

【11】證書號數：I938429

【45】公告日：中華民國 115 (2026) 年 09 月 11 日

【51】Int. Cl. : A61K39/395 (2006.01) A61K38/47 (2006.01)
A61K9/00 (2006.01) A61K47/18 (2006.01)
A61K47/20 (2006.01) A61K47/26 (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)

發明

全 22 頁

【54】名稱：用於皮下注射之包含人類玻尿酸酶 P H 2 0 變異體及藥物的醫藥組合物

【21】申請案號：111145281

【22】申請日：中華民國 109 (2020) 年 06 月 09 日

【11】公開編號：202313112

【43】公開日期：中華民國 112 (2023) 年 04 月 01 日

【72】發明人：朴淳宰 (KR) PARK, SOON JAE；鄭惠信 (KR) CHUNG, HYE-SHIN；李承柱 (KR) LEE, SEUNG JOO；柳善儿 (KR) YOU, SUN-AH；李昌禹 (KR) LEE, CHANG WOO；宋炯柟 (KR) SONG, HYUNG-NAM

【71】申請人：南韓商阿特根公司 ALTEOGEN INC.
南韓

【74】代理人：許世正

【56】參考文獻：

CN 110494450A

WO 2013/102144A2

審查人員：劉芷綺

【57】申請專利範圍

1. 一種醫藥組合物，包含：(a) pembrolizumab；以及(b) 一 PH20 變異體，該 PH20 變異體的胺基酸序列為具有修飾的 SEQ ID NO: 1，其由以下組成：(i) SEQ ID NO: 1 中 M345T、S347T、M348K、K349E、L352Q、L353A、L354I、D355K、N356E、E359D 和 I361T 的胺基酸殘基取代，(ii) SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 M1 至 T35、M1 至 L36、M1 至 N37、M1 至 F38、M1 至 R39 或 M1 至 A40 的胺基端的缺失，以及(iii) 羧基端的缺失，該 PH20 變異體的該羧基端以選自 SEQ ID NO: 1 的 I465 至 S490 中的任一者結尾。
2. 如請求項 1 所述之醫藥組合物，更包含一或多個藥學上可接受的添加劑。
3. 如請求項 2 所述之醫藥組合物，其中該一或多個藥學上可接受的添加劑包含緩衝液、穩定劑及界面活性劑中的一或多者。
4. 一種醫藥組合物，包含：(a) pembrolizumab；以及(b) 一 PH20 變異體，該 PH20 變異體的胺基酸序列為具有修飾的 SEQ ID NO: 1，其由以下組成：(i) (A)：SEQ ID NO: 1 中 M345T、S347T、M348K、K349E、L352Q、L353A、L354I、D355K、N356E、E359D 和 I361T 的胺基酸殘基取代，以及(B)：選自由 T341S、L342W、S343E、I344N 和 N363G 所組成之群組的一或多個胺基酸殘基取代；(ii) SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 M1 至 T35、M1 至 L36、M1 至 N37、M1 至 F38、M1 至 R39、M1 至 A40 或 M1 至 P41 的胺基端的缺失；以及(iii) 羧基端的缺失，該 PH20 變異體的該羧基端以選自 SEQ ID NO: 1 的 I465 至 S490 中的任一者結尾。
5. 如請求項 4 所述之醫藥組合物，其中該 PH20 變異體的胺基酸殘基取代由下列任一群組的胺基酸殘基取代組成：(a) T341S、L342W、S343E、I344N、M345T、S347T、M348K、K349E、L352Q、L353A、L354I、D355K、N356E、E359D 和 I361T；(b) L342W、S343E、I344N、M345T、S347T、M348K、K349E、L352Q、L353A、L354I、

D355K、N356E、E359D 和 I361T；以及(c) M345T、S347T、M348K、K349E、L352Q、L353A、L354I、D355K、N356E、E359D、I361T 和 N363G。

6. 如請求項 4 所述之醫藥組合物，其中該 PH20 變異體的該胺基酸殘基取代由下列任一組的胺基酸殘基取代組成：(a) I344N、M345T、S347T、M348K、K349E、L352Q、L353A、L354I、D355K、N356E、E359D 和 I361T；以及(b) S343E、I344N、M345T、S347T、M348K、K349E、L352Q、L353A、L354I、D355K、N356E、E359D 和 I361T。
7. 如請求項 4 所述之醫藥組合物，更包含一或多個藥學上可接受的添加劑。
8. 如請求項 7 所述之醫藥組合物，其中該一或多個藥學上可接受的添加劑包含緩衝液、穩定劑及界面活性劑中的一或多者。
9. 一種醫藥組合物，包含：(a) pembrolizumab；以及(b) 一 PH20 變異體，該 PH20 變異體的胺基酸序列為具有修飾的 SEQ ID NO: 1，其由以下組成：(i) SEQ ID NO: 1 中 T341S、L342W、S343E、I344N、M345T、S347T、M348K、K349E、L352Q、L353A、L354I、D355K、N356E、E359D 及 I361T 的胺基酸殘基取代；(ii) SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 M1 至 T35、M1 至 N37、M1 至 F38、M1 至 R39 或 M1 至 A40 的胺基端的缺失；以及(iii) 羧基端的缺失，該 PH20 變異體的該羧基端以選自 SEQ ID NO: 1 的 I465 至 S490 中的任一者結尾。
10. 如請求項 9 所述之醫藥組合物，更包含一或多個藥學上可接受的添加劑。
11. 如請求項 10 所述之醫藥組合物，其中該一或多個藥學上可接受的添加劑包含緩衝液、穩定劑及界面活性劑中的一或多者。
12. 如請求項 4 至 8 任一項所述之醫藥組合物，其中該胺基端的缺失為 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 M1 至 T35、M1 至 L36、M1 至 N37、M1 至 F38、M1 至 R39 或 M1 至 A40 的缺失。
13. 如請求項 1 至 11 任一項所述之醫藥組合物，其中之該胺基端的缺失為 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 M1 至 T35、M1 至 L36、M1 至 N37、M1 至 F38 或 M1 至 R39 的缺失。
14. 如請求項 1 至 11 任一項所述之醫藥組合物，其中該胺基端的缺失為 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 M1 至 T35、M1 至 L36、M1 至 N37 或 M1 至 F38 的缺失。
15. 如請求項 1 至 11 任一項所述之醫藥組合物，其中該胺基端的缺失為 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 M1 至 T35 的缺失。
16. 如請求項 1 至 11 任一項所述之醫藥組合物，其中該胺基端的缺失為 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 M1 至 L36 的缺失。
17. 如請求項 1 至 8 任一項所述之醫藥組合物，其中該胺基端的缺失為 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 M1 至 N37 的缺失。
18. 如請求項 1 至 11 任一項所述之醫藥組合物，其中該 PH20 變異體的該羧基端以 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 I465、D466、A467、F468、K470、P471、P472、M473、E474、T475、E476、P478、I480、Y482、A484、P486、T488 或 S490 結尾。
19. 如請求項 1 至 11 任一項所述之醫藥組合物，其中該 PH20 變異體的該羧基端以 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 I465、D466、A467、F468、K470、P471、P472、M473、E474、T475、E476、P478、I480 或 Y482 結尾。
20. 如請求項 1 至 11 任一項所述之醫藥組合物，其中該 PH20 變異體的該羧基端以 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 I465、D466、A467、F468、K470 或 P471 結尾。
21. 如請求項 1 至 11 任一項所述之醫藥組合物，其中該 PH20 變異體的該羧基端以 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 I465、F468 或 P471 結尾。

