

【11】證書號數：I938227

【45】公告日：中華民國 115 (2026) 年 09 月 11 日

【51】Int. Cl. : A61K47/10 (2006.01) A61K47/12 (2006.01)
 A61K47/18 (2006.01) A61K47/26 (2006.01)
 A61K47/68 (2017.01) A61P35/00 (2006.01)

發明

全 20 頁

【54】名稱：CEACAM5 抗體 - 藥物接合物配製物及其用途

【21】申請案號：110141643

【22】申請日：中華民國 110 (2021) 年 11 月 09 日

【11】公開編號：202235108

【43】公開日期：中華民國 111 (2022) 年 09 月 16 日

【30】優先權：2020/11/10

歐洲專利局

20315449.7

【72】發明人：奧特林 珍 雷內 (FR) AUTHELIN, JEAN-RENE ; 本賽德 費蒂 (FR) BENSaid, FETHI ; 龐斯特比 奧黛麗 (FR) BONESTEBE, AUDREY ; 休勒 西爾梵 (FR) HUILLE, SYLVAIN ; 萊曼 瑪麗 (FR) LEMAN, MARIE ; 馬納什 阿爾貝里奇 露西 (FR) MANACHE-ALBERICI, LUCIE

【71】申請人：法商賽諾菲公司
法國

SANOFI

【74】代理人：何愛文；王仁君

【56】參考文獻：

WO 2014/079886A1

審查人員：楊婷雅

【57】申請專利範圍

1. 一種醫藥配製物，其包含：

抗體-藥物接合物(ADC)，其包含藉由 N-琥珀鹽亞胺基-4-(2-吡啶基二硫基)丁酸(SPDB)連接子接合至類美登素衍生物 4 (DM4)的抗人類癌胚抗原相關細胞黏附分子 5 (hCEACAM5) 抗體；其中該抗體包含 SEQ ID NO：6 之胺基酸序列的重鏈可變結構域(VH)以及 SEQ ID NO：7 之胺基酸序列的輕鏈可變結構域(VL)，
該配製物由以下賦形劑組成：

- (i) 濃度約 10 mM 的醋酸鈉；
- (ii) 濃度約 5% w/v 的山梨糖醇；
- (iii) 濃度約 0.04% w/v 的聚山梨糖醇酯 80；以及
- (iv) 濃度介於約 1 μ M 及約 50 μ M 的 EDTA 二鈉，
其中該配製物具有約 5.5 的 pH。

2. 如請求項 1 之醫藥配製物，其中該抗體-藥物接合物的濃度為約 5 mg/mL。

3. 如請求項 1 之醫藥配製物，其中該 EDTA 二鈉的濃度為約 1 μ M、約 10 μ M 或約 50 μ M。

4. 如請求項 1 之醫藥配製物，其中該抗體-藥物接合物具有藥物與抗體比率範圍從約 1 至約 10。

5. 一種液體醫藥配製物，其由以下所組成：

- (i) 5 mg/mL 抗人類癌胚抗原相關細胞黏附分子 5 (hCEACAM5)抗體-藥物接合物 (ADC)；
- (ii) 濃度 10 mM 的醋酸鈉；
- (iii) 濃度 5% w/v 的山梨糖醇；

(2)

- (iv) 濃度 0.04% w/v 的聚山梨糖醇酯 80；以及
 - (v) 濃度 10 μ M 的 EDTA 二鈉，
其中該配製物具有 5.5 的 pH，且
其中該 ADC 由 huMAb2-3-SPDB-DM4 組成。
6. 一種有效量的如請求項 1 或 5 之醫藥配製物之用途，用於製備治療癌症的藥物。
 7. 如請求項 6 之用途，其中該癌症表現癌胚抗原相關細胞黏附分子 5 (CEACAM5)。
 8. 如請求項 6 之用途，其中該癌症係高癌胚抗原相關細胞黏附分子 5 (CEACAM5)表現癌症。
 9. 如請求項 6 之用途，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：結腸直腸癌、胃癌、肺癌、乳癌、前列腺癌、卵巢癌、子宮頸癌、胰臟癌，及膀胱癌。
 10. 如請求項 6 之用途，其中該癌症係選自由以下所組成之群組：前列腺癌、胰臟癌、肺癌，及結腸直腸癌。

圖式簡單說明

圖 1 是 huMAb2-3-SPDB-DM4(左)和化學部分之結構(右)的通用代表圖。

圖 2 是描繪原型配製物 A-H 的 SEC-UPLC T0 分析層析圖的圖。顯示原型 A-H 在 T0 的 SEC-HPLC 圖的疊加。參見實例 3。

圖 3 是描繪原型 A (乙酸鹽)、C (組胺酸)和 E (檸檬酸鹽)的游離類美登素的 t0 分析層析圖的圖。顯示原型 A (中灰色)、C (淺灰色)和 E (深灰色)在 T0 的游離類美登素。X 軸，分；Y 軸，AU。

圖 4A 是原型配製物 A-H 在 t0 時，非還原條件下的 SDS-PAGE 影像。圖 4B 是原型配製物 A-H 在 t0 時，還原條件下的 SDS-PAGE 影像。

圖 5 是描繪在指定壓力後，OD 350 nm 的演變。Y 軸，OD350 nm。針對每個壓力條件，原型以 A 到 H 呈現。

圖 6 是描繪在指定熱壓力後，藥物與抗體比率(DAR)演變的圖。X 軸，原型配製物。

圖 7 是描繪在指定熱壓力期間，聚集體演變的圖。對於每個原型，壓力條件按以下順序呈現：T0、T2w40、T4W40、T1M5。X 軸，原型配製物。

圖 8 是描繪在指定熱壓力期間，碎片演變的圖。對於每個原型，壓力條件按以下順序呈現：T0、T2w40、T4W40、T1M5。X 軸，原型配製物。

圖 9 是描繪在指定熱壓力後，游離類美登素總和的圖。除原型 D 外，T0 含量不可見。所有原型均可見 T2W40。T4W 時間點僅分析原型 A、B、C、G、H。X 軸，原型配製物；Y 軸：游離類美登素含量。

圖 10 是描繪配製物 A (乙酸鹽，下方輪廓)和 C (組胺酸，上方輪廓)在 40℃ 下 4 週後疊加的游離類美登素曲線圖的圖。

圖 11 是描繪在指定熱壓力後，酸性同型演變的圖。對於每個原型，時間點按以下順序呈現：T0、T2W40、T4W40、T4W5、T4W25。原型 E 和 F 未針對 T4W 時間點進行分析。X 軸，原型配製物；Y 軸，酸性同型%。

圖 12 是描繪原型配製物 A (乙酸鹽)在 t0 (上圖)和 40℃ 下 4 週後(下圖)的成像毛細管等電聚焦(iCIEF)層析圖的圖。X 軸，時間(分)。

圖 13 是描述配製物 A (乙酸鹽)、C (組胺酸)和 E (檸檬酸鹽)在搖動壓力後的疊加 iCIEF 層析圖的圖。

圖 14 是描繪熱壓力期間 DAR 演變的圖(初始配製物開發；實例 2)。對於每個時間點，原型以 A 到 F 呈現。Y 軸，DAR UV。

圖 15 是描繪熱壓力期間 iCIEF 主要電荷同型演變的圖。對於每個時間點，原型以 A 到 F 呈現。

(3)

