20 mg/ml a 150 mg/ml.

40 Si bien las formas farmacéuticas líquidas y liofilizadas se usan para medicamentosa base de anticuerpos comercializados actualmente, las formas liofilizadas se usan con más frecuencia para medicamentos de proteínas y anticuerpos que tienen altas concentraciones de proteína. Una formulación de anticuerpos de alta concentración puede presentar numerosos desafíos en el desarrollo de la formulación, en especial para una formulación líquida. En formulaciones en las que la concentración de anticuerpo está cerca de su límite de solubilidad aparente, puede ocurrir la separación de fases a través de precipitación, gelificación y/o cristalización. A una concentración de proteína elevada, la estabilidad de un anticuerpo puede llegar a ser problemática debido a la formación de agregados solubles e insolubles de proteína-proteína. Las formulaciones de anticuerpo muy concentradas son con frecuencia muy viscosas, lo que presenta dificultades para el procesamiento, tales como la ultrafiltración y filtración estéril, y para la inyección de la solución de dosificación. Y a altas concentraciones de anticuerpo, que son

5 deseables para formulaciones destinadas a la administración intramuscular o subcutánea, se requieren concentraciones proporcionalmente altas de estabilizantes, tales como sacarosa y cloruro de sodio, para lograr la estabilidad de la proteína a largo plazo. Las soluciones hipertónicas resultantes a menudo causan dolor por la inyección debido a daños en los tejidos. Por lo tanto, suele ser deseable equilibrar la cantidad de estabilizantes para la estabilidad y la osmolalidad de la formulación de proteína de alta concentración.

### **Sumario**

10 El objeto de la invención está definido por las reivindicaciones adjuntas. La presente divulgación proporciona formulaciones de anticuerpos anti-PRLR líquidas y liofilizadas con un amplio intervalo de concentraciones de anticuerpos anti-PRLR, que son sustancialmente isotónicas y de baja viscosidad y que no contienen sustancialmente ninguna otra sal que no sea una sal orgánica o una sal inorgánica que se use para tamponar la formulación.

15 Las formulaciones de anticuerpos anti-PRLR presentadas en la presente memoria contiene desde aproximadamente 0 mM a aproximadamente 70 mM de histidina; desde aproximadamente 50 ppm a aproximadamente 300 ppm de un agente tensioactivo no iónico como, por ejemplo, polisorbato (Tween®) 80 y/o polisorbato (Tween®) 20; desde aproximadamente 34 mM a aproximadamente 292 mM de un azúcar o alcohol de azúcar como, por ejemplo, manitol, dextrosa, glucosa, trehalosa y/o sacarosa; desde aproximadamente 0 mM a aproximadamente 50 mM de arginina; desde aproximadamente 0 mM a aproximadamente 50 mM de lisina; desde aproximadamente 0 mM a aproximadamente 270 mM de glicina o alanina; desde aproximadamente 0 mM a aproximadamente 10 mM de metionina, y desde aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml de un anticuerpo anti-PRLR, incluyendo un anticuerpo monoclonal (AcM) aPRLR-específico IgG<sub>2</sub> a un pH desde aproximadamente pH 5,0 a aproximadamente pH 6,5.

20 Cada una de las formulaciones de anticuerpos descritas actualmente no contiene sustancialmente otra sal distinta que no sea una sal orgánica o una sal inorgánica que se use para tamponar la formulación. Esto permite la adición de estabilizantes alternativos para mantener la isoosmoticidad de la formulación (es decir, la osmolalidad varía desde aproximadamente 240 mmol/kg a aproximadamente 380 mmol/kg), lo que promueve de esta manera un mayor grado de cumplimiento del paciente.

25 Cada una de las formulaciones de anticuerpos descritas en la presente tiene una baja viscosidad que varía desde aproximadamente 1 a aproximadamente 8 mPa-S a 22 °C-23 °C, lo que promueve la facilidad de procesamiento, tal como, por ejemplo, la mejora de ultrafiltración y la filtración estéril, así como la inyección de la formulación del anticuerpo a través de una aguja de una jeringa durante la administración.

30 Las formulaciones descritas en la presente memoria estabilizan anticuerpos, en particular anticuerpos anti-PRLR, incluyendo anticuerpos anti-PRLR IgG<sub>2</sub>, a altas concentraciones de proteínas en forma líquida o en forma liofilizada.

### **Descripción de diversas realizaciones**

35 Como se describió anteriormente, la presente divulgación proporciona formulaciones de anticuerpos anti-PRLR que estabilizan el anticuerpo anti-PRLR en un amplio intervalo de concentraciones en forma líquida o en forma liofilizada en condiciones de almacenamiento previstas. Las formulaciones descritas en la presente memoria incluyen uno o más excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables, y están contenidas en medios tamponados a un pH adecuado y son sustancialmente isosmóticas con los líquidos fisiológicos. Para la administración sistémica, la inyección es una vía de administración posible, incluyendo inyección intramuscular, intravenosa, intraperitoneal y subcutánea.

40 Debido a su baja viscosidad, las formulaciones de anticuerpos anti-PRLR descritas actualmente pueden ser procesadas convenientemente a través de, por ejemplo, ultrafiltración y filtración estéril y pueden administrarse a un paciente a través de inyección, incluyendo inyección intravenosa y subcutánea. Por otra parte, debido a que son sustancialmente isotónicas, las formulaciones de anticuerpos anti-PRLR descritas actualmente reducen el daño del tejido u otros efectos fisiológicos adversos y de esta manera logran la tolerancia favorable del paciente y el aumento del cumplimiento del paciente.

45 Las formulaciones descritas en la presente memoria se caracterizan por la ausencia sustancial de sal añadida distinta de una sal orgánica o de una sal inorgánica que se usa para tamponar la formulación, lo que proporciona flexibilidad para aumentar las concentraciones de otros estabilizantes, tales como sacarosa, mientras se mantiene la osmolalidad de la formulación para mejorar la tolerabilidad *in vivo* y, en consecuencia, el aumento del cumplimiento del paciente. Por otra parte, la baja viscosidad de las formulaciones descritas actualmente permite el procesamiento conveniente, incluyendo la ultrafiltración y la filtración estéril, y la inyección de la solución del medicamento a través de la aguja.

50 A los efectos de la interpretación de esta memoria, se aplicarán las siguientes definiciones. En el caso de que cualquier definición establecida a continuación entre en conflicto con el uso de esa palabra en cualquier otro documento, incluyendo cualquier documento incorporado en la presente memoria por referencia, la definición establecida a continuación siempre controlará a los efectos de interpretar esta memoria y sus reivindicaciones asociadas a menos que se prevea claramente un significado contrario (por ejemplo, en el documento en el que se

usó originalmente el término).

Siempre que sea apropiado, los términos usados en singular también incluirán el plural y viceversa. El uso de “un” significa en la presente memoria “uno o más” a menos que se especifique lo contrario o cuando el uso de “uno o más” sea claramente inadecuado. El uso de “o” significa “y/o” a menos que se indique lo contrario. El uso de “comprenden”, “comprende”, “que comprende”, “incluyen”, “incluye” y “que incluye” es intercambiable y no pretende ser limitante. La expresión “tal como” tampoco está destinada a ser limitante. Por ejemplo, la expresión “que incluye” significará “que incluye, pero sin limitación”. Por otra parte, cuando en la descripción de una o más realizaciones se usa la expresión “que comprende”, los expertos en la técnica entenderán que, en algunos casos específicos, la realización o realizaciones pueden describirse alternativamente usando la expresión “que consiste esencialmente en” y/o “que consiste en”.

Como se usa en la presente memoria, el término “viscosidad” se refiere a la resistencia de una formulación líquida a fluir, tal como cuando se inyecta a través de una aguja de una jeringa durante la administración a un paciente. Las mediciones de viscosidad pueden hacerse mediante una técnica de cono y placa con un elemento Peltier fijado a una temperatura definida, tal como 22 °C-23 °C como se describe en la presente memoria. Comúnmente, se aplica un gradiente de tensión de cizalladura bien definido a la formulación líquida y se mide la tasa de cizalladura resultante. La viscosidad es la relación de la tensión de cizalladura a la tasa de cizalladura. Como se usa en la presente memoria, la viscosidad se expresa en unidades de mPa-S a 22 °C-23 °C en las que 1 mPa-S = 1 cP. Las formulaciones de alta concentración, baja viscosidad, sustancialmente isosmóticas descritas en la presente memoria se caracterizan generalmente por tener una viscosidad que varía desde 1 a 8 mPa-S a 22 °C-23 °C.

Como se usa en la presente memoria, el término “osmolalidad” se refiere a una medida de la concentración de soluto, que se define como el número de milimoles de soluto por kg de solución. Un nivel deseado de osmolalidad puede lograrse mediante la adición de uno o más estabilizantes tales como un azúcar o un alcohol de azúcar, incluyendo manitol, dextrosa, glucosa, trehalosa y/o sacarosa. Otros estabilizantes que son adecuados para proporcionar osmolalidad se describen en referencias tales como el Handbook of Pharmaceutical Excipients (Fourth Edition, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, Science & Practice Publishers) o Remingtons: The Science and Practice of Pharmacy (Nineteenth Edition, Mack Publishing Company).