22. 如請求項 1 至 8 任一項所述之醫藥組合物，其中該 PH20 變異體的該羧基端以 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 F468 結尾。
23. 如請求項 1 至 11 任一項所述之醫藥組合物，其中該胺基端的缺失為 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 M1 至 T35、M1 至 L36、M1 至 N37、M1 至 F38、M1 至 R39 或 M1 至 A40 的缺失，且該 PH20 變異體的該羧基端以 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 I465、D466、A467、F468、K470、P471、P472、M473、E474、T475、E476、P478、I480、Y482、A484、P486、T488 或 S490 結尾。
24. 如請求項 1 至 8 任一項所述之醫藥組合物，其中該胺基端的缺失為 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 M1 至 T35、M1 至 L36、M1 至 N37、M1 至 F38、M1 至 R39 或 M1 至 A40 的缺失，且該 PH20 變異體的該羧基端以 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 I465、D466、A467、F468、K470、P471、P472、M473、E474、T475、E476、P478、I480 或 Y482 結尾。
25. 如請求項 1 至 8 任一項所述之醫藥組合物，其中該胺基端的缺失為 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 M1 至 T35、M1 至 L36、M1 至 N37、M1 至 F38、M1 至 R39 或 M1 至 A40 的缺失，且該 PH20 變異體的該羧基端以 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 I465、D466、A467、F468、K470 或 P471 結尾。
26. 如請求項 1 至 8 任一項所述之醫藥組合物，其中該胺基端的缺失為 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 M1 至 T35、M1 至 L36、M1 至 N37、M1 至 F38、M1 至 R39 或 M1 至 A40 的缺失，且該 PH20 變異體的該羧基端以 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 I465、F468 或 P471 結尾。
27. 如請求項 1 至 8 任一項所述之醫藥組合物，其中該胺基端的缺失為 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 M1 至 T35、M1 至 L36、M1 至 N37、M1 至 F38、M1 至 R39 或 M1 至 A40 的缺失，且該 PH20 變異體的該羧基端以 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 F468 結尾。
28. 如請求項 23 所述之醫藥組合物，其中該胺基端的缺失為 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 M1 至 T35、M1 至 L36、M1 至 N37、M1 至 F38 或 M1 至 R39 的缺失。
29. 如請求項 23 所述之醫藥組合物，其中該胺基端的缺失為 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 M1 至 T35、M1 至 L36、M1 至 N37 或 M1 至 F38 的缺失。
30. 如請求項 24 所述之醫藥組合物，其中該胺基端的缺失為 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 M1 至 T35、M1 至 L36、M1 至 N37、M1 至 F38 或 M1 至 R39 的缺失。
31. 如請求項 24 所述之醫藥組合物，其中該胺基端的缺失為 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 M1 至 T35、M1 至 L36、M1 至 N37 或 M1 至 F38 的缺失。
32. 如請求項 25 所述之醫藥組合物，其中該胺基端的缺失為 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 M1 至 T35、M1 至 L36、M1 至 N37、M1 至 F38 或 M1 至 R39 的缺失。
33. 如請求項 25 所述之醫藥組合物，其中該胺基端的缺失為 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 M1 至 T35、M1 至 L36、M1 至 N37 或 M1 至 F38 的缺失。
34. 如請求項 26 所述之醫藥組合物，其中該胺基端的缺失為 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 M1 至 T35、M1 至 L36、M1 至 N37、M1 至 F38 或 M1 至 R39 的缺失。
35. 如請求項 26 所述之醫藥組合物，其中該胺基端的缺失為 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 M1 至 T35、M1 至 L36、M1 至 N37 或 M1 至 F38 的缺失。
36. 如請求項 27 所述之醫藥組合物，其中該胺基端的缺失為 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 M1 至 T35、M1 至 L36、M1 至 N37、M1 至 F38 或 M1 至 R39 的缺失。
37. 如請求項 27 所述之醫藥組合物，其中該胺基端的缺失為 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 M1 至 T35、M1 至 L36、M1 至 N37 或 M1 至 F38 的缺失。

38. 如請求項 9 至 11 任一項所述之醫藥組合物，其中該胺基端的缺失為 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 M1 至 T35、M1 至 L36、M1 至 N37、M1 至 F38 或 M1 至 R39 的缺失，且該 PH20 變異體的該羧基端以 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 I465、D466、A467、F468、K470、P471、P472、M473、E474、T475、E476、P478、I480、Y482、A484、P486、T488 或 S490 結尾。
39. 如請求項 9 至 11 任一項所述之醫藥組合物，其中該胺基端的缺失為 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 M1 至 T35、M1 至 L36、M1 至 N37、M1 至 F38 或 M1 至 R39 的缺失，且該 PH20 變異體的該羧基端以 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 I465、D466、A467、F468、K470、P471、P472、M473、E474、T475、E476、P478、I480 或 Y482 結尾。
40. 如請求項 9 至 11 任一項所述之醫藥組合物，其中該胺基端的缺失為 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 M1 至 T35、M1 至 L36、M1 至 N37、M1 至 F38 或 M1 至 R39 的缺失，且該 PH20 變異體的該羧基端以 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 I465、D466、A467、F468、K470 或 P471 結尾。
41. 如請求項 9 至 11 任一項所述之醫藥組合物，其中該胺基端的缺失為 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 M1 至 T35、M1 至 L36、M1 至 N37、M1 至 F38 或 M1 至 R39 的缺失，且該 PH20 變異體的該羧基端以 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 I465、F468 或 P471 結尾。
42. 如請求項 9 至 11 任一項所述之醫藥組合物，其中該胺基端的缺失為 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 M1 至 T35、M1 至 L36、M1 至 N37、M1 至 F38 或 M1 至 R39 的缺失，且該 PH20 變異體的該羧基端以 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 F468 結尾。
43. 如請求項 38 所述之醫藥組合物，其中該胺基端的缺失為 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 M1 至 T35、M1 至 L36、M1 至 N37 或 M1 至 F38 的缺失。
44. 如請求項 39 所述之醫藥組合物，其中該胺基端的缺失為 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 M1 至 T35、M1 至 L36、M1 至 N37 或 M1 至 F38 的缺失。
45. 如請求項 40 所述之醫藥組合物，其中該胺基端的缺失為 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 M1 至 T35、M1 至 L36、M1 至 N37 或 M1 至 F38 的缺失。
46. 如請求項 41 所述之醫藥組合物，其中該胺基端的缺失為 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 M1 至 T35、M1 至 L36、M1 至 N37 或 M1 至 F38 的缺失。
47. 如請求項 42 所述之醫藥組合物，其中該胺基端的缺失為 SEQ ID NO: 1 的胺基酸殘基 M1 至 T35、M1 至 L36、M1 至 N37 或 M1 至 F38 的缺失。