圖 16 是描繪熱壓力期間總游離類美登素演變的圖。對於每個時間點，原型以 A 到 F 呈現。

圖 17 是描繪熱壓力期間 LMW 演變的圖。對於每個時間點，原型以 A 到 F 呈現。

圖 18 是描述使用中模擬後高精度液體顆粒計數器(HIAC)結果的圖表，顆粒 1.5 μm 。對於每個原型，壓力按以下順序呈現：無施加壓力(T0)、搖動壓力後、P0 (以 0.9g/L 在 NaCl 0.9% IV 袋中稀釋後)、P1 (以 0.9g/L 在 NaCl 0.9% IV 袋中稀釋後 24 小時)和 P2 (以 0.9g/L 在 NaCl 0.9% IV 袋中稀釋並通過帶有在線過濾器的 IV 輸注組灌注後 24 小時)。

圖 19A 是描繪使用中模擬後濃度變化%的圖。

圖 19B 是描繪使用中模擬後濃度變化的圖。

圖 20A 是描繪使用中模擬後 DAR 變化(%)的圖。

圖 20B 是描繪使用中模擬後 DAR 變化(%)的圖。

圖 21 是描繪使用中模擬期間 HMW 演變的圖。對於這兩個時間點，原型以 A 到 F 呈現。

圖 22 是描繪使用中模擬期間 LMW 演變的圖。對於每個時間點，原型以 A 到 F 呈現。

圖 23 是描繪在指定熱壓力後，具有指定濃度 EDTA 的樣品在填充小瓶中的 DAR 演變的圖。T0，時間零；T2W40，40 下兩週；T1M T2W40，40 下一個月；T3M25，25 下 3 個月(實例 3)。無 EDTA 和 10 μM EDTA 樣品僅分析 T3M25 時間點。

圖 24 是描繪在指定熱壓力後，具有指定濃度 EDTA 的樣品在填充小瓶中的單體%變化的圖。無 EDTA 和 10 μM EDTA 樣品僅分析 T3M25 時間點。

圖 25 是描繪在指定熱壓力後，具有指定濃度 EDTA 的樣品在填充小瓶中的高分子量物質(HMW)%變化的圖。無 EDTA 和 10 μM EDTA 樣品僅分析 T3M25 時間點。

圖 26 是描繪在指定熱壓力後，具有指定濃度 EDTA 的樣品的其他碎片演變的總和的圖。

圖 27 是描繪在指定熱壓力後，具有指定濃度 EDTA 的樣品的 H2L2%變化的圖(非還原性毛細管凝膠電泳)。

圖 28 是描繪在指定熱壓力後，具有指定濃度 EDTA 的樣品的輕鏈和重鏈%總和的圖(還原性毛細管凝膠電泳)。

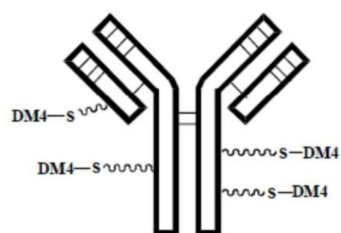
圖 29 是描繪在指定熱壓力後，具有指定濃度 EDTA 的樣品的 PS80 含量的圖。未對 1 μM 和 50 μM EDTA 樣品進行 T3M25 時間點分析。

圖 30 是描繪在指定熱壓力後，具有指定濃度 EDTA 的樣品在填充小瓶中的主要同型總和的圖。

圖 31 是描繪在指定熱壓力後，具有指定濃度 EDTA 的樣品在填充小瓶中的低 pI%的總和的圖。

(4)

通用代表圖



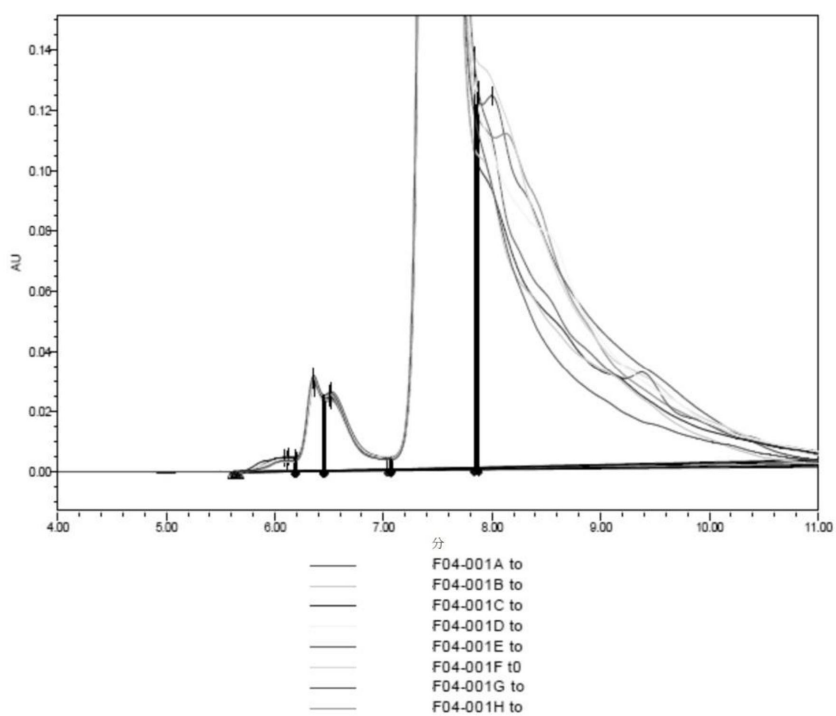
化學部分的結構



n為每個抗體分子連接約3.8個藥物

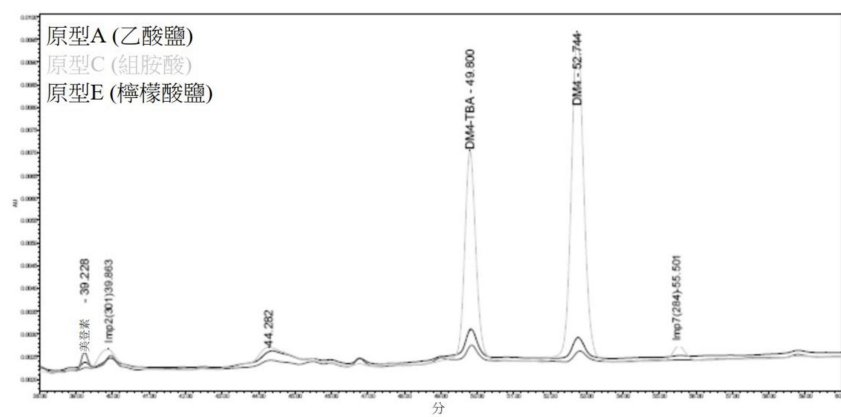
huMAb2-3-SPDB-DM4

【圖1】

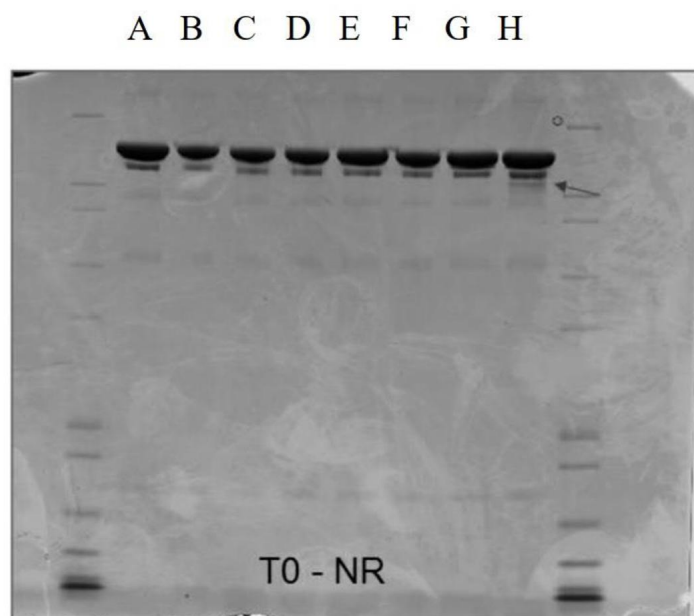


【圖2】

(5)