Como se usa en la presente memoria, el término “aproximadamente” se refiere a +/- 10 % del valor unitario proporcionado. Como se usa en la presente memoria, el término “sustancialmente” se refiere a la condición cualitativa de exhibir un grado total o aproximado de una característica o propiedad de interés. Una persona de habilidad ordinaria en las técnicas biológicas entenderá que los fenómenos biológicos y químicos raramente, si es que alguna vez, alcanzan o evitan un resultado absoluto debido a las numerosas variables que afectan el ensayo, la producción y el almacenamiento de composiciones y materiales biológicos y químicos, y debido al error inherente en los instrumentos y equipos usados en el ensayo, la producción y el almacenamiento de composiciones y materiales biológicos y químicos. El término sustancialmente es por lo tanto usado en la presente memoria para captar la falta potencial de completitud inherente a muchos fenómenos biológicos y químicos.

Como se usa en la presente memoria, los términos “isosmótico” e “isotónico” se usan de manera intercambiable con las expresiones “sustancialmente isosmótico” y “sustancialmente isotónico” y se refieren a formulaciones que se caracterizan por tener una presión osmótica que es la misma o al menos sustancialmente equivalente a la presión osmótica de otra solución, que se logra mediante formulaciones en las que la concentración total de solutos, incluyendo los solutos permeables e impermeables, en la formulación es la misma que o al menos sustancialmente equivalente al número total de solutos en otra solución. Por lo tanto, aunque los expertos en la técnica apreciarán que las formulaciones “isosmóticas” e “isotónicas” que se usan para la administración *in vivo* generalmente tienen una osmolalidad que varía desde aproximadamente 270 mmol/kg a aproximadamente 310 mmol/kg, en el contexto de las formulaciones de alta concentración, baja viscosidad de la presente divulgación, los términos y expresiones “isosmótico”, “isotónico”, “sustancialmente isosmótico” y “sustancialmente isotónico” se usan de manera intercambiable para referirse a formulaciones que tienen una osmolalidad que varía desde aproximadamente 240 mmol/kg a aproximadamente 380 mmol/kg, o desde aproximadamente 270 mmol/kg a aproximadamente 370 mmol/kg, o desde aproximadamente 300 mmol/kg a aproximadamente 330 mmol/kg.

Las formulaciones de anticuerpos anti-PRLR de alta concentración, baja viscosidad, sustancialmente isosmóticas descritas actualmente contienen desde aproximadamente 0 mM a aproximadamente 70 mM de histidina, desde aproximadamente 50 ppm a aproximadamente 300 ppm de un agente tensioactivo no iónico tal como, por ejemplo, polisorbato (Tween®) 80 y/o polisorbato (Tween®) 20; desde aproximadamente 34 mM a aproximadamente 292 mM de un azúcar o alcohol de azúcar tal como, por ejemplo, manitol, dextrosa, glucosa, trehalosa y/o sacarosa; desde aproximadamente 0 mM a aproximadamente 50 mM de arginina; desde aproximadamente 0 mM a aproximadamente 50 mM de lisina; desde aproximadamente 0 mM a aproximadamente 270 mM de glicina o alanina; desde aproximadamente 0 mM a aproximadamente 10 mM de metionina, y desde aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml de un anticuerpo anti-PRLR a un pH desde aproximadamente pH 5,0 a aproximadamente pH 6,5. Las formulaciones descritas en la presente memoria presentan una viscosidad que varía desde aproximadamente 1 a aproximadamente 8 mPa-S a 22 °C-23 °C y una osmolalidad que varía desde aproximadamente 240 a aproximadamente 380 mmol/kg.

En estas formulaciones, la histidina es un agente tampón, que puede ser usado para mantener el pH de la formulación desde aproximadamente pH 5,0 a aproximadamente pH 6,5, o desde aproximadamente pH 5,5 a aproximadamente pH 6,0, tal como aproximadamente pH 5,0, aproximadamente pH 5,5, aproximadamente pH 6,0 o aproximadamente pH 6,5.

- 5 Los azúcares o alcoholes de azúcar, tales como manitol, dextrosa, glucosa, trehalosa y/o sacarosa, se usan por separado o en combinación, como crio-protectores y estabilizantes del anticuerpo anti-PRLR en formulaciones líquidas, así como durante la liofilización.

- 10 Los tensioactivos no iónicos tales como polisorbatos, incluyendo polisorbato 20 y polisorbato 80; polioxámeros, incluyendo poloxámero 184 y 188; polioles Pluronic®; y otros polímeros de bloque de etileno/polipropileno, estabilizan el anticuerpo anti-PRLR durante el procesamiento y almacenamiento mediante la reducción de la interacción interfacial y previenen la adsorción del anticuerpo.

La arginina es un solubilizante de proteína y también un estabilizante que reduce la agregación de anticuerpos y otras proteínas, tales como la agregación de anticuerpo anti-PRLR y otra degradación posible. La metionina es un antioxidante que previene la oxidación de anticuerpos durante el procesamiento y almacenamiento.

- 15 Los azúcares y sales inorgánicas se usan comúnmente como estabilizantes de proteína; sin embargo, los azúcares y las sales inorgánicas también son agentes de tonicidad eficaces. Si una formulación requiere una concentración elevada de uno o más azúcares para estabilizar un anticuerpo anti-PRLR, la concentración de sal inorgánica debe ser cero o mantenerse muy baja con el fin de mantener la osmolalidad de la formulación de tal manera de reducir el dolor de la inyección tras la administración.

- 20 Como se usa en la presente memoria, el término “sal” se refiere a sales inorgánicas, incluyendo, pero sin limitación, a cloruro de sodio (NaCl), sulfato de sodio (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), tiocianato de sodio (NaSCN), cloruro de magnesio (MgCl), sulfato de magnesio (MgSO<sub>4</sub>), tiocianato de amonio (NH<sub>4</sub>SCN), sulfato de amonio ((NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), cloruro de amonio (NH<sub>4</sub>Cl), cloruro de calcio (CaCl<sub>2</sub>), sulfato de calcio (CaSO<sub>4</sub>), cloruro de cinc (ZnCl<sub>2</sub>) y similares, o combinaciones de las mismas. Las formulaciones de anticuerpos anti-PRLR descritas en la presente memoria se caracterizan por una ausencia sustancial de sal añadida y son, por lo tanto, denominadas en la presente memoria como formulaciones de anticuerpos sin sal. Los expertos en la técnica entenderán que la presencia de sales inorgánicas dentro de las formulaciones descritas actualmente que se introducen por el ajuste del pH no se consideran que sean sales añadidas. Tales sales inorgánicas cuando se introducen por ajustes de pH, si están presentes en una formulación de acuerdo con la presente divulgación, no deben exceder de una concentración de aproximadamente 2 mM.

- 30 Como se usa en la presente memoria, el término “tensioactivo” incluye tensioactivos no iónicos incluyendo, sin limitación, polisorbatos, tales como polisorbato 20 u 80, y los polioxámeros, tales como poloxámero 184 o 188, polioles Pluronic®, y otros polímeros de bloque de etileno/polipropileno. Las cantidades de agentes tensioactivos eficaces para proporcionar formulaciones de anticuerpos anti-PRLR de alta concentración estables están por lo general en el intervalo de 50 ppm a 300 ppm. El uso de tensioactivos no iónicos permite que las formulaciones sean expuestas a tensiones de cizalladura y superficie sin causar la desnaturalización del anticuerpo anti-PRLR, y también reduce la adsorción sobre las superficies durante el procesamiento y almacenamiento. Las formulaciones descritas en la presente memoria incluyen, sin limitación, formulaciones que tienen uno o más agentes tensioactivos no iónicos, incluyendo, por ejemplo, uno o más polisorbatos, tales como polisorbato 20 o 80; uno o más polioxámeros, tales como poloxámero 184 o 188; polioles Pluronic®; y/o uno o más polímeros de bloque de etileno/polipropileno. En la presente memoria se ejemplifican formulaciones que tienen un polisorbato, tal como polisorbato 20 (Tween® 20) o polisorbato 80 (Tween® 80).

- 35 Como se usa en la presente memoria, el término “anticuerpo” se refiere a una clase de proteínas que se conocen generalmente como inmunoglobulinas. Los anticuerpos incluyen anticuerpos monoclonales (AcM) de longitud completa, tales como anticuerpos monoclonales IgG<sub>2</sub>, que incluyen regiones Fc de inmunoglobulina. El término anticuerpo también incluye anticuerpos biespecíficos, diacuerpos, moléculas de cadena única y fragmentos de anticuerpos tales como Fab, F (ab')<sub>2</sub> y Fv.