圖式簡單說明

由以下詳細描述一併參考附圖將更清楚地理解本發明之上述及其他目的、特徵及其他優點。

圖 1A 示出在 45°C 之嚴苛的條件下之穩定性測試中 trastuzumab 的粒徑篩析層析圖。

圖 1B 示出在 45°C 之嚴苛的條件下之穩定性測試中依據製劑之 trastuzumab 單體蛋白的純度的變化。

圖 2A 及圖 2B 示出量測包含 trastuzumab 及新穎的 PH20 變異體 HP46 之製劑的蛋白質聚集溫度的結果。

圖 3A 為在 45°C 之嚴苛的條件下之穩定性測試中 trastuzumab 的弱陽離子交換(weak cation exchange, WCX)層析圖。

圖 3B 示出在 45°C 之嚴苛的條件下之穩定性測試中在製劑中之酸性變異體的相對量的變化(%)。

圖 3C 示出在 45°C 之嚴苛的條件下之穩定性測試中在製劑中之主峰的相對量的變化(%)。

圖 3D 示出 45°C 之嚴苛的條件下之穩定性測試中在製劑中之鹼性變異體的相對量的變化(%)。

圖 4 示出在 45°C 之嚴苛的條件下之穩定性測試中在製劑 5-7 中之 trastuzumab 單體蛋白的純度的變化。

圖 5A 示出在 45°C 之嚴苛的條件下之穩定性測試中在製劑 5-7 中之酸性變異體的相對量的變化(%)。

圖 5B 示出在 45°C 之嚴苛的條件下之穩定性測試中在製劑 5-7 中之主峰的相對量的變化(%)。

圖 5C 示出在 45°C 之嚴苛的條件下之穩定性測試中製劑 5-7 中之鹼性變異體的相對量的變化(%)。

圖 6A 示出在 40°C 之嚴苛的條件下之穩定性測試中量測在第 0 天及第 1 天之賀癌平(Herceptin)皮下注射製劑(賀癌平 SC)、trastuzumab + 野生型 PH20 (HW2)及 trastuzumab + PH20 變異體 HP46 之殘餘的酵素活性的結果。

圖 6B 示出在在 45°C 之嚴苛的條件下之穩定性測試中量測在第 0 天及第 1 天之賀癌平皮下注射製劑、trastuzumab + 野生型 PH20 (HW2)及 trastuzumab + PH20 變異體 HP46 之殘餘的酵素活性的結果。

圖 7 示出在 40°C 之嚴苛的條件下 14 天之穩定性測試中製劑 8-10 的粒徑篩析層析分析結果。

圖 8A 示出使用動態光散射(Dynamic light scattering , DLS)設備量測蛋白質顆粒尺寸的變化的結果。

圖 8B 示出量測蛋白質聚集溫度的結果。

圖 9A 示出在 40°C 之嚴苛的條件下之穩定性測試中製劑 8 的弱陽離子交換(weak cation exchange , WCX)層析圖。

圖 9B 示出在 40°C 之嚴苛的條件下之穩定性測試中在製劑 8-10 中之酸性變異體的相對量的變化(%)。

圖 9C 示出在 40°C 之嚴苛的條件下之穩定性測試中在製劑 8-10 中之主峰的相對量的變化(%)。

圖 9D 示出在 40°C 之嚴苛的條件下之穩定性測試中在製劑 8-10 中之鹼性變異體的相對量的變化(%)。

圖 10 示出在 40°C 之嚴苛的條件下之穩定性測試中製劑 8-10 的相對酵素活性的變化(%)。

圖 11 示出在 40°C 之嚴苛的條件下之穩定性測試中製劑 11-13 之 trastuzumab 單體的純度的變化。

圖 12A 示出在 40°C 之嚴苛的條件下之穩定性測試中製劑 11 的弱陽離子交換(weak cation exchange , WCX)層析圖。

圖 12B 示出在 40°C 之嚴苛的條件下之穩定性測試中在製劑 11-13 中之酸性變異體的相對量的變化(%)。

圖 12C 示出在 40°C 之嚴苛的條件下之穩定性測試中在製劑 11-13 中之主峰的相對量的變化(%)。

圖 12D 示出在 40°C 之嚴苛的條件下之穩定性測試中在製劑 11-13 中之鹼性變異體的相對量的變化(%)。

圖 13 示出在 40°C 之嚴苛的條件下之穩定性測試中製劑 11-13 的相對酵素活性的變化(%)。

圖 14 示出在 40°C 之嚴苛的條件下之穩定性測試中製劑 14-16 中之 rituximab 單體的純度的變化。

圖 15 示出在 40°C 之嚴苛的條件下之穩定性測試中製劑 14-16 的相對酵素活性的變化(%)。

圖 16 示出在 40°C 之嚴苛的條件下之穩定性測試中製劑 17 及 18 的相對酵素活性的變化。

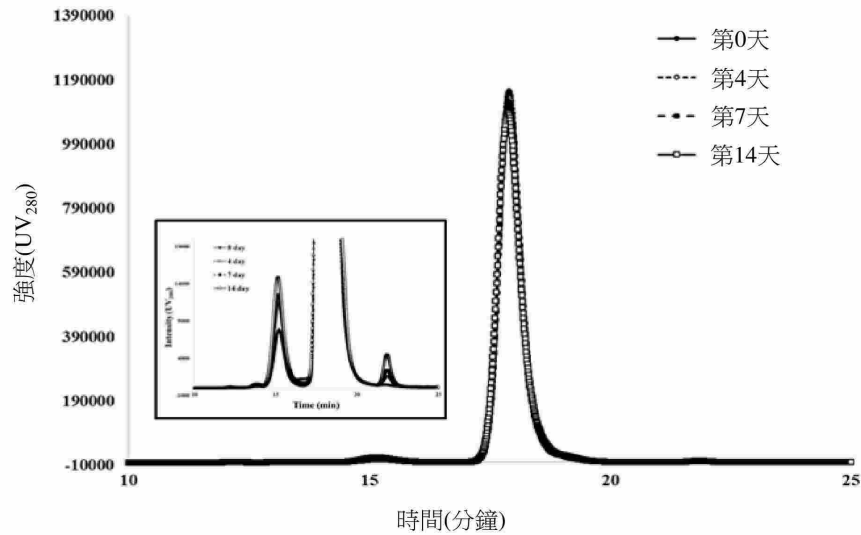
圖 17 示出在 40°C 之製劑 19-22 的粒徑篩析層析分析結果。

圖 18 示出在 40°C 之嚴苛的條件下之穩定性測試中製劑 19-22 的相對酵素活性的變化。

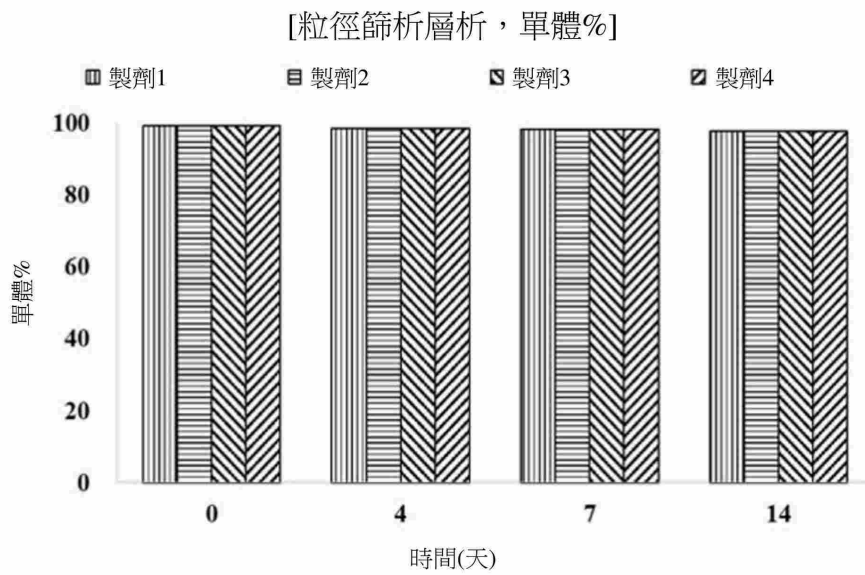
圖 19 示出重組人類 PH20 及 HP46 根據 pH 變化之酵素活性的變化。