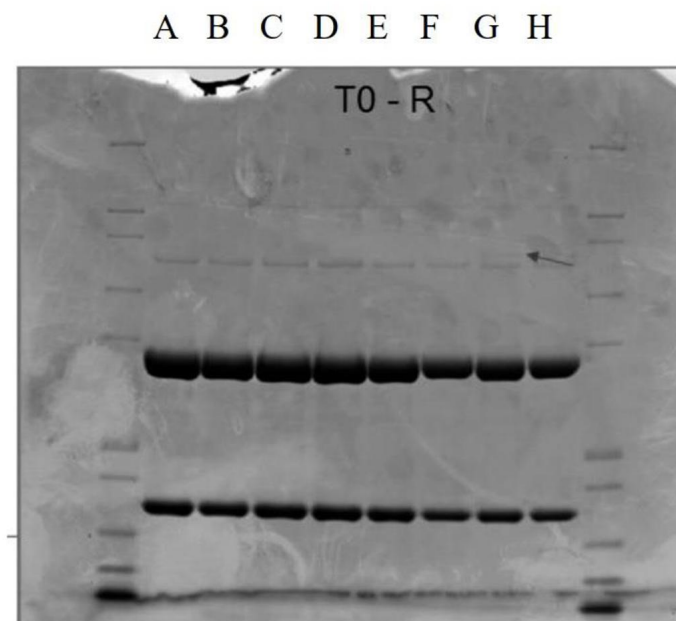


【圖 3】

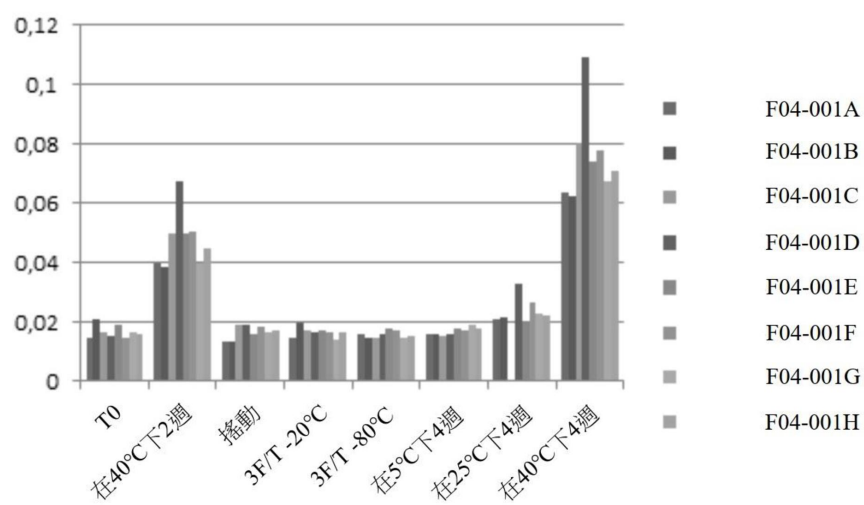


【圖 4A】

(6)

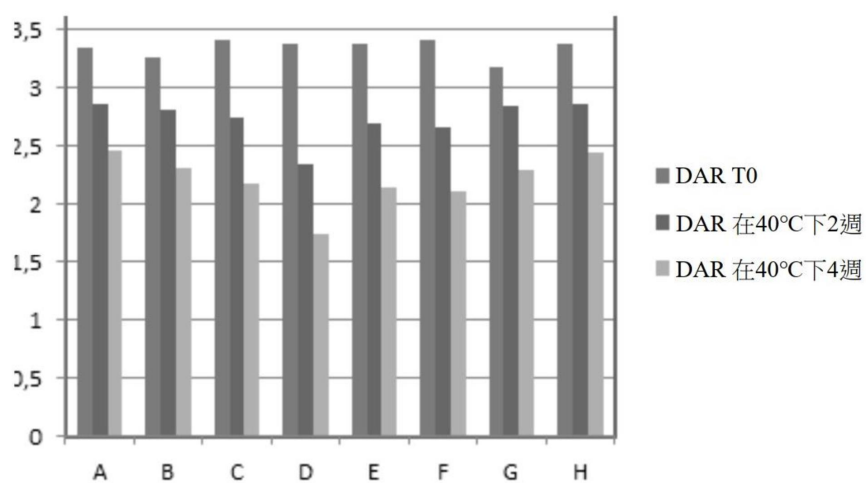


【圖 4B】

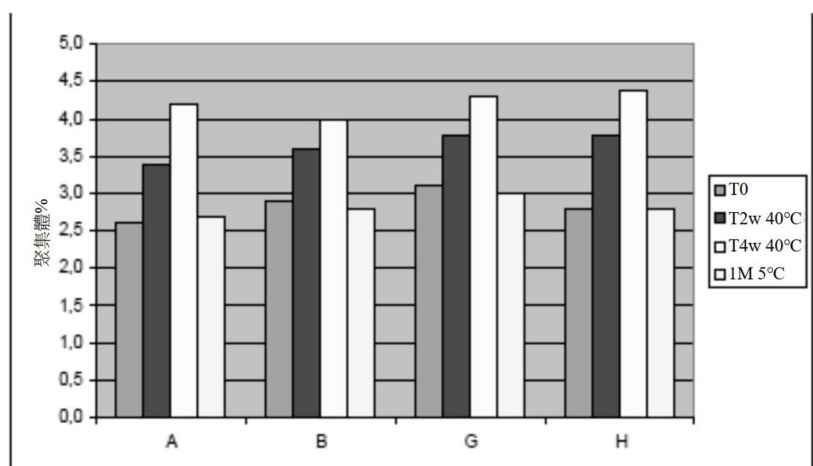


【圖 5】

(7)