- 40 Como se usa en la presente memoria, la expresión “anticuerpo anti-PRLR” se refiere a un anticuerpo que tiene especificidad de unión contra la proteína PRLR humana, así como fragmentos y variantes de la proteína PRLR humana. Los anticuerpos anti-PRLR presentados en la presente memoria pueden ser anticuerpos IgG<sub>2</sub> e incluyen anticuerpos monoclonales anti-PRLR IgG<sub>2</sub>, tales como anticuerpos monoclonales anti-PRLR IgG<sub>2</sub> quiméricos, humanizados y totalmente humanos. Los anticuerpos monoclonales anti-PRLR, incluyendo anticuerpos de longitud completa y fragmentos de unión a antígeno y variantes de los mismos, que también son adecuados para su uso en las formulaciones descritas en la presente memoria se presentan en la Publicación de Patente PCT N.º WO/2011/069799, WO/2011/069798, WO/2011/069797, WO/2011/069796, WO/2011/069795 y WO/2011/069794.

- 55 Los “anticuerpos monoclonales” se caracterizan por tener especificidad para un único determinante antigénico. Los anticuerpos monoclonales pueden, por ejemplo, ser fabricados mediante el procedimiento de hibridoma descrito por Kohler y Milstein, *Nature* 256:495 (1975) o mediante procedimientos de ADN recombinante, tales como los descritos en la Patente de EE.UU. N.º 4.816.567. Los anticuerpos monoclonales también pueden aislarse a partir de

bibliotecas de presentación de fagos usando técnicas tales como las descritas en Clackson *et al.*, *Nature* 352:624-628 (1991) y Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.* 222:581-597 (1991).

5 Los anticuerpos monoclonales incluyen “anticuerpos monoclonales quiméricos” en los que una porción de una cadena pesada y/o ligera incluye secuencias de anticuerpos derivados de una especie, mientras que el resto del anticuerpo, incluyendo la región Fc, incluye secuencias de anticuerpos derivados de una segunda especie, y la segunda especie puede ser humana. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. N.º 4.816.567 y Morrison *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:6851-6855 (1984).

10 Los anticuerpos monoclonales también incluyen “anticuerpos monoclonales humanizados” en los que una o más regiones determinantes de complementariedad (CDR) de una secuencia de cadena pesada y/o ligera de anticuerpos derivados de una especie reemplazan una o más CDR de una secuencia de cadena pesada y/o ligera de anticuerpos derivados de una segunda especie, y la segunda especie puede ser humana. El procedimiento de “humanización” se aplica generalmente a anticuerpos monoclonales desarrollados para la administración a seres humanos. Véase, por ejemplo, Riechmann y col., *Nature* 332(6162):323-27 (1988) y Queen y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86(24):10029-33 (1989).

15 Los anticuerpos monoclonales también incluyen “anticuerpos monoclonales totalmente humanos”, en los que la totalidad de las secuencias de cadena pesada y ligera derivan de secuencias de anticuerpos humanos. Los anticuerpos monoclonales totalmente humanos pueden ser generados por tecnologías de presentación de fagos y pueden aislarse a partir de ratones que han sido manipulados genéticamente para expresar el repertorio de anticuerpos humanos. Véase, por ejemplo, McCafferty y col., *Nature* 348(6301):552-554 (1990), Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.* 222(3):581-597 (1991), y Carmen y Jermutus, *Brief Funct. Genomic Proteomic* 1(2):189-203 (2002).

20 Como se usa en la presente memoria, la expresión “cantidad farmacéuticamente eficaz” de una formulación de anticuerpos anti-PRLR se refiere a una cantidad de la formulación que proporciona un efecto terapéutico en un régimen de administración. Las formulaciones de anticuerpos anti-PRLR de alta concentración descritas en la presente memoria incluyen generalmente un anticuerpo anti-PRLR a una concentración que varía desde aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml, o desde aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 120 mg/ml, o desde aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, o desde aproximadamente 7,5 mg/ml a aproximadamente 60 mg/ml. Dentro de algunos aspectos la concentración del anticuerpo anti-PRLR en estas formulaciones es de aproximadamente 2 mg/ml, o aproximadamente 7,5 mg/ml, o aproximadamente 20 mg/ml, o aproximadamente 50 mg/ml, o aproximadamente 60 mg/ml. Tales formulaciones se administran generalmente en un volumen de menos de aproximadamente 2 ml, o aproximadamente 1,5 ml, o aproximadamente 1 ml, o aproximadamente 0,5 ml por sitio de inyección para inyección subcutánea.

25 Dentro de ciertos aspectos, la formulación de anticuerpos anti-PRLR contiene aproximadamente 30 mM de histidina, aproximadamente 100 ppm de polisorbato 80, aproximadamente 292 mM de sacarosa, aproximadamente 20 mg/ml de anticuerpo anti-PRLR a un pH que varía desde aproximadamente pH 5,0 a aproximadamente pH 6,5. Dentro de aspectos relacionados, la formulación de anticuerpos anti-PRLR también contiene desde aproximadamente 10 mM a aproximadamente 50 mM de arginina.

30 Dentro de otros aspectos, la formulación de anticuerpos anti-PRLR contiene aproximadamente 10 mM de histidina, aproximadamente 80 ppm de polisorbato 80, aproximadamente 234 mM de sacarosa, aproximadamente 60 mg/ml de anticuerpo anti-PRLR a un pH que varía desde aproximadamente pH 5,0 a aproximadamente pH 6,5. Dentro de aspectos relacionados, la formulación de anticuerpos anti-PRLR también contiene desde aproximadamente 30 mM a aproximadamente 50 mM de arginina.

35 Dentro de otros aspectos, la formulación de anticuerpos anti-PRLR contiene aproximadamente 10 mM de histidina, aproximadamente 75 ppm de polisorbato 80, aproximadamente 234 mM de sacarosa, aproximadamente 60 mg/ml de anticuerpo anti-PRLR a un pH que varía desde aproximadamente pH 5,0 a aproximadamente pH 6,5. Dentro de aspectos relacionados, la formulación de anticuerpos anti-PRLR también contiene desde aproximadamente 30 mM a aproximadamente 50 mM de arginina.

40 Dentro de otros aspectos, la formulación de anticuerpos anti-PRLR contiene aproximadamente 10 mM de histidina, aproximadamente 75 ppm de polisorbato 80, aproximadamente 88 mM de sacarosa, aproximadamente 133 mM de glicina, aproximadamente 60 mg/ml de anticuerpo anti-PRLR a un pH que varía desde aproximadamente pH 5,0 a aproximadamente pH 6,5. Dentro de aspectos relacionados, la formulación de anticuerpos anti-PRLR también contiene desde aproximadamente 10 mM a aproximadamente 50 mM de arginina.

45 Dentro de otros aspectos, la formulación de anticuerpos anti-PRLR contiene aproximadamente 10 mM de histidina, aproximadamente 75 ppm de polisorbato 20, aproximadamente 88 mM de sacarosa, aproximadamente 133 mM de glicina, aproximadamente 60 mg/ml de anticuerpo anti-PRLR a un pH que varía desde aproximadamente pH 5,0 a aproximadamente pH 6,5. Dentro de aspectos relacionados, la formulación de anticuerpos anti-PRLR también contiene desde aproximadamente 10 mM a aproximadamente 50 mM de arginina.

50 Dentro de otros aspectos, la formulación de anticuerpos anti-PRLR contiene aproximadamente 10 mM de histidina, aproximadamente 200 ppm de polisorbato 20, aproximadamente 88 mM de sacarosa, aproximadamente 133 mM de



Dentro de otros aspectos, la formulación de anticuerpos anti-PRLR contiene aproximadamente 10 mM de histidina, aproximadamente 234 mM de sacarosa, aproximadamente 80 ppm de polisorbato 80, aproximadamente 30 mM de arginina, aproximadamente 5 mM de metionina, aproximadamente 60 mg/ml de anticuerpo anti-PRLR a un pH que varía desde aproximadamente pH 5,0 a aproximadamente pH 6,5, tal como pH 5,5.

- 5 Dentro de otros aspectos, la formulación de anticuerpos anti-PRLR contiene aproximadamente 10 mM de histidina, aproximadamente 234 mM de sacarosa, aproximadamente 75 ppm de Tween 80, aproximadamente 30 mM de arginina, aproximadamente 10 mM de metionina, aproximadamente 60 mg/ml de anticuerpo anti-PRLR a un pH que varía desde aproximadamente pH 5,0 a aproximadamente pH 6,5, tal como pH 5,5.

- 10 Dentro de otros aspectos, la formulación de anticuerpos anti-PRLR contiene aproximadamente 10 mM de histidina, aproximadamente 263 mM de sacarosa, aproximadamente 80 ppm de polisorbato 80, aproximadamente 60 mg/ml de anticuerpo anti-PRLR a un pH que varía desde aproximadamente pH 5,0 a aproximadamente pH 6,5, tal como pH 6,0.

- 15 De este modo, la presente divulgación proporciona formulaciones de AcM anti-PRLR, incluyendo formulaciones de AcM anti-PRLR IgG<sub>2</sub>, en las que el AcM anti-PRLR es soluble a concentraciones elevadas de proteínas. El AcM anti-PRLR en las formulaciones descritas en la presente memoria permanece soluble a concentraciones de entre aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml y se mantiene estable en condiciones de almacenamiento isosmóticas y exhibe viscosidad reducida en comparación con formulaciones de anticuerpos disponibles en la actualidad.