(6)

圖 20 示出在 9 週齡之史道二氏大鼠(Sprague-Dawley rats)中賀癌平皮下注射產品(賀癌平 SC)及賀癌平皮下注射之生物相似候選者(trastuzumab + HP46; 賀癌平 SC BS)的藥物動力學的實驗結果，其中賀癌平及賀癌平生物相似候選者以每隻 18 毫克/公斤之量注射，皮下注射製劑包含 100 單位之 rHuPH20 及 100 單位之 HP46(於 pH 5.3)。

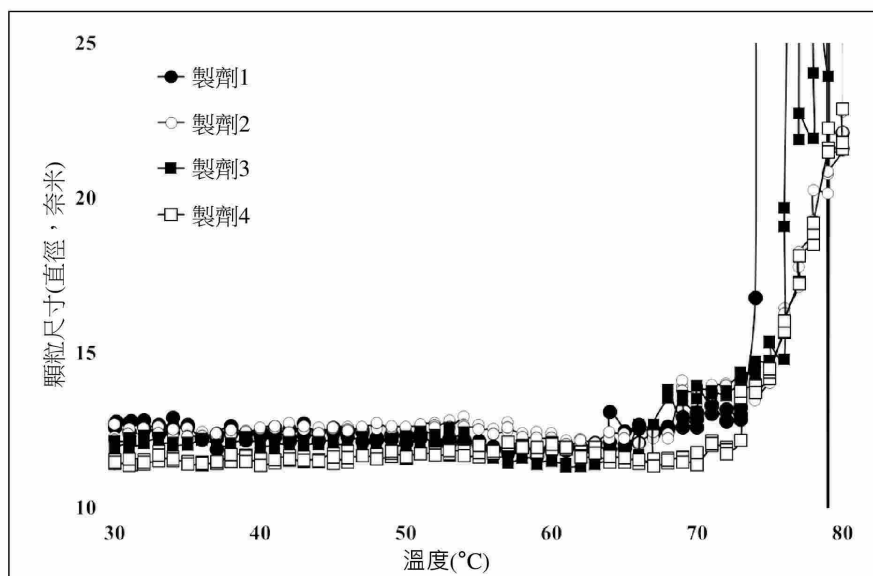


【圖1A】



【圖1B】

(7)

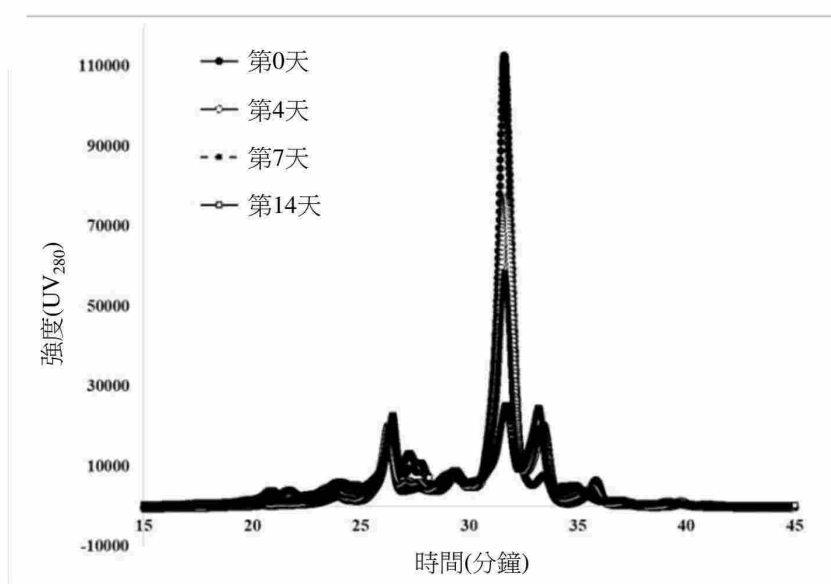


【圖2A】

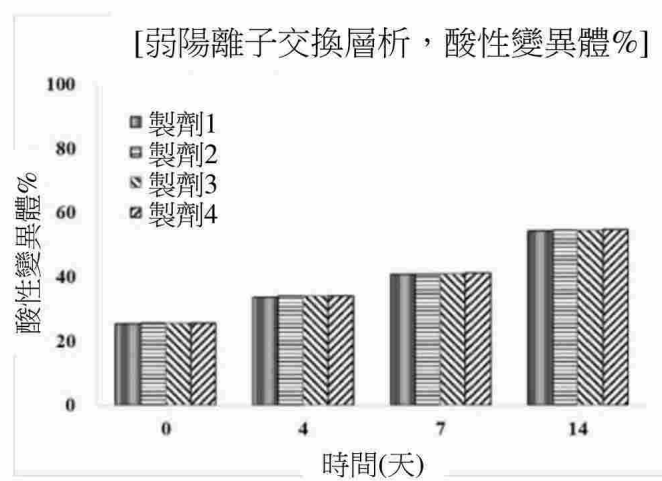
	聚集溫度(°C)
製劑1	74°C
製劑2	76°C
製劑3	76°C
製劑4	76°C

【圖2B】

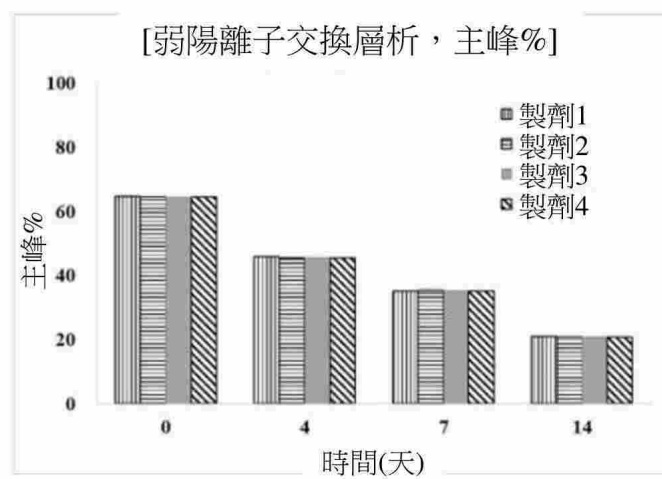
(8)