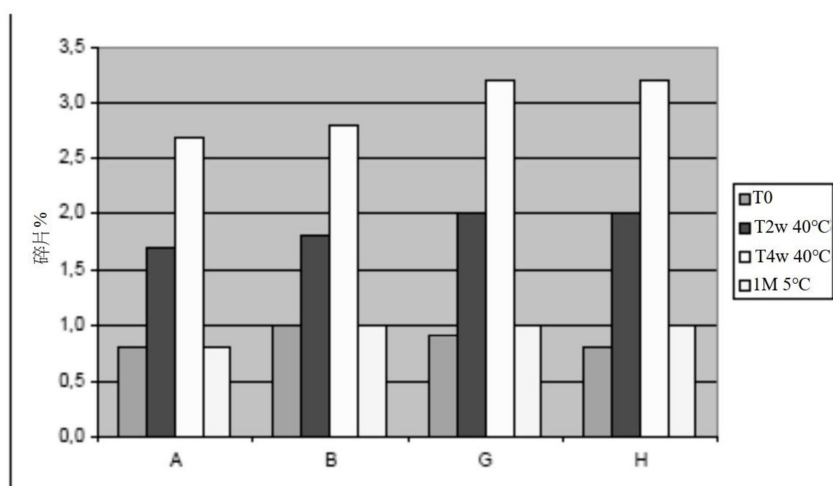


【圖 6】

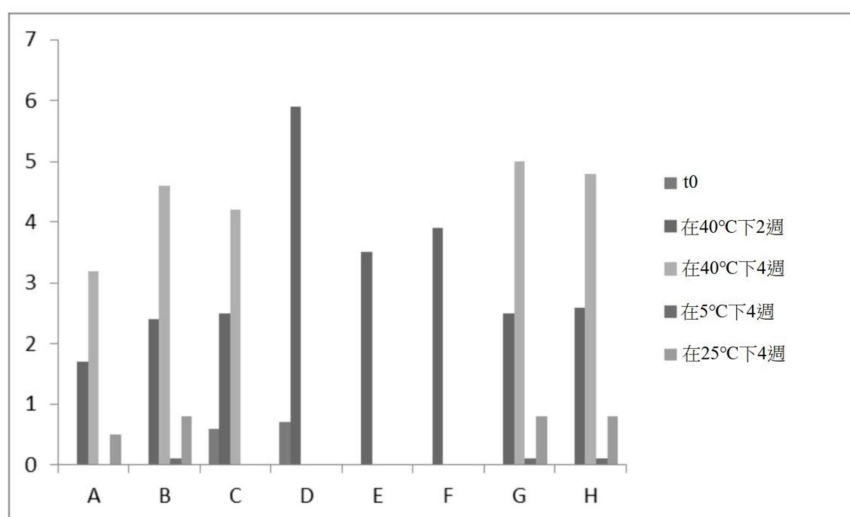


【圖 7】

(8)

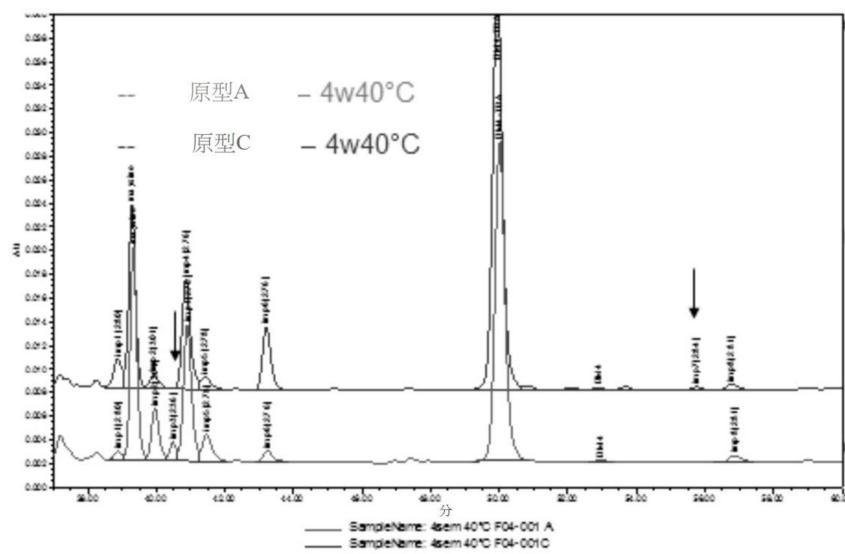


【圖 8】

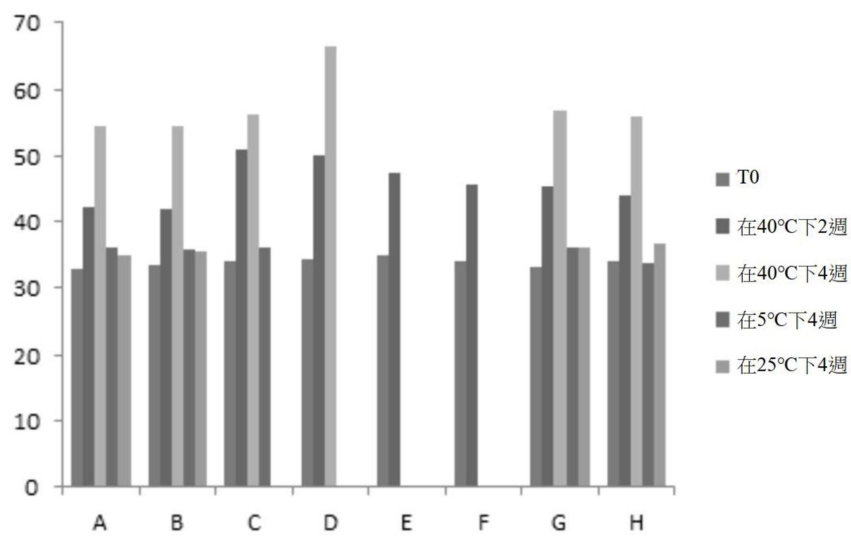


【圖 9】

(9)

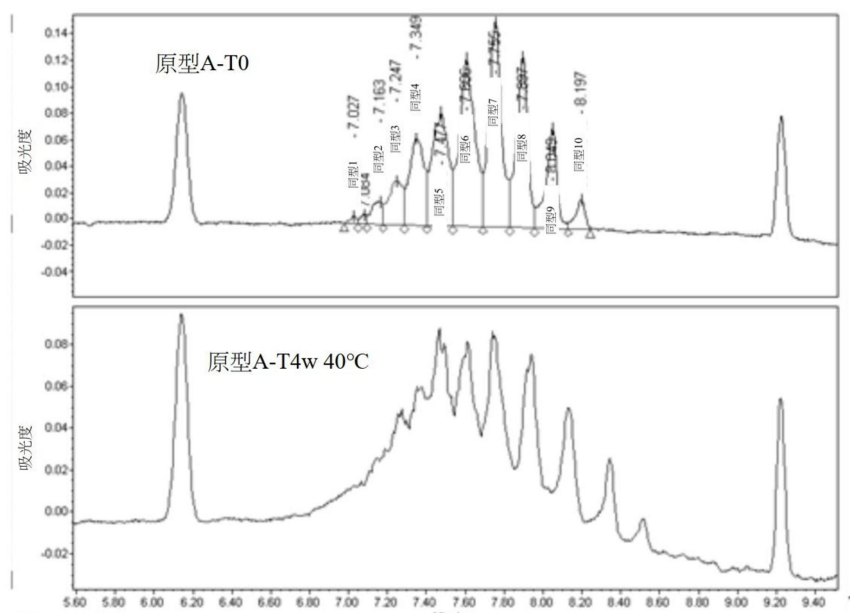


【圖 10】

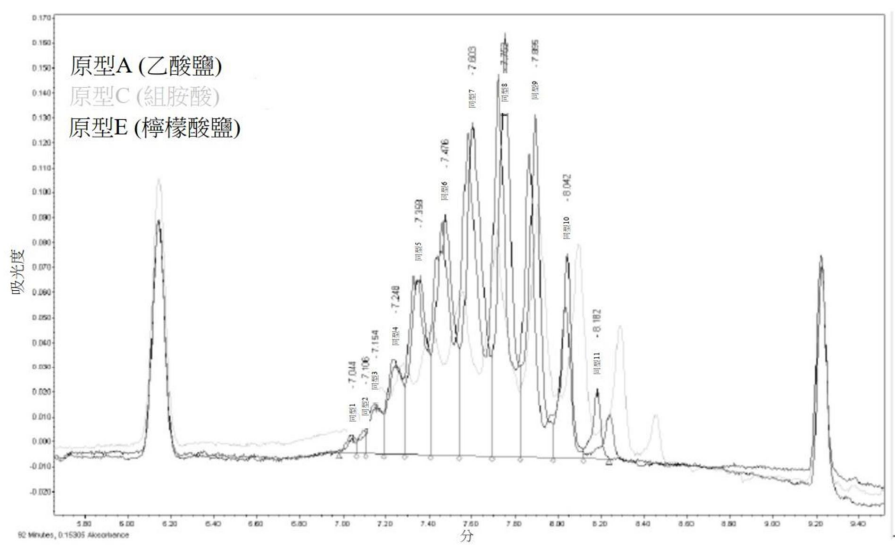


【圖 11】

(10)