- 20 El anticuerpo anti-PRLR que tiene una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 y una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 es un anticuerpo IgG<sub>2</sub> que bloquea el receptor de prolactina (PRLR). Los anticuerpos anti-PRLR pueden prevenir el inicio o la progresión de endometriosis mediante el bloqueo de PRLR, superando así las deficiencias en las vías endometriales. Las formulaciones de anticuerpos anti-PRLR sin sal, de alta concentración, presentadas en la presente memoria pueden administrarse a los pacientes a través de inyección intravenosa o inyección subcutánea u otras vías de inyección.

- 25 Como parte de la presente divulgación, la estabilidad de los anticuerpos anti-PRLR es afectada por excipientes. La estabilidad del anticuerpo anti-PRLR aumenta con la disminución de las concentraciones de NaCl en el intervalo de pH definido. Además, los aminoácidos con carga positiva, tales como arginina y lisina, pueden mejorar la estabilidad del anticuerpo anti-PRLR y que el pH afecte en gran medida la agregación del anticuerpo anti-PRLR. La agregación de las soluciones de anticuerpo aumenta con el incremento del pH. El pH óptimo para la estabilización de los anticuerpos anti-PRLR presentados en la presente memoria varía desde aproximadamente pH 5,0 a aproximadamente pH 6,5 o desde aproximadamente pH 5,5 a aproximadamente pH 6,0, tal como aproximadamente pH 5,0, aproximadamente pH 5,5, aproximadamente pH 6,0, o aproximadamente pH 6,5.

- 35 En la presente memoria se proporcionan formulaciones de anticuerpos anti-PRLR en las que los anticuerpos anti-PRLR incluyen anticuerpos IgG<sub>2</sub>, incluyendo anticuerpos anti-PRLR monoclonales IgG<sub>2</sub> humanos que tienen una secuencia de cadena ligera y una secuencia de cadena pesada presentadas en una o más de las Publicaciones de Patente PCT N.º WO/2011/069799, WO/2011/069798, WO/2011/069797, WO/2011/069796, WO/2011/069795 y WO/2011/069794.

- 40 Los anticuerpos que pueden emplearse adecuadamente en las formulaciones de anticuerpos anti-PRLR descritos en la presente memoria son ejemplificados por el anticuerpo MAT3-hIgG2 presentado en la Tabla 1, que se obtuvo a partir de la biblioteca de Presentación de Fagos BioInvent (Lund, Suecia) y posteriormente se preparó la línea germinal y se optimizó en sus secuencias con respecto a la afinidad, actividad, reactividad cruzada de especies y capacidad de fabricación.

- 45 La parte Fab comprende una cadena ligera lambda (VL: línea germinal DPL3; CL: isotipo Mcg/Kern/Oz) y una región estructural de línea germinal DP47 de la cadena pesada VH. El anticuerpo fue vuelto a formatear en una IgG<sub>2</sub> humana del alotipo de cadena pesada IgG2m (n-) que carece de lisina C-terminal. Un posible sitio de desamidación está presente en CDR3 en la posición de aminoácido 98 de la cadena ligera y fue dejado inalterado en este anticuerpo. El sitio de N-glicosilación estándar de IgG<sub>2</sub> está presente en N294 de la cadena pesada.



Tabla 1

| <i>Secuencias de cadena pesada y ligera de ejemplo de anticuerpo monoclonal humano IgG<sub>2</sub> anti-PRLR Mat3-hlgG<sub>2</sub></i> |                                       |  |
|--|---------------------------------------|--|
| Identificador de secuencia   | Porción de la cadena del anticuerpo   | Secuencia de aminoácidos (NH <sub>3</sub> -COOH)   |
| SEQ ID NO: 1   | Cadena ligera, longitud completa      | QSVLTQPPSA SGTGQQRVTI<br>SCTGSSSNIG AGYVVHWYQQ<br>LPGTAPKLLI YRNNQRPSGV<br>PDRFSGSKSG TSASLAISGL<br>RSEDEADYYC AAWDDSLNGW<br>LFGGGTKLTV LGQPKAAPSV<br>TLFPPSSEEL QANKATLVCL<br>ISDFYPGAFT VAWKADSSPV<br>KAGVETTPS KQSNKYAAS<br>SYLSLTPEQW KSHRSYSCQV<br>THEGSTVEKT VAPTECS   |
| SEQ ID NO: 2   | Cadena ligera, dominio variable       | QSVLTQPPSA SGTGQQRVTI<br>SCTGSSSNIG AGYVVHWYQQ<br>LPGTAPKLLI YRNNQRPSGV<br>PDRFSGSKSG TSASLAISGL<br>RSEDEADYYC AAWDDSLNGW<br>LFGGGTKLTV LGQ  |
| SEQ ID NO: 3   | Cadena ligera, dominio variable, CDR1 | SCTGSSSNIG AGYVVH  |
| SEQ ID NO: 4   | Cadena ligera, dominio variable, CDR2 | RNNQRPS  |
| SEQ ID NO: 5   | Cadena ligera, dominio variable, CDR3 | CAAWDDSLNG WL  |
| SEQ ID NO: 6   | Cadena ligera, dominio constante      | PKAAPSVTLF PPSSEELQAN<br>KATLVCLISD FYPGAVTVAV<br>KADSSPVKAG VETTPPSKQS<br>NNKYAASSYL SLTPEQWKSH<br>RSYSCQVTHE GSTVEKTVAP<br>TECS  |
| SEQ ID NO: 7   | Cadena pesada, longitud completa      | EVQLLESQGG LVQPGGSLRL<br>SCAASGFTFS SYWMHWVRQA<br>PGKLEWVSD IARLSSYTN<br>ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY<br>LQMNSLRAED TAVYYCARGL<br>DARRMDYWGQ GTLTVTVSSAS<br>TKGPSVFPLA PCSRSTSEST<br>AALGCLVKDY FPEPVTVSWN<br>SGALTSQVHT FPAVLQSSGL<br>YSLSSVVTVP SSNFGTQTYT<br>CNVDHKPSNT KVDKTVKRC<br>CVECPCPAP PVAGPSVFLF<br>PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV<br>VDVSHEDPEV QFNWYVDGVE<br>VHNAKTKPRE EQFNSTFRVV<br>SVLTVVHQDW LNGKEYKCKV<br>SNKGLPAPIE KTISKTKGQP |
| SEQ ID NO: 8   | Cadena pesada, dominio variable       | EVQLLESQGG LVQPGGSLRL<br>SCAASGFTFS SYWMHWVRQA<br>PGKLEWVSD IARLSSYTN<br>ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY<br>LQMNSLRAED TAVYYCARGL<br>DARRMDYWGQ GTLTVTVSS  |
| SEQ ID NO: 9   | Cadena pesada, dominio variable, CDR1 | FSSYWMHW   |
| SEQ ID NO: 10  | Cadena pesada, dominio variable, CDR2 | SDIARLSSYT NYADSVKGR   |

(continuación)

| <i>Secuencias de cadena pesada y ligera de ejemplo de anticuerpo monoclonal humano IgG<sub>2</sub> anti-PRLR Mat3-hlgG<sub>2</sub></i> |  |   |
|--|--|---|
| <b>Identificador de secuencia</b>  | <b>Porción de la cadena del anticuerpo</b> | <b>Secuencia de aminoácidos (NH<sub>3</sub>-COOH)</b>   |
| SEQ ID NO: 11  | Cadena pesada, dominio variable, CDR3      | ARGLDARRMD Y  |
| SEQ ID NO: 12  | Cadena pesada, dominio constante           | ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE<br>STAALGCLVK DYFPEPVTVS<br>WNSGALTSGV HTFPAVLQSS<br>GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT<br>YTCNVDPKPS NTKVDKTVR<br>KCCVECPPEP APPVAGPSVF<br>LFPPKPKDTL MISRTPEVTC<br>VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG<br>VEVHNAKTKP REEQFNSTFR<br>VVSVELTAVHQ DWLNGKEYKC<br>KVSINAKLPAP IEKTIKTKG<br>QPREPQVYTL PPSREEMTKN<br>QVSLTCLVKG FYPSTIAVEW<br>ESNGQPEENY KTTTPMLDSD<br>GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN<br>VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL<br>SLSPG |

Por lo tanto, la presente descripción proporciona formulaciones de AcM anti-PRLR, incluyendo formulaciones de AcM IgG<sub>2</sub> anti-PRLR, en las que el AcM anti-PRLR es soluble a concentraciones de proteína elevadas. Generalmente, el AcM anti-PRLR en las formulaciones descritas en la presente memoria permanece soluble a concentraciones de almacenamiento isosmóticas y exhibe viscosidad reducida en comparación con las formulaciones de anticuerpos disponibles en la actualidad.

El anticuerpo anti-PRLR que tiene una secuencia de cadena ligera y una secuencia de cadena pesada presentadas en una o más de las Publicaciones de Patente PCT N.º WO/2011/069799, WO/2011/069798, WO/2011/069797, WO/2011/069796, WO/2011/069795 y WO/2011/069794 puede ser un anticuerpo IgG<sub>2</sub> que bloquea una actividad del receptor de prolactina. Los anticuerpos anti-PRLR pueden prevenir el inicio o la progresión de endometriosis mediante el bloqueo de PRLR, superando de este modo las deficiencias en las vías endometriales. El amplio intervalo de concentración de proteínas, incluyendo formulaciones de anticuerpos anti-PRLR de alta concentración presentadas en la presente memoria puede ser administrado a los pacientes a través de inyección intramuscular, inyección intravenosa o inyección subcutánea.