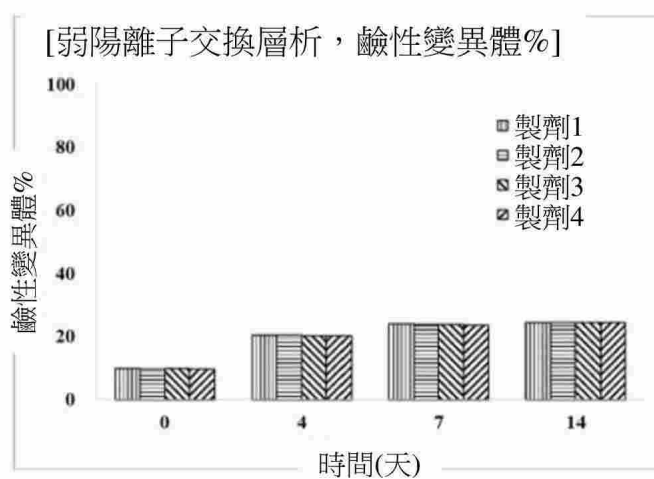
【圖3A】



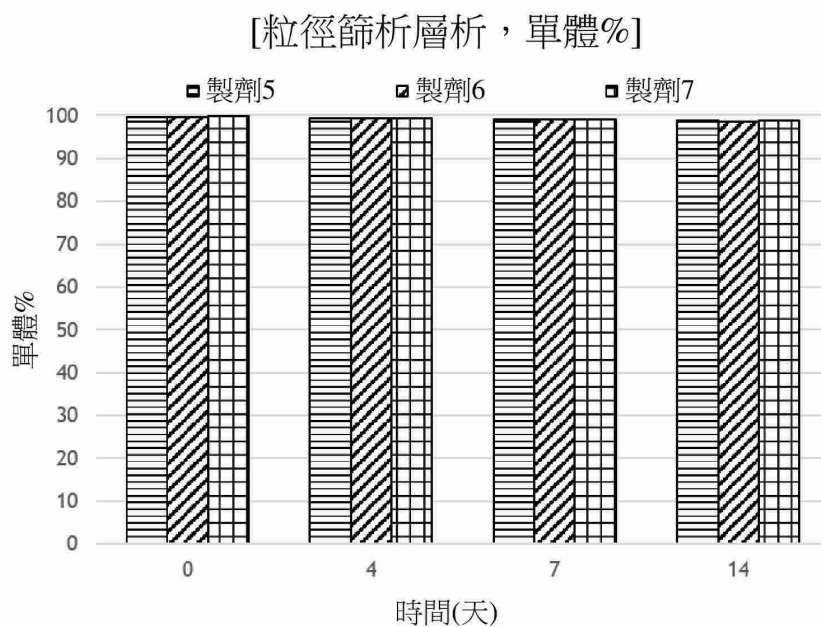
【圖3B】



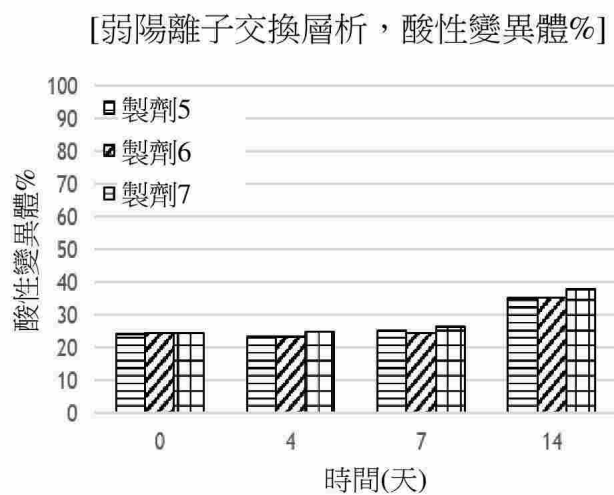
【圖3C】



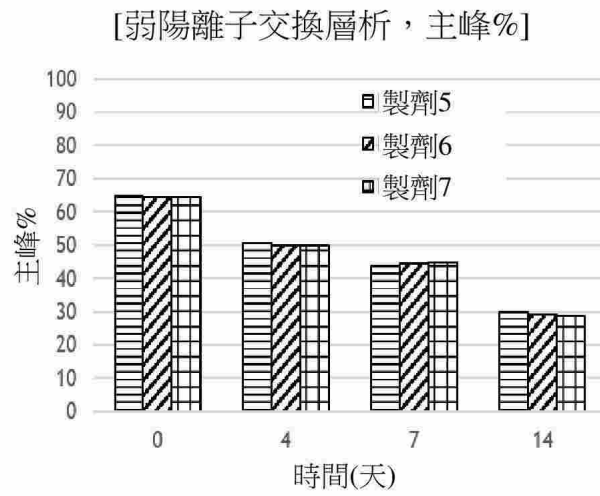
【圖3D】



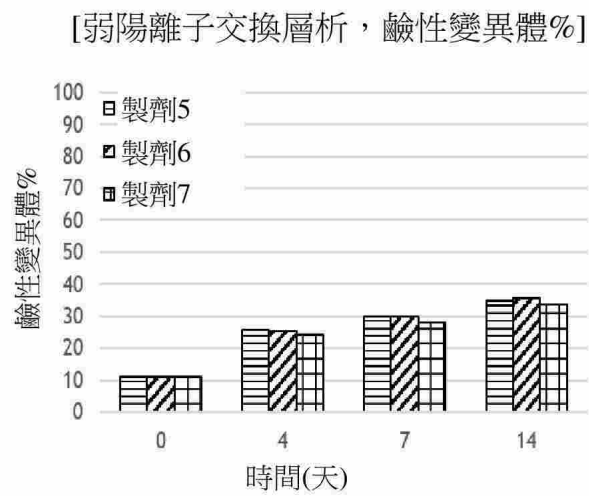
【圖4】



【圖5A】

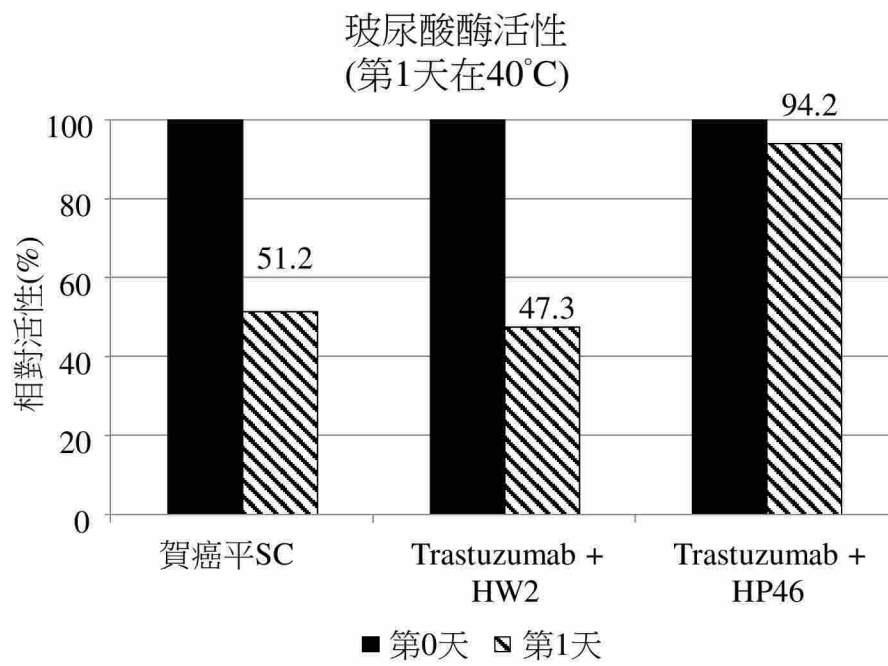


【圖5B】

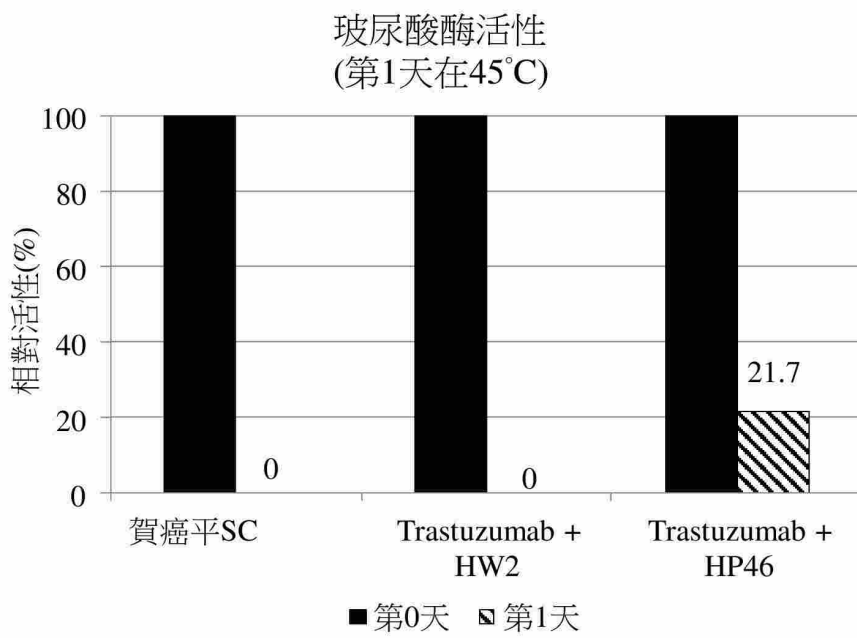