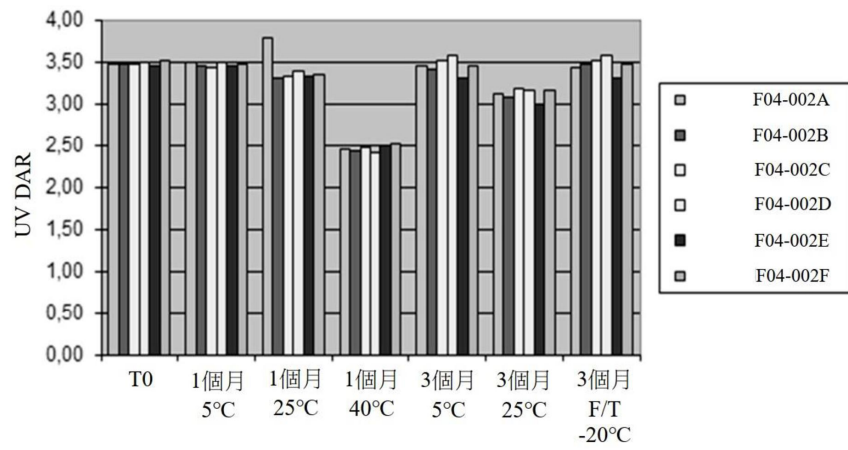


【圖 12】

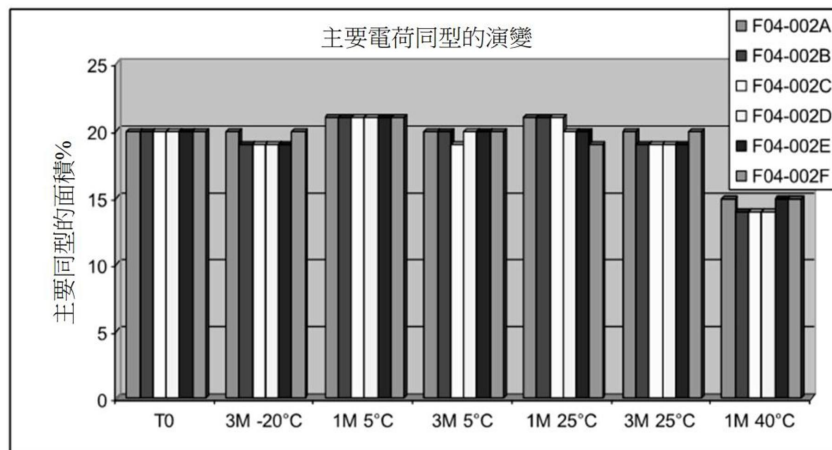


【圖 13】

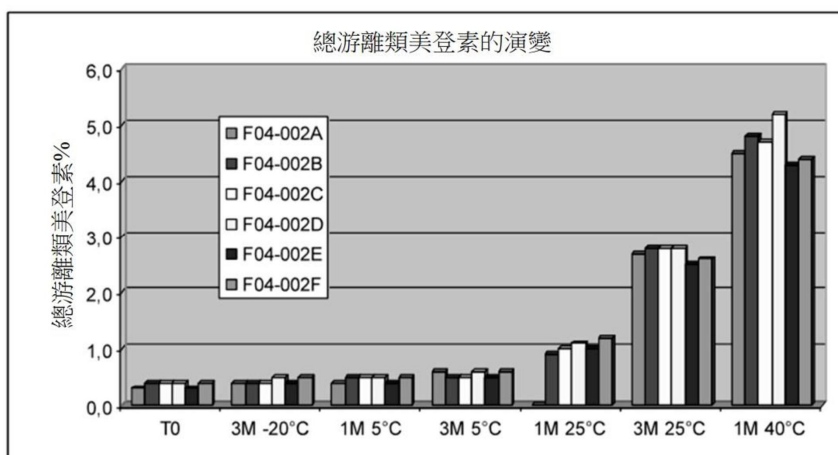
(11)