La presente divulgación también proporciona procedimientos para el tratamiento no hormonal de endometriosis en un paciente, que comprenden la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de una o más formulaciones descritas en la presente memoria. Por ejemplo, se proporcionan procedimientos para el tratamiento no hormonal de endometriosis en un paciente, que comprenden la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación de anticuerpo anti-receptor de prolactina (Ac aPRLR) que incluye un anticuerpo monoclonal (AcM) IgG<sub>2</sub> aPRLR específico que contiene desde aproximadamente 0 mM a aproximadamente 70 mM de histidina, desde aproximadamente 50 ppm a aproximadamente 300 ppm de polisorbato (Tween®) 80 y/o polisorbato (Tween®) 20, desde aproximadamente 34 mM a aproximadamente 292 mM de sacarosa, desde aproximadamente 0 mM a aproximadamente 50 mM de arginina, desde aproximadamente 0 mM a aproximadamente 50 mM de lisina, desde aproximadamente 0 mM a aproximadamente 270 mM de glicina o alanina, desde aproximadamente 0 mM a aproximadamente 10 mM de metionina, y desde aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml de un anticuerpo anti-PRLR en un pH que varía desde aproximadamente pH 5,0 a aproximadamente pH 6,5. Dentro de al menos un aspecto de estos procedimientos, la formulación de anticuerpo anti-PRLR puede ser administrada por vía intravenosa. En otros aspectos de estos procedimientos, la formulación de anticuerpo anti-PRLR puede ser administrada por vía subcutánea. Dentro de otros aspectos de estos procedimientos, la formulación de anticuerpo anti-PRLR puede administrarse por vía intramuscular.

De acuerdo con ciertos aspectos de estos procedimientos para el tratamiento no hormonal de endometriosis en un paciente, el anticuerpo anti-PRLR es un anticuerpo monoclonal anti-PRLR IgG<sub>2</sub> humano tal como, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PRLR IgG<sub>2</sub> humano que contiene una secuencia de cadena ligera y una secuencia de cadena pesada presentadas en una o más de las Publicaciones de Patente PCT N.º WO/2011/069799, WO/2011/069798, WO/2011/069797, WO/2011/069796, WO/2011/069795 y WO/2011/069794.

Los aspectos de la presente divulgación pueden ser entendidos más en profundidad a la luz de los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse de ninguna manera como limitantes del alcance de las presentes enseñanzas.

**Ejemplos**

**Ejemplo 1**

5 Efecto de la concentración de NaCl y el pH sobre la turbidez de soluciones de anticuerpos

Este Ejemplo describe el efecto de la concentración de sal (NaCl) y el pH sobre la agregación de soluciones que contienen un anticuerpo monoclonal anti-PRLR humano que contiene una secuencia de cadena ligera y una secuencia de cadena pesada presentadas en una o más de las Publicaciones de Patente PCT N.º WO/2011/069799, WO/2011/069798, WO/2011/069797, WO/2011/069796, WO/2011/069795 y WO/2011/069794. La turbidez de las soluciones se valoró por observación visual para evaluar rápidamente los efectos de las concentraciones de sal y el pH sobre soluciones de AcMa PRLR. No se observa precipitación después de 2 meses a 5 °C y 25 °C con la formulación en ausencia de sal a pH 5,5-6,5.

Se recomiendan soluciones sin cloruro de sodio a pH 5,0 a 6,5 para las formulaciones de anticuerpos anti- PRLR actualmente descritas.

15 Sin desear quedar ligados por teoría alguna, se cree que la disminución de la estabilidad en términos de turbidez o agregación de las formulaciones de AcManti-PRLR con una concentración elevada de NaCl es el resultado de la neutralización de cargas positivas en las cadenas laterales de arginina del AcManti-PRLR. El comportamiento de fase del AcMa PRLR a diferentes pH con el impacto de la sal monovalente (NaCl) explica por qué se logran formulaciones de AcMa PRLR estables, solubles, sin sal y con isosmolalidad sustancial.

20 A un pH por debajo del pI, tal como pH 5-6,5, un anticuerpo anti-PRLR tiene una carga neta positiva. La repulsión de las cargas positivas sobre esta superficie del anticuerpo anti-PRLR probablemente impide la asociación proteína-proteína entre las moléculas individuales y, de este modo, aumenta de manera significativa la solubilidad. Se planteó la hipótesis de que el anión (Cl<sup>-</sup>) de la sal se une al grupo guanidinio de las cadenas laterales de arginina sobre la superficie de un anticuerpo anti-PRLR para neutralizar las cargas positivas, lo que mejora las interacciones proteína-proteína y, por lo tanto, causa menor solubilidad y turbidez de la solución. Al cambiar el pH a 5,0-6,5, se desarrollan las formulaciones sin sal que se describen en la presente memoria para lograr un aumento de la solubilidad y la estabilidad del anticuerpo. En ausencia de sal, la concentración de otros estabilizantes, tales como sacarosa, puede aumentarse a >150 mM y <300 mM sin comprometer la osmolalidad.

**Ejemplo 2**

30 Formulaciones de anticuerpos anti-PRLR

Se prepararon formulaciones de Ac anti-PRLR sustancialmente isosmóticas, de alta concentración, sin NaCl. Estas formulaciones emplean altas concentraciones de sacarosa para ayudar a estabilizar el Ac anti-PRLR.

35 El anticuerpo anti-PRLR congelado se descongela y formula de acuerdo con las formulaciones presentadas en la Tabla 2. Las formulaciones se preparan y se esterilizan por filtración con un filtro de 0,22 µm y se colocan en condiciones estériles en viales de tubo de vidrio y se tapan con tapones de goma.

En ausencia de NaCl, y en presencia de sacarosa o trehalosa 34 mM a 292 mM y polisorbato 80 (50-300 ppm), y a pH 5,0-6,5, los aminoácidos cargados positivamente, tales como arginina (10-50 mM), pueden inhibir eficazmente al Ac aPRLR de la agregación.

Tabla 2

| <i>Formulaciones de anticuerpos anti-PRLR</i> |  |  |
|---|--|--|
| <b>1 mg/ml de Ac aPRLR</b>                    |  |  |
| 1 mg/ml de Ac aPRLR                           |  |  |
| 10 mM de histidina                            |  |  |
| 205 mM de sacarosa                            |  |  |
| 75 ppm de polisorbato 80                      |  |  |
| 20 mM de arginina                             |  |  |
| 10 mM de metionina                            |  |  |
| pH 5,5  |  |  |

40

(continuación)

| <b>2 mg/ml de Ac aPRLR</b>  |  |  |
|---|--|--|
| 2 mg/ml de Ac aPRLR<br>10 mM de histidina<br>234 mM de sacarosa<br>75 ppm de polisorbato 80<br>30 mM de arginina<br>10 mM de metionina<br>pH 5,5  | 2 mg/ml de Ac aPRLR<br>10 mM de histidina<br>234 mM de sacarosa<br>75 ppm de polisorbato 80<br>30 mM de arginina<br>10 mM de metionina<br>pH 5,0                       |  |
| <b>7,5 mg/ml de Ac aPRLR</b>  |  |  |
| 7,5 mg/ml de Ac aPRLR<br>10 mM de histidina<br>234 mM de sacarosa<br>80 ppm de polisorbato 80<br>30 mM de arginina<br>5 mM de metionina<br>pH 5,5 |  |  |
| <b>20 mg/ml de Ac aPRLR</b>   |  |  |
| 20 mg/ml de Ac aPRLR<br>30 mM de histidina<br>292 mM de sacarosa<br>60 ppm de polisorbato 80<br>pH 5,0  | 20 mg/ml de Ac aPRLR<br>30 mM de histidina<br>292 mM de sacarosa<br>60 ppm de polisorbato 80<br>pH 5,5   | 20 mg/ml de Ac aPRLR<br>30 mM de histidina<br>10 % de sacarosa<br>60 ppm de polisorbato 80<br>pH 6,5   |
| 20 mg/ml de Ac aPRLR<br>30 mM de histidina<br>292 mM de sacarosa<br>60 ppm de polisorbato 80<br>50 mM de arginina<br>pH 6,0                       |  |  |
| <b>50 mg/ml de Ac aPRLR</b>   |  |  |
| 50 mg/ml de Ac aPRLR<br>10 mM de histidina<br>234 mM de sacarosa<br>75 ppm de polisorbato 80<br>50 mM de arginina<br>pH at 6                      | 50 mg/ml de Ac aPRLR<br>10 mM de histidina<br>234 mM de sacarosa<br>75 ppm de polisorbato 80<br>30 mM de arginina<br>pH 5,5  |  |
| <b>60 mg/ml de Ac aPRLR</b>   |  |  |
| 60 mg/ml de Ac aPRLR<br>10 mM de histidina<br>234 mM de sacarosa<br>75 ppm de polisorbato 80<br>pH 5,5  | 60 mg/ml de Ac aPRLR<br>10 mM de histidina<br>88 mM de sacarosa<br>200 ppm de polisorbato 20<br>30 mM de arginina<br>133 mM de glicina<br>pH at 5,5                    | 60 mg/ml de Ac aPRLR<br>10 mM de histidina<br>205 mM de sacarosa<br>75 ppm de polisorbato 80<br>20 mM de arginina<br>10 mM de metionina<br>pH 6,5  |
| 60 mg/ml de Ac aPRLR<br>10 mM de histidina<br>234 mM de sacarosa<br>75 ppm de polisorbato 80<br>30 mM de arginina<br>pH 5,5                       | 60 mg/ml de Ac aPRLR<br>10 mM de histidina<br>88 mM de sacarosa<br>75 ppm de polisorbato 80<br>10 mM de arginina<br>133 mM de glicina<br>pH 5,5                        | 60 mg/ml de Ac aPRLR<br>10 mM de histidina<br>205 mM de trehalosa<br>75 ppm de polisorbato 80<br>20 mM de arginina<br>10 mM de metionina<br>pH 5,5 |
| 60 mg/ml de Ac aPRLR<br>10 mM de histidina<br>234 mM de sacarosa<br>75 ppm de polisorbato 80<br>30 mM de arginina<br>pH 6,                        | 60 mg/ml de Ac aPRLR<br>10 mM de histidina<br>292 mM de sacarosa<br>75 ppm de polisorbato 80<br>10 mM de arginina<br>10 mM de metionina<br>133 mM de glicina<br>pH 5,5 | 60 mg/ml de Ac aPRLR<br>10 mM de histidina<br>205 mM de trehalosa<br>75 ppm de polisorbato 80<br>20 mM de arginina<br>10 mM de metionina<br>pH 5,5 |