【圖5C】

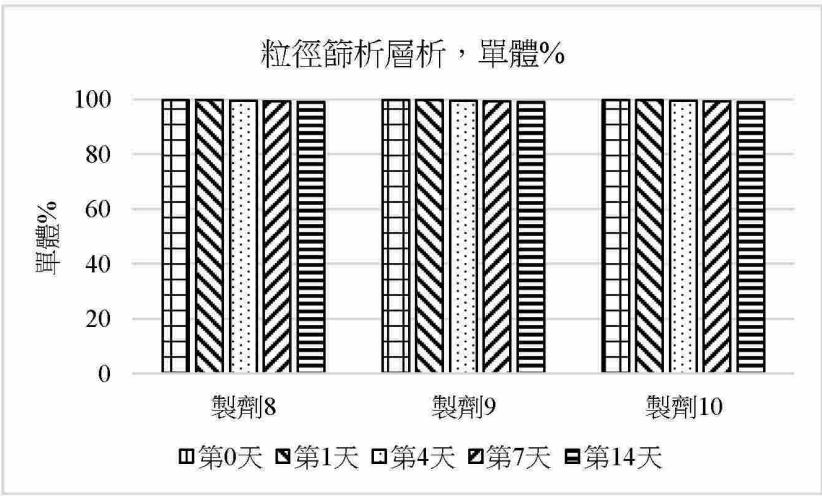
(12)



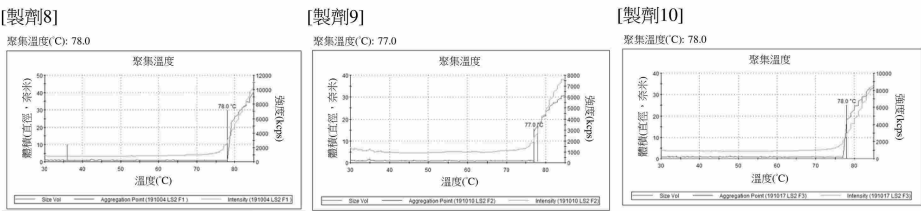
【圖6A】



【圖6B】



【圖7】

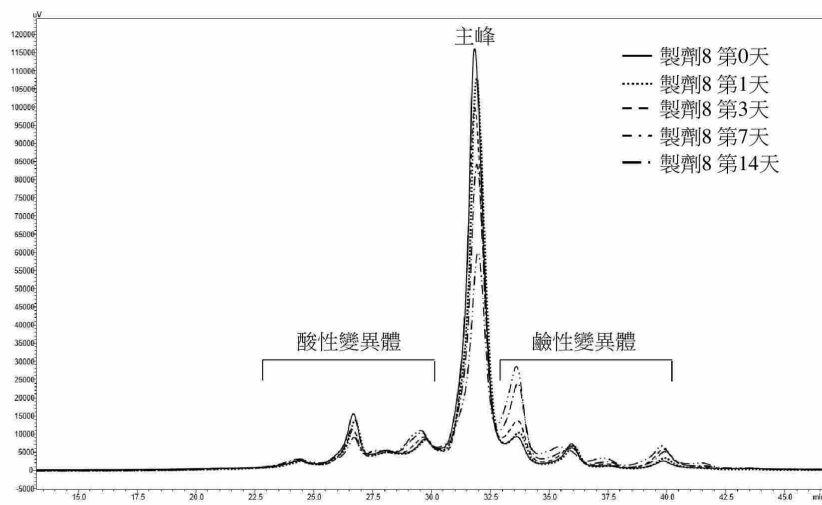


【圖8A】

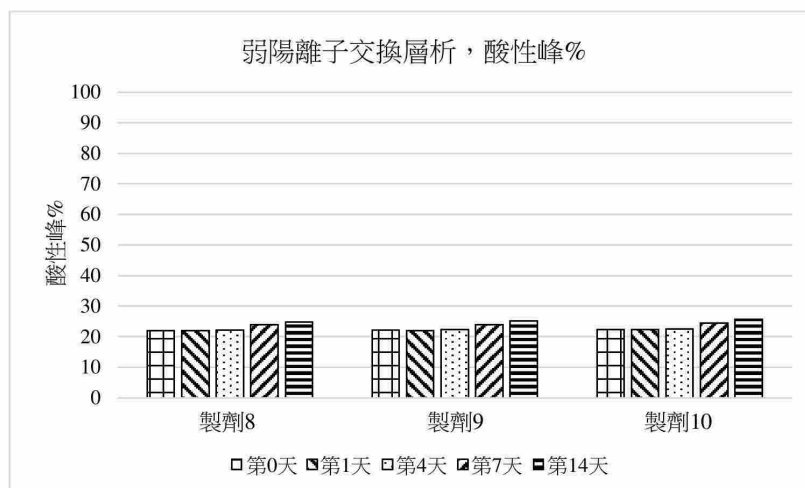
	1	2	3	平均值	標準差	相對標準差
製劑8	78°C	79°C	78°C	78.3°C	0.6	0.7
製劑9	78°C	77°C	77°C	77.3°C	0.6	0.7
製劑10	77°C	78°C	78°C	77.7°C	0.6	0.7