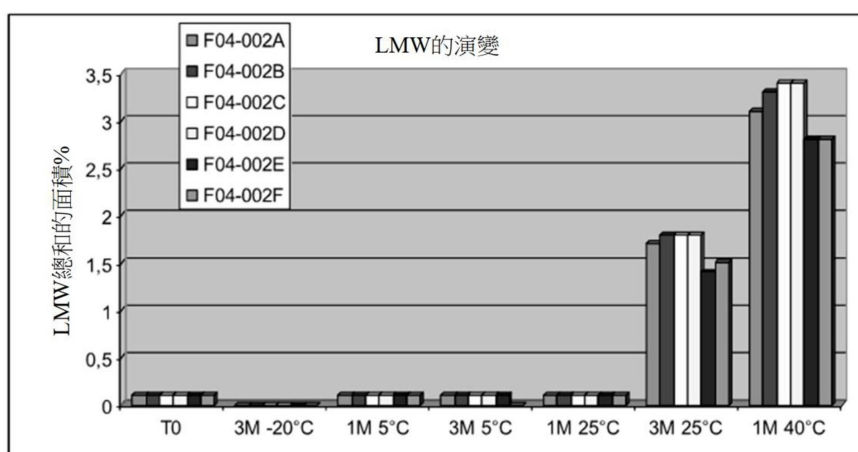
【圖 14】



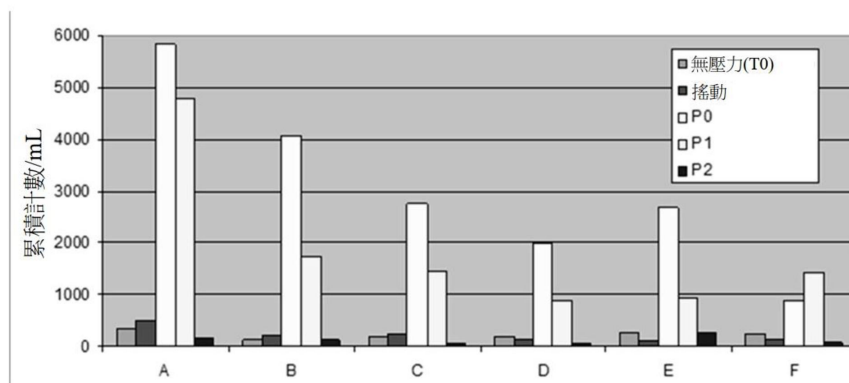
【圖 15】



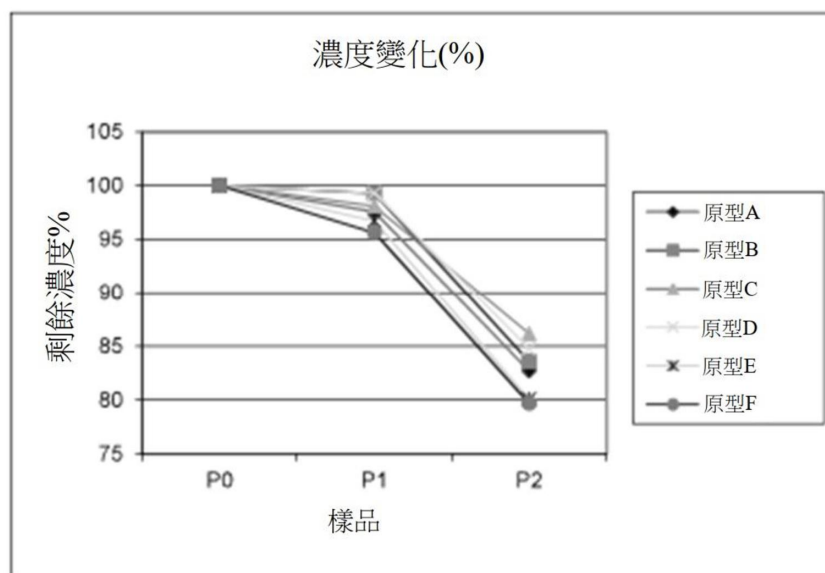
【圖 16】



【圖 17】

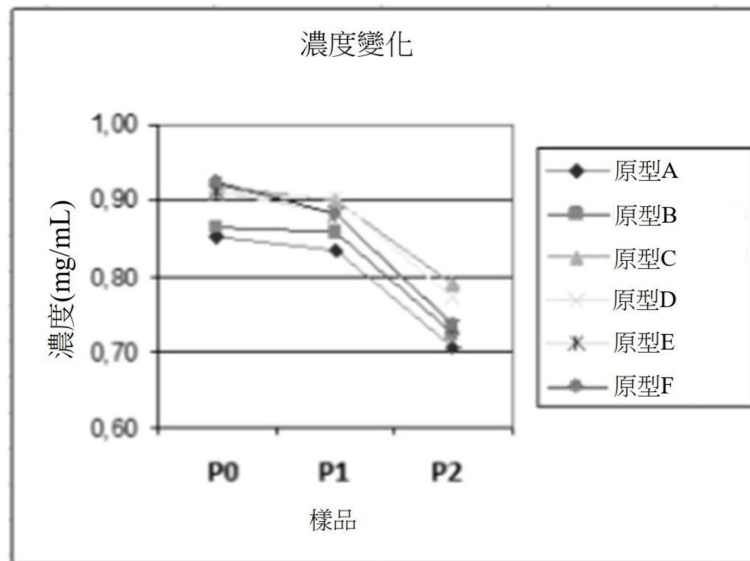


【圖 18】

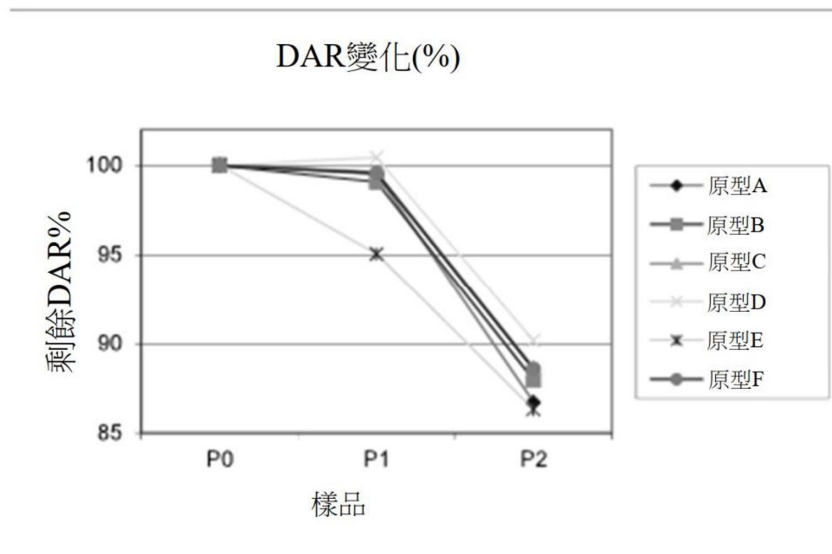


【圖 19A】

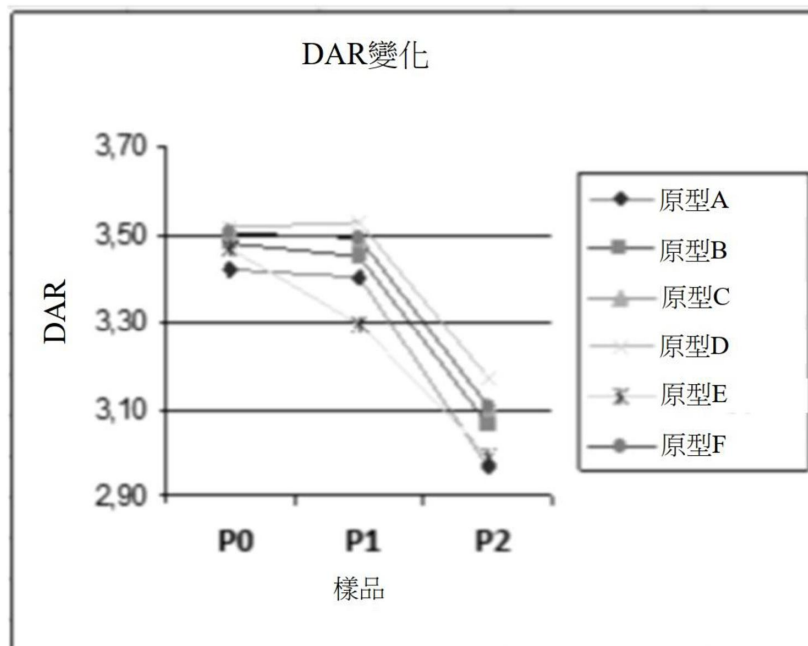
(14)