(continuación)

| <b>60 mg/ml de Ac aPRLR</b>  |   |  |
|--|---|--|
| 60 mg/ml de Ac aPRLR<br>10 mM de histidina<br>88 mM de sacarosa<br>75 ppm de polisorbato 80<br>30 mM de arginina<br>133 mM de glicina<br>pH 5,5    | 60 mg/ml de Ac aPRLR<br>10 mM de histidina<br>388 mM de sacarosa<br>75 ppm de polisorbato 80<br>30 mM de lisina<br>133 mM de glicina<br>pH 5,5    | 60 mg/ml Ac aPRLR<br>10 mM de histidina<br>234 mM de sacarosa<br>80 ppm de polisorbato 80<br>30 mM de arginina<br>5 mM de metionina<br>pH 5,5  |
| 60 mg/ml de Ac aPRLR<br>10 mM de histidina<br>88 mM de sacarosa<br>75 ppm de polisorbato 20<br>30 mM de arginina<br>133 mM de glicina<br>pH 5,5    | 60 mg/ml de Ac aPRLR<br>10 mM de histidina<br>234 mM de sacarosa<br>75 ppm de polisorbato 80<br>30 mM de arginina<br>10 mM de metionina<br>pH 5,5 | 60 mg/ml Ac aPRLR<br>10 mM de histidina<br>234 mM de sacarosa<br>75 ppm de polisorbato 80<br>30 mM de arginina<br>10 mM de metionina<br>pH 5,5 |
| 60 mg/ml Ac aPRLR<br>70 mM de histidina<br>200 mM de sacarosa<br>80 ppm de polisorbato 80<br>pH 6,0  | 60 mg/ml Ac aPRLR<br>10 mM de histidina<br>263 mM de sacarosa<br>80 ppm de polisorbato 80<br>pH 6,0   | 60 mg/ml Ac aPRLR<br>70 mM de histidina<br>176 mM de sacarosa<br>75 ppm de polisorbato 80<br>30 mM de lisina<br>pH 6,0                         |
| <b>150 mg/ml de Ac aPRLR</b>   |   |  |
| 150 mg/ml de Ac aPRLR<br>10 mM de histidina<br>234 mM de sacarosa<br>75 ppm de polisorbato 80<br>30 mM de arginina<br>10 mM de metionina<br>pH 5,5 |   |  |

5 Se analizaron formulaciones representativas de AcManti-PRLR mediante HPLC-SEC para determinar la agregación y la degradación de las proteínas, LC-MS para determinar cambios estructurales en aPRLR (glucación y oxidación), viscosímetro para la medición de la viscosidad, y aparato de osmolalidad para la medición de la osmolalidad. Los resultados del análisis de HPLC-SEC para determinar la agregación de proteínas se presentan en la Tabla 3, los resultados del análisis por nefelometría de la turbidez se presentan en la Tabla 4, los resultados del análisis de LC-MS de cambios estructurales de aPRLR se presentan en la Tabla 5, y los resultados del análisis de viscosidad y osmolalidad se presentan en la Tabla 6.

Tabla 3

| <i>Tasa promedio de formación de agregación por HPLC-SEC (%/día)</i> |          |                    |                    |
|--|----------|--------------------|--------------------|
| <b>Composición de la formulación</b>                                 |          | <b>5 °C</b>        | <b>25 °C</b>       |
| Anti-PRLR  | 60 mg/ml | 0,000 <sup>1</sup> | 0,005 <sup>1</sup> |
| Histidina  | 10 mM    |                    |                    |
| Sacarosa   | 234 mM   |                    |                    |
| Polisorbato 80   | 75 ppm   |                    |                    |
| pH   | 5,5      |                    |                    |
| Arginina   | 30 mM    |                    |                    |
| Metionina  | 10 mM    |                    |                    |
| Anti-PRLR  | 60 mg/ml | 0,013 <sup>2</sup> | 0,022 <sup>2</sup> |
| Histidina  | 10 mM    |                    |                    |
| Sacarosa   | 263 mM   |                    |                    |
| Polisorbato 80   | 80 ppm   |                    |                    |
| pH   | 6,0      |                    |                    |
|  |          |                    |                    |
| <sup>1</sup> El cálculo se basó en el valor 100 días.                |          |                    |                    |
| <sup>2</sup> El cálculo se basó en el valor 90 días.                 |          |                    |                    |

Tabla 4

| <i>Resultados de las formulaciones por LC-MS después de agitar a 100 rpm a temperatura ambiente</i> |          |                              |                              |
|---|----------|------------------------------|------------------------------|
| Composición de la formulación   |          | Masa intacta                 | Masa de LC y HC              |
| Anti-PRLR   | 60 mg/ml | Comparable a RS <sup>1</sup> | Comparable a RS <sup>1</sup> |
| Histidina   | 10 mM    |                              |                              |
| Sacarosa  | 234 mM   |                              |                              |
| Polisorbato 80  | 75 ppm   |                              |                              |
| pH  | 5,5      |                              |                              |
| Arginina  | 30 mM    |                              |                              |
| Metionina   | 10 mM    |                              |                              |
| Anti-PRLR   | 60 mg/ml | Comparable a RS <sup>2</sup> | Comparable a RS <sup>2</sup> |
| Histidina   | 10 mM    |                              |                              |
| Sacarosa  | 263 mM   |                              |                              |
| Polisorbato 80  | 80 ppm   |                              |                              |
| pH  | 6,0      |                              |                              |
|   |          |                              |                              |

<sup>1</sup> Después de que la formulación fue agitada a 100 rpm a temperatura ambiente durante 14 días.  
<sup>2</sup> Después de que la formulación fue agitada a 100 rpm a temperatura ambiente durante 21 días. LC = Cadena ligera; HC = Cadena pesada; RS = Estándar de referencia.

Tabla 5

| <i>Tasa promedio de cambio de turbidez (por nefelometría) después de agitar a 100 rpm a temperatura ambiente</i> |          |                    |
|--|----------|--------------------|
| Composición de la formulación  |          | FNU/día            |
| Anti-PRLR  | 60 mg/ml | 0,643 <sup>1</sup> |
| Histidina  | 10 mM    |                    |
| Sacarosa   | 234 mM   |                    |
| Polisorbato 80   | 75 ppm   |                    |
| pH   | 5,5      |                    |
| Arginina   | 30 mM    |                    |
| Metionina  | 10 mM    |                    |
| Anti-PRLR  | 60 mg/ml | 0,013 <sup>2</sup> |
| Histidina  | 10 mM    |                    |
| Sacarosa   | 263 mM   |                    |
| Polisorbato 80   | 80 ppm   |                    |
| pH   | 6,0      |                    |
|  |          |                    |

<sup>1</sup> Después de que la formulación fue agitada a 100 rpm a temperatura ambiente durante 14 días.  
<sup>2</sup> Después de que la formulación fue agitada a 100 rpm a temperatura ambiente durante 21 días.