【圖8B】

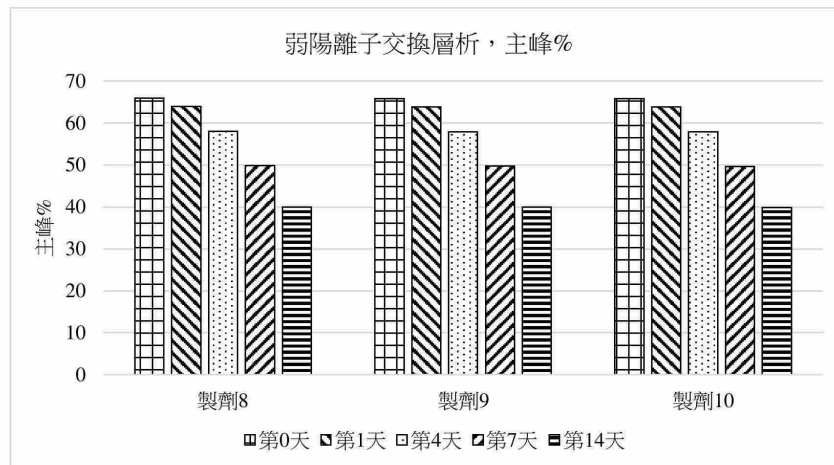
(14)



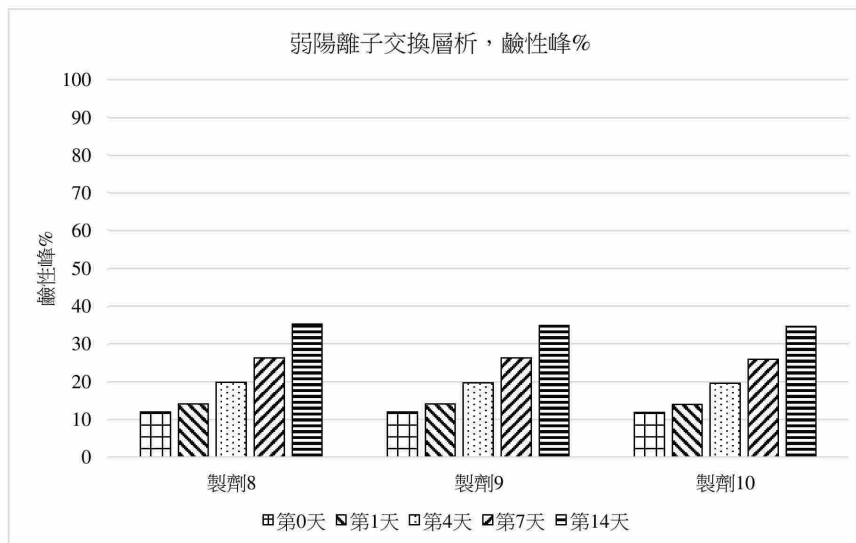
【圖9A】



【圖9B】

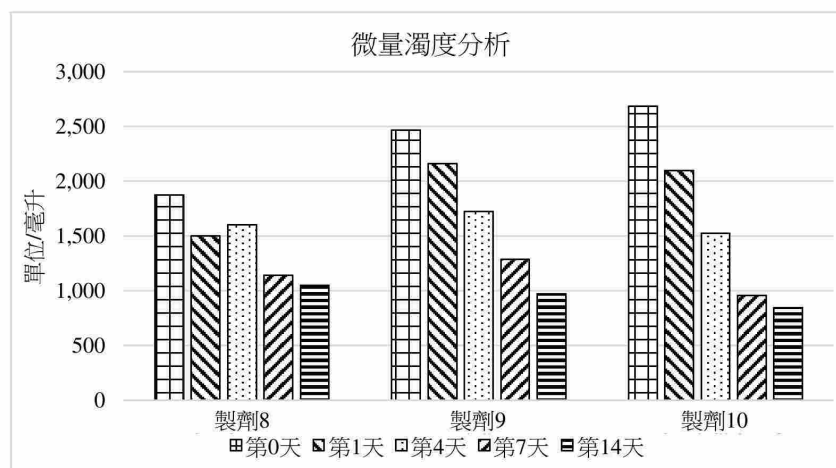


【圖9C】

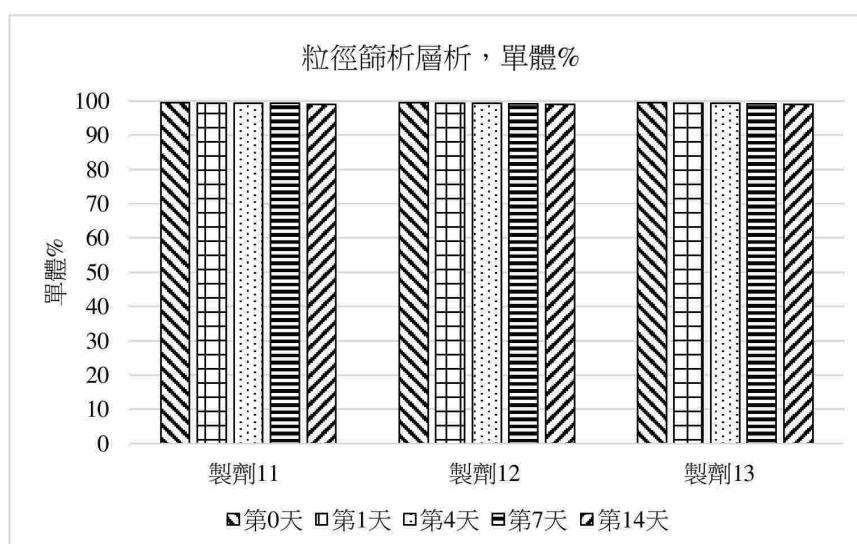


【圖9D】

(16)