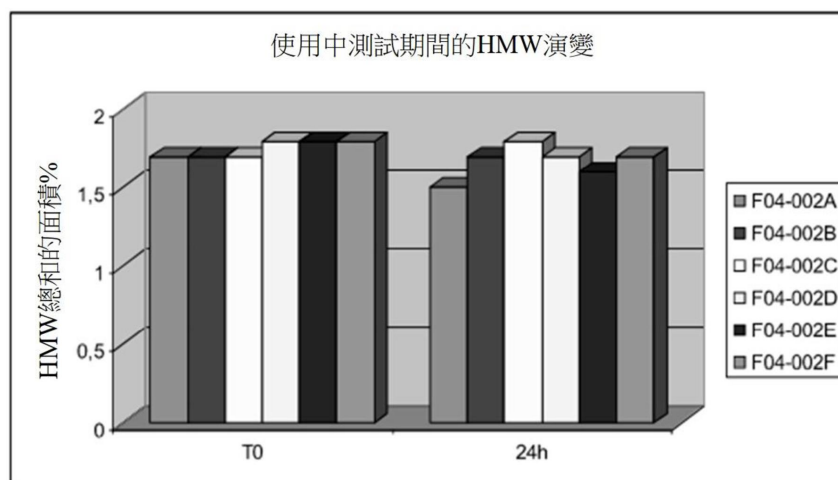
【圖 19B】



【圖 20A】

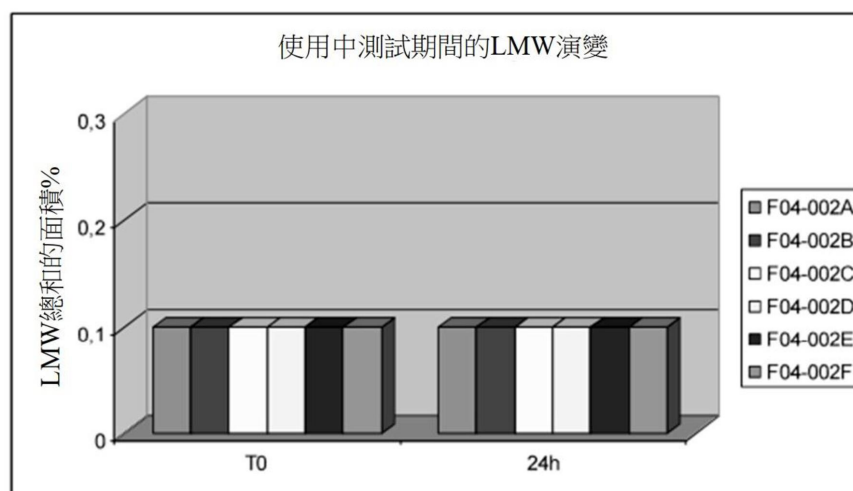


【圖 20B】

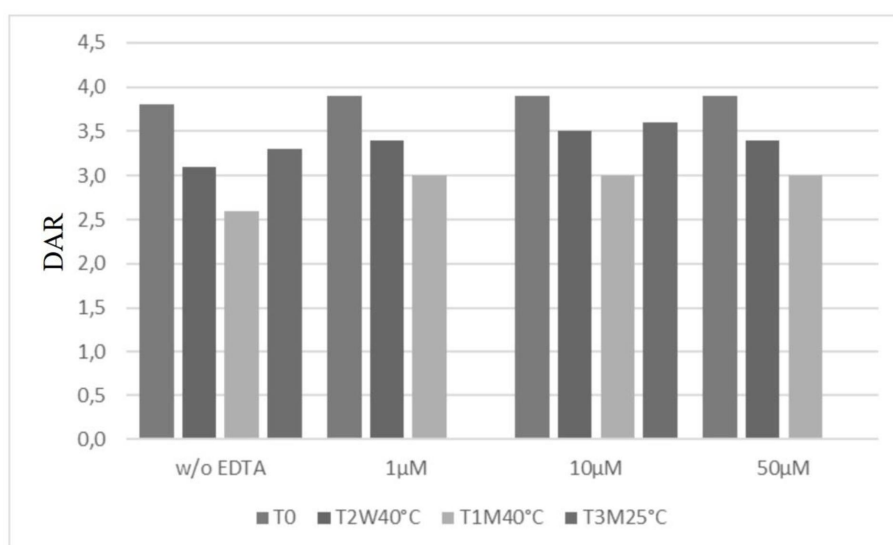


【圖 21】

(16)

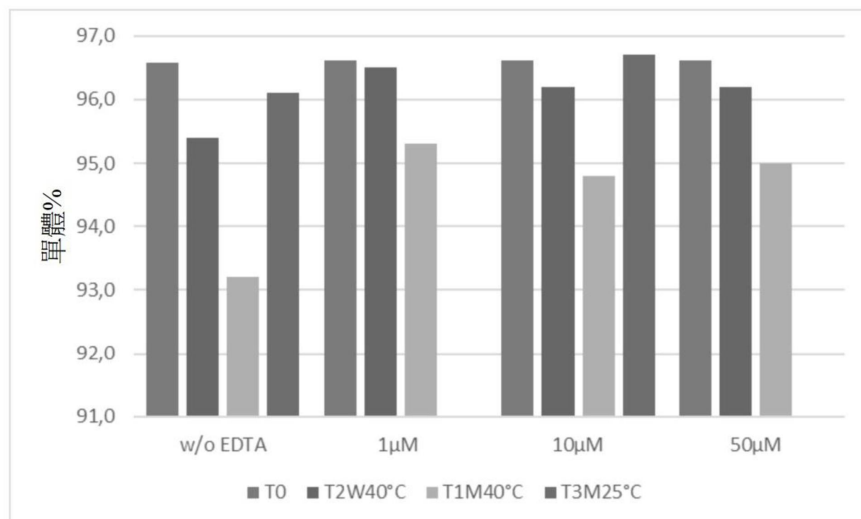


【圖 22】

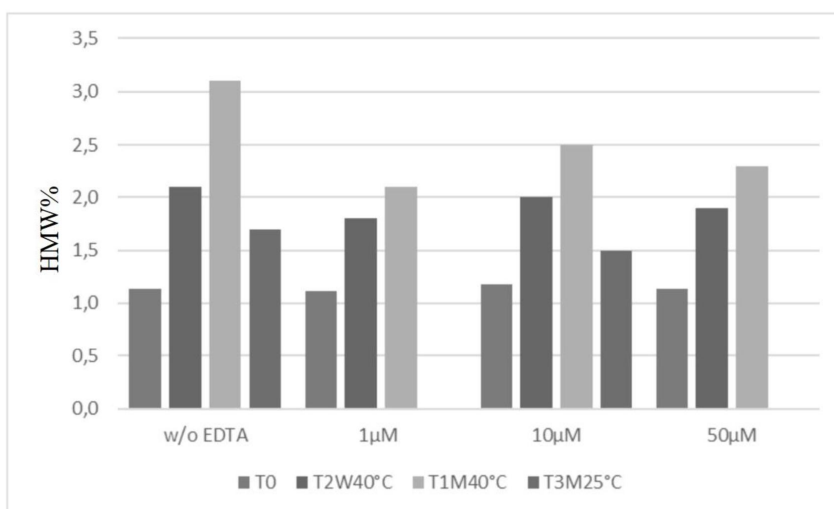


【圖 23】

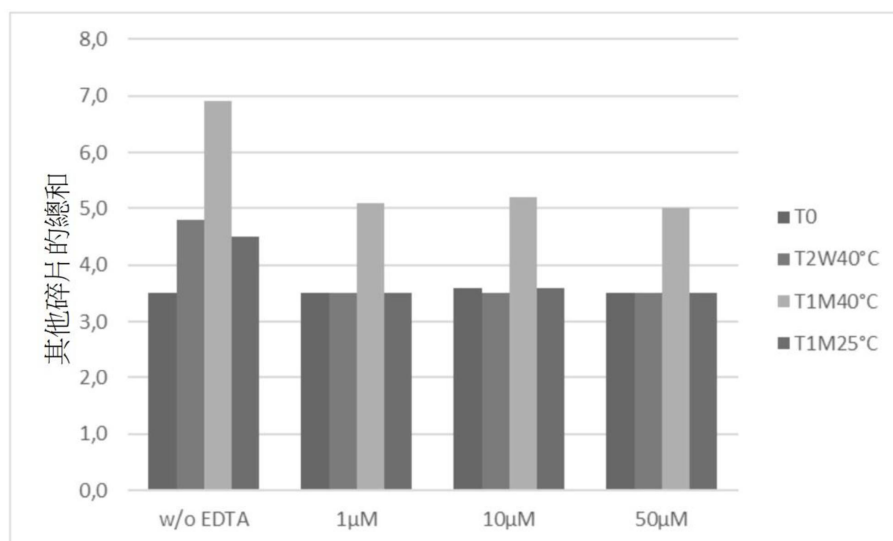
(17)