Tabla 6

| <i>Viscosidad y osmolalidad de formulaciones de Ac anti-PRLR</i> |          |                                      |                       |
|--|----------|--------------------------------------|-----------------------|
| Composición de la formulación                                    |          | Viscosidad (mPa-S) a 22,0 °C-23,0 °C | Osmolalidad (mmol/kg) |
| Anti-PRLR  | 60 mg/ml | 1,83                                 | 342                   |
| Histidina  | 10 mM    |                                      |                       |
| Sacarosa   | 234 mM   |                                      |                       |
| Polisorbato 80   | 80 ppm   |                                      |                       |
| pH   | 5,5      |                                      |                       |
| Arginina   | 30 mM    |                                      |                       |
| Metionina  | 5 mM     |                                      |                       |
| Anti-PRLR  | 60 mg/ml | 2,37                                 | 345                   |
| Histidina  | 10 mM    |                                      |                       |
| Sacarosa   | 234 mM   |                                      |                       |
| Polisorbato 80   | 75 ppm   |                                      |                       |
| pH   | 5,5      |                                      |                       |
| Arginina   | 30 mM    |                                      |                       |
| Metionina  | 10 mM    |                                      |                       |
| Anti-PRLR  | 60 mg/ml | 2,17                                 | 299                   |
| Histidina  | 10 mM    |                                      |                       |
| Sacarosa   | 263 mM   |                                      |                       |
| Polisorbato 80   | 80 ppm   |                                      |                       |
| pH   | 6,0      |                                      |                       |
|  |          |                                      |                       |

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Bayer HealthCare LLC Ma, Xinghang Xiang, Jun Niu, Jianjie  
 <120> FORMULACIONES DE ANTICUERPOS ANTI-RECEPTOR DE PROLACTINA  
 <130> 17207.0001WOU1  
 5 <140> A asignar  
 <141> 28-08-2013  
 <150> US 13/842.906  
 <151> 15-03-2013  
 10 <150> 61/695.949  
 <151> 31-08-2012  
 <160> 60  
 <170> PatentIn versión 3.5  
 <210> 1  
 <211> 217  
 15 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(217)  
 20 <223> AcM Anti-Prolactina -- Cadena ligera, Longitud completa  
 <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

ES 2 742 868 T3

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> 2  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

5

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(113)  
 <223> AcM Anti-Prolactina -- Cadena ligera, dominio variable

10

<400> 2  
 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



ES 2 742 868 T3

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**

5 <210> 3  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(16)  
 <223> AcM Anti-Prolactina -- Cadena ligera, dominio variable, CDR1

10 <400> 3  
 Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Val Val His  
 1 5 10 15

15 <210> 4  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(7)  
 <223> AcM Anti-Prolactina -- Cadena ligera, Dominio variable, CDR2

20 <400> 4  
 Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser  
 1 5

25 <210> 5  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(12)  
 <223> AcM Anti-Prolactina -- Cadena ligera, dominio variable, CDR3

30 <400> 5  
 Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Trp Leu  
 1 5 10

35 <210> 6  
 <211> 104  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(84)  
 <223> AcM Anti-Prolactina -- Cadena ligera, Dominio constante

40 <400> 6

ES 2 742 868 T3

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

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser  
 100

<210> 7  
 <211> 443  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

5

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(443)  
 <223> AcM Anti-Prolactina -- Cadena pesada, longitud completa

10

<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

ES 2 742 868 T3

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|
| 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 |  |  |  |
|     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |  |  |  |
| Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser | Leu | Ser | Ser | Val | Val | Thr | Val | Pro | Ser | Ser |  |  |  |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |  |  |  |
| Asn | Phe | Gly | Thr | Gln | Thr | Tyr | Thr | Cys | Asn | Val | Asp | His | Lys | Pro | Ser |  |  |  |
|     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |  |  |  |
| Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | Thr | Val | Glu | Arg | Lys | Cys | Cys | Val | Glu | Cys |  |  |  |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |  |  |  |
| Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Pro | Val | Ala | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe |  |  |  |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |  |  |  |
| Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val |  |  |  |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |  |  |  |
| Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Val | Ser | His | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Gln | Phe |  |  |  |
|     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |  |  |  |
| Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val | Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro |  |  |  |
|     |     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |  |  |  |

ES 2 742 868 T3

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
 290 295 300

Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
 305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr  
 325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg  
 340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
 355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
 370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
 385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln  
 405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
 420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 435 440

<210> 8  
 <211> 118  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

5

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(118)  
 <223> AcM Anti-Prolactina -- Cadena pesada, dominio variable

10

<400> 8

ES 2 742 868 T3

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  
 115

5 <210> 9  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

10 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(8)  
 <223> AcM Anti-Prolactina -- Cadena pesada, dominio variable, CDR1

<400> 9  
 Phe Ser Ser Tyr Trp Met His Trp  
 1 5

15 <210> 10  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

20 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(19)  
 <223> AcM Anti-Prolactina -- Cadena pesada, dominio variable, 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

ES 2 742 868 T3

<212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(11)  
 <223> AcM Anti-Prolactina -- Cadena pesada, dominio variable, CDR3

<400> 11  
                   Ala Arg Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr  
                   1                  5                  10

<210> 12  
 <211> 325  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(325)  
 <223> AcM Anti-Prolactina -- Cadena pesada, dominio constante

<400> 12  
 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

ES 2 742 868 T3

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

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

<210> 13  
 <211> 118  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

5

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(118)  
 <223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 005-C04 -- Cadena pesada variable

10

<400> 13

ES 2 742 868 T3

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 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 Ser Ser Ala 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  
                   115

<210> 14  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(113)  
 <223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 005-C04 -- Cadena ligera variable

<400> 14  
 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



ES 2 742 868 T3

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

5 <210> 15  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(8)  
<223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 005-C04 -- CDR1 de cadena pesada variable

10 <400> 15  
Phe Ser Ser Tyr Trp Met His Trp  
1 5

15 <210> 16  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(19)  
<223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 005-C04 -- CDR2 de cadena pesada variable

20 <400> 16  
Ser Asp Ile Ser Ser Ala Ser Ser Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val  
1 5 10 15

Lys Gly Arg

25 <210> 17  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(11)  
<223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 005-C04 -- CDR3 de cadena pesada variable

30 <400> 17  
Ala Arg Gly Leu Asp Ala Arg Arg Met Asp Tyr  
1 5 10

35 <210> 18  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(14)  
<223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 005-C04 -- CDR1 de cadena ligera variable

40 <400> 18  
Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Val Val His  
1 5 10

ES 2 742 868 T3

```

<210> 19
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

5
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(7)
<223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 005-C04 -- CDR2 de cadena ligera variable

<400> 19
                Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser
10                1                5

<210> 20
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

15
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(11)
<223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 005-C04 -- CDR3 de cadena ligera variable

<400> 20
                Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Trp
20                1                5                10

<210> 21
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

25
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(119)
<223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 002-H06 -- Cadena pesada variable

<400> 21
    Gln Val Glu 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 Ala Asn Tyr
    20                25                30

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

    Ala Val Ile Ser Phe Asn Gly Asp Lys Lys Tyr 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 Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
    100                105                110

    Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
    115

```

ES 2 742 868 T3

<210> 22  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

5

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(112)  
 <223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 002-H06 -- Cadena ligera variable

<400> 22  
 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 Ser Gly Ser Tyr Ser Asn Ile Gly Gly Asn  
 20 25 30  
 Pro Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
 35 40 45  
 Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser  
 50 55 60  
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg  
 65 70 75 80  
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu  
 85 90 95  
 Ser Gly Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln  
 100 105 110

10

<210> 23  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

15

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(8)  
 <223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 002-H06 -- CDR1 de cadena pesada variable

20

<400> 23  
 Phe Ala Asn Tyr Gly Leu Thr Trp  
 1 5

<210> 24  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

25

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(19)  
 <223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 002-H06 -- CDR2 de cadena pesada variable

30

<400> 24

ES 2 742 868 T3

Ala Val Ile Ser Phe Asn Gly Asp Lys Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 1 5 10 15

Lys Gly Arg

5 <210> 25  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(12)  
 <223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 002-H06 -- CDR3 de cadena pesada variable

10 <400> 25  
 Ala Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile  
 1 5 10

15 <210> 26  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(13)  
 <223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 002-H06 -- CDR1 de cadena ligera variable

20 <400> 26  
 Ser Gly Ser Tyr Ser Asn Ile Gly Gly Asn Pro Val Asn  
 1 5 10

25 <210> 27  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(7)  
 <223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 002-H06 -- CDR2 de cadena ligera variable

30 <400> 27  
 Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser  
 1 5

35 <210> 28  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(11)  
 <223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 002-H06 -- CDR3 de cadena ligera variable

40 <400> 28  
 Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Ser  
 1 5 10

45 <210> 29  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 742 868 T3

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(115)  
 <223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 002-H08 -- Cadena pesada variable

5 <400> 29  
 Gln Val Glu 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  
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Gly Val Ser Trp Asn Gly Ser Arg Thr His Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Leu 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 Gly Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
 100 105 110  
 Val Ser Ser  
 115

<210> 30  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

10

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(113)  
 <223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 002-H08 -- Cadena ligera variable

15 <400> 30  
 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 Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn  
 20 25 30  
 Asp Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
 35 40 45

ES 2 742 868 T3

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu  
 85 90 95

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

Gln

<210> 31  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

5

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(8)  
 <223> Ac Anti-Pro lactina (aPRLR) 002-H08 -- CDR1 de cadena pesada variable

10

<400> 31  
 Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp  
 1 5

<210> 32  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

15

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(19)  
 <223> CDR2 de cadena pesada variable

20

<400> 32  
 Ser Gly Val Ser Trp Asn Gly Ser Arg Thr His Tyr Ala Asp Ser Val  
 1 5 10 15

Lys Gly Arg

<210> 33  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

25

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(9)  
 <223> Ac Anti-Pro lactina (aPRLR) 002-H08 -- CDR3 de cadena pesada variable

30

<400> 33  
 Cys Ala Arg Gly Gly Asp Phe Asp Tyr  
 1 5

<210> 34

ES 2 742 868 T3

```
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

5 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(13)
<223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 002-H08 -- CDR1 de cadena ligera variable

<400> 34
      Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Asp Val Tyr
      1              5              10

10 <210> 35
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

15 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(7)
<223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 002-H08 -- CDR2 de cadena ligera variable

<400> 35
                Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
                1              5

20 <210> 36
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(12)
<223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 002-H08 -- CDR3 de cadena ligera variable

<400> 36
      Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Ser Trp
      1              5              10

30 <210> 37
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

35 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(119)
<223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 006-H07 -- Cadena pesada variable

<400> 37
```

ES 2 742 868 T3

Gln Val Glu 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 Glu Asp His  
 20 25 30

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

Ser Leu Ile Ser Trp Asp Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser  
 50 55 60

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

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

Cys Ala Thr Ser Leu Arg Ala Thr Ala Phe Asp Thr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 38  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

5

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(112)  
 <223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 006-H07 -- Cadena ligera variable

10

<400> 38  
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln  
 1 5 10 15



ES 2 742 868 T3

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

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

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

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

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

Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln  
 100 105 110

<210> 39  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

5

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(8)  
 <223> Ac Anti-Pro lactina (aPRLR) 006-H07 -- CDR1 de cadena pesada variable

10

<400> 39  
 Phe Glu Asp His Gly Met Ser Trp  
 1 5

<210> 40  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

15

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(20)  
 <223> Ac Anti-Pro lactina (aPRLR) 006-H07 -- CDR2 de cadena pesada variable

20

<400> 40  
 Ser Leu Ile Ser Trp Asp Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser  
 1 5 10 15

Val Lys Gly Arg  
 20

<210> 41  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

25

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(11)

ES 2 742 868 T3

<223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 006-H07 -- CDR3 de cadena pesada variable

<400> 41

Ala Thr Ser Leu Arg Ala Thr Ala Phe Asp Thr  
1 5 10

5

<210> 42  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

10

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(13)  
<223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 006-H07 -- CDR1 de cadena ligera variable

<400> 42

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Ala Val Asn  
1 5 10

15

<210> 43  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

20

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(7)  
<223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 006-H07 -- CDR2 de cadena ligera variable

<400> 43

Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser  
1 5

25

<210> 44  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

30

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(11)  
<223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 006-H07 -- CDR3 de cadena ligera variable

<400> 44

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

35

<210> 45  
<211> 123  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

40

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(123)  
<223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 001-E06 -- Cadena pesada variable

<400> 45

ES 2 742 868 T3

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

Ser Ser Val Ser Asp Thr Gly Thr Asp Thr His 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 Lys Thr Pro Leu Ala Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr  
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 46  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

5

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(112)  
 <223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 001-E06 -- Cadena ligera variable

10

<400> 46

ES 2 742 868 T3

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

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu  
 85 90 95

Ser Gly Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln  
 100 105 110

<210> 47  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

5

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(8)  
 <223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 001-E06 -- CDR1 de cadena pesada variable

10

<400> 47  
 Phe Ser Ser Tyr Trp Met Ser Trp  
 1 5

<210> 48  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

15

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(19)  
 <223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 001-E06 -- CDR2 de cadena pesada variable

20

<400> 48  
 Ser Ser Val Ser Asp Thr Gly Thr Asp Thr His Tyr Ala Asp Ser Val  
 1 5 10 15

Lys Gly Arg

<210> 49  
 <211> 15  
 <212> PRT

ES 2 742 868 T3

<213> *Homo sapiens*

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(15)  
 5 <223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 001-E06 -- CDR3 de cadena pesada variable

<400> 49  
       **Ala Lys Thr Pro Leu Ala Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Phe Asp**  
           1                                  5                                  10                                  15

<210> 50  
 <211> 13  
 10 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(13)  
 15 <223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 001-E06 -- CDR1 de cadena ligera variable

<400> 50  
       **Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn**  
           1                                  5                                  10

<210> 51  
 <211> 7  
 20 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(7)  
 25 <223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 001-E06 -- CDR2 de cadena ligera variable

<400> 51  
                                   **Arg Asn Tyr Gln Arg Pro Ser**  
                                   1                                  5

<210> 52  
 <211> 11  
 30 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(11)  
 35 <223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 001-E06 -- CDR3 de cadena ligera variable

<400> 52  
       **Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Ser**  
           1                                  5                                  10

<210> 53  
 <211> 119  
 40 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(119)  
 45 <223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 006-H08 -- Cadena pesada variable

<400> 53

ES 2 742 868 T3

Gln Val Glu 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 Asp Asp Tyr  
 20 25 30

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gln 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 Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110

Thr Met Val Ile Val Ser Ser  
 115

<210> 54

<211> 112

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(112)

<223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 006-H08 -- Cadena ligera variable

10 <400> **54**

ES 2 742 868 T3

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

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Thr Gly Leu  
 85 90 95

Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln  
 100 105 110

<210> 55  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

5

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(8)  
 <223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 006-H08 -- CDR1 de cadena pesada variable

10

<400> 55  
 Phe Asp Asp Tyr Gly Met Ser Trp  
 1 5

<210> 56  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

15

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(19)  
 <223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 006-H08 -- CDR2 de cadena pesada variable

20

<400> 56  
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 1 5 10 15

Lys Gly Arg

<210> 57  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

25

ES 2 742 868 T3

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(12)  
 <223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 006-H08 -- CDR3 de cadena pesada variable

5 <400> 57  
                   Ala Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile  
                   1                  5                  10

<210> 58  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

10

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(13)  
 <223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 006-H08 -- CDR1 de cadena ligera variable

15 <400> 58  
                   Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Ser Asn Pro Val Asn  
                   1                  5                  10

<210> 59  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

20

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(7)  
 <223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 006-H08 -- CDR2 de cadena ligera variable

25 <400> 59  
                           Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser  
                           1                  5

<210> 60  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

30

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(11)  
 <223> Ac Anti-Prolactina (aPRLR) 006-H08 -- CDR3 de cadena ligera variable

35 <400> 60  
                   Cys Gln Ser Tyr Asp Thr Gly Leu Ser Gly Trp  
                   1                  5                  10

40



**REIVINDICACIONES**

1. Una formulación de anticuerpos anti-PRLR, que comprende:
- a. 10 mM de histidina,
  - b. 75 ppm de polisorbato 80 en combinación con 10 mM de metionina u 80 ppm de polisorbato 80 en combinación con 5 mM de metionina,
  - c. 234 mM de sacarosa,
  - d. 30 mM de arginina, y
  - e. 60 mg/ml de un anticuerpo anti-PRLR,
- en la que dicha formulación de anticuerpos anti-PRLR tiene un pH que varía de pH 5,0 a pH 6,5, en la que dicha formulación de anticuerpos anti-PRLR no contiene sal inorgánica y en la que dicho anticuerpo anti-PRLR es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano que comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en la que la secuencia de aminoácidos de dicha cadena pesada está de acuerdo con la SEQ ID NO: 7, y la secuencia de aminoácidos de dicha cadena ligera está de acuerdo con la SEQ ID NO: 1.
2. La formulación de anticuerpos anti-PRLR de la reivindicación 1, en la que dicha formulación tiene una viscosidad que varía de 1 a 8 mPa-S a 22 °C-23 °C.
3. La formulación de anticuerpos anti-PRLR de la reivindicación 1, en la que dicha formulación tiene una osmolalidad que varía de 240 a 380 mmol/kg.
4. La formulación de anticuerpos anti-PRLR de la reivindicación 1, que comprende:
- a) 10 mM de histidina,
  - b) 75 ppm de polisorbato 80,
  - c) 234 mM de sacarosa,
  - d) 30 mM de arginina,
  - e) 10 mM de metionina, y
  - f) 60 mg/ml de anticuerpo anti-PRLR.
5. La formulación de anticuerpos anti-PRLR de la reivindicación 1, que comprende:
- a) 10 mM de histidina,
  - b) 234 mM de sacarosa,
  - c) 80 ppm de polisorbato 80,
  - d) 30 mM de arginina,
  - e) 5 mM de metionina, y
  - f) 60 mg/ml de anticuerpo anti-PRLR.
6. Una formulación de anticuerpos anti-PRLR de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento no hormonal de la endometriosis, comprendiendo dicho procedimiento administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha formulación de anticuerpos anti-PRLR
7. La formulación de anticuerpos para el uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que dicha formulación se administra por vía intravenosa, vía subcutánea o vía intramuscular.