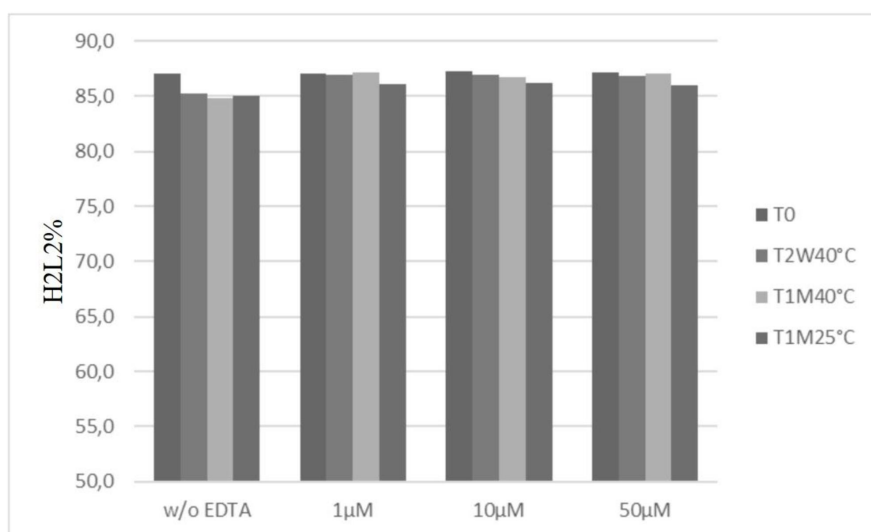
【圖 24】



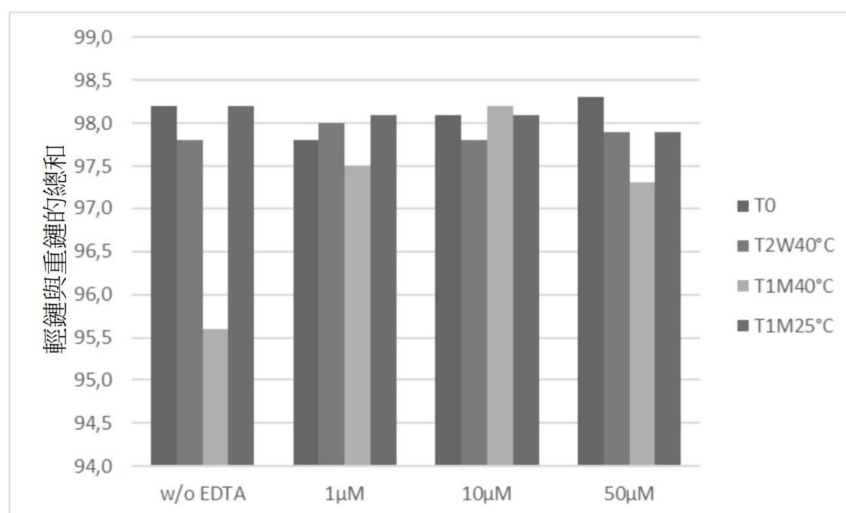
【圖 25】



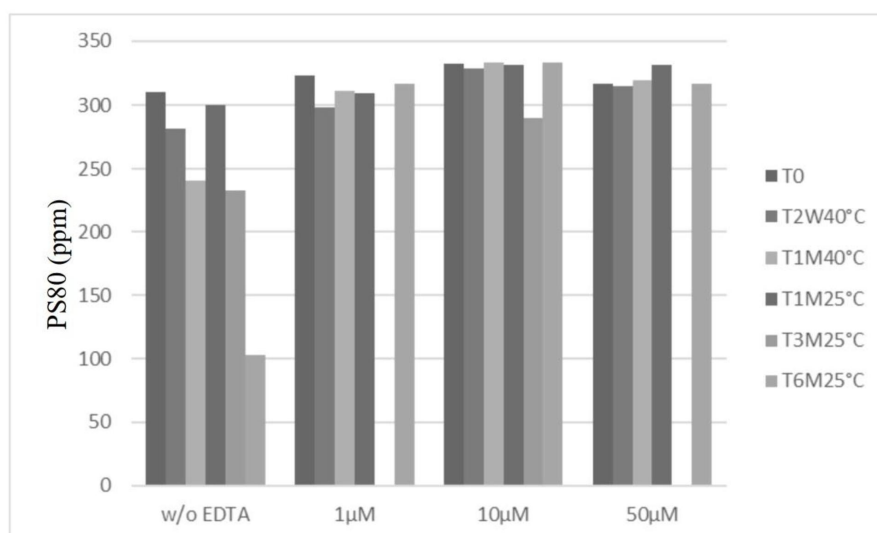
【圖 26】



【圖 27】

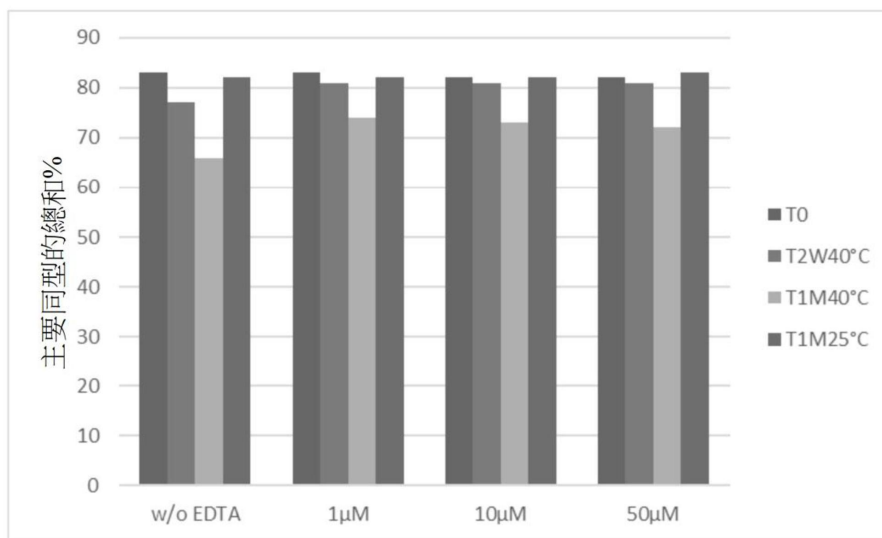


【圖 28】

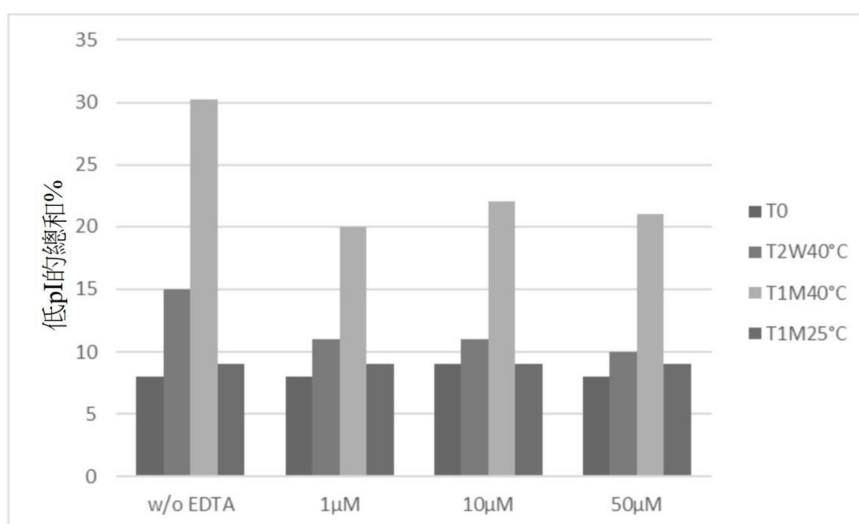


【圖 29】

(20)



【圖 30】



【圖31】