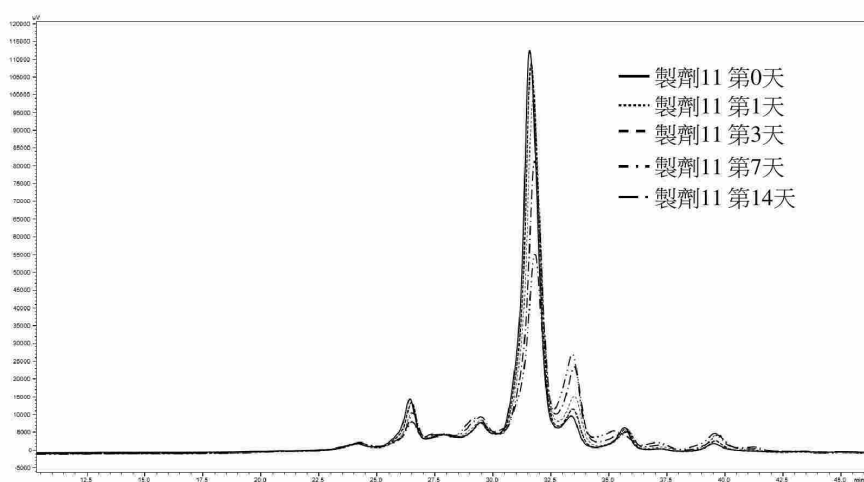


【圖10】

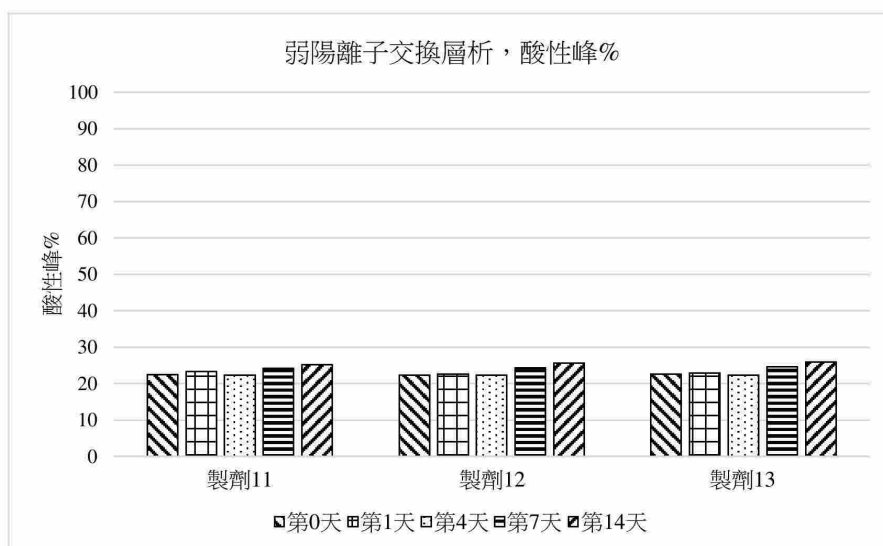


【圖11】

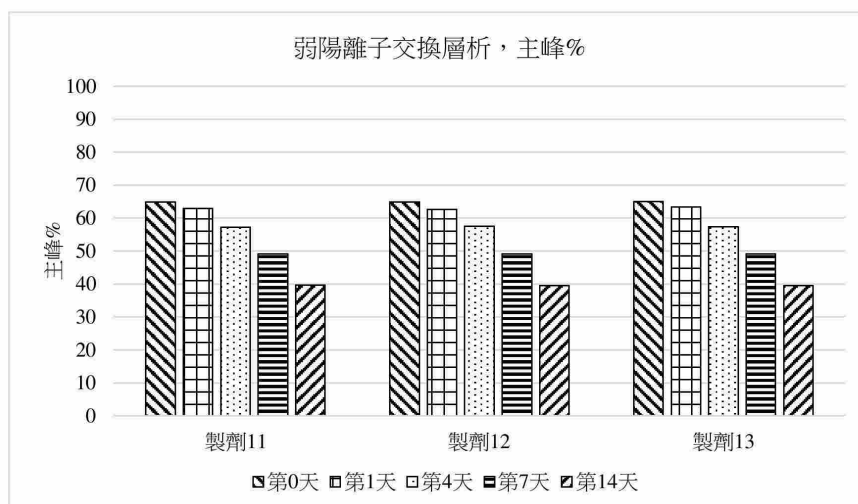
(17)



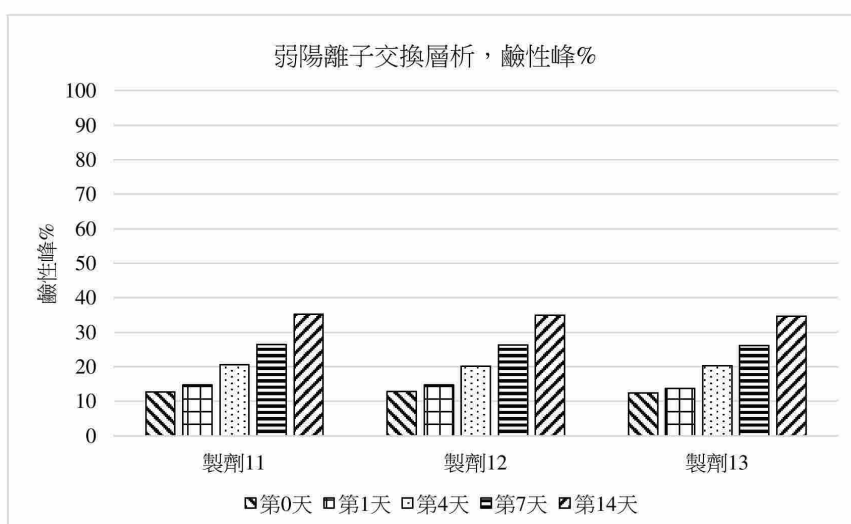
【圖12A】



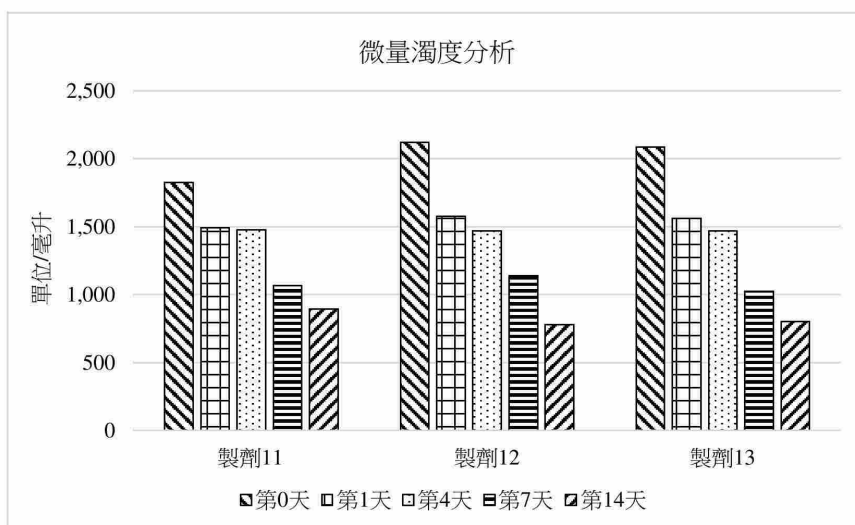
【圖12B】



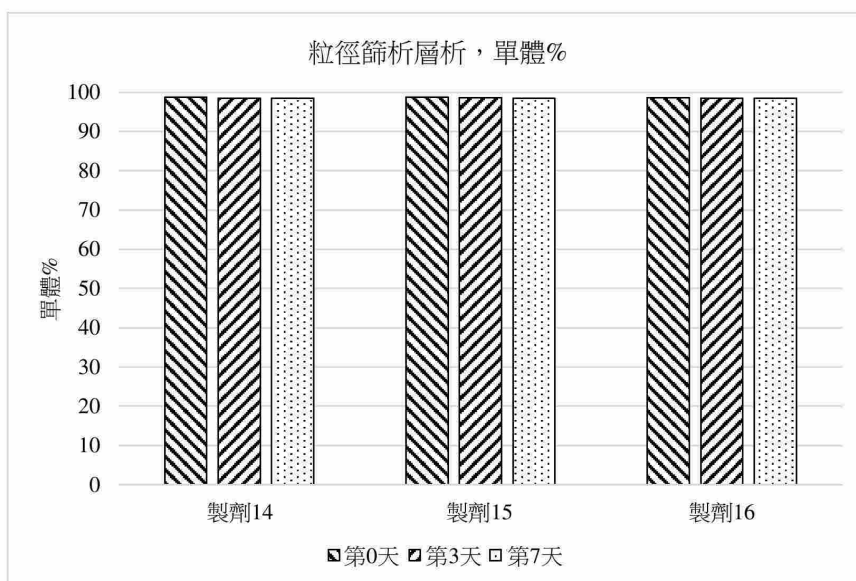
【圖12C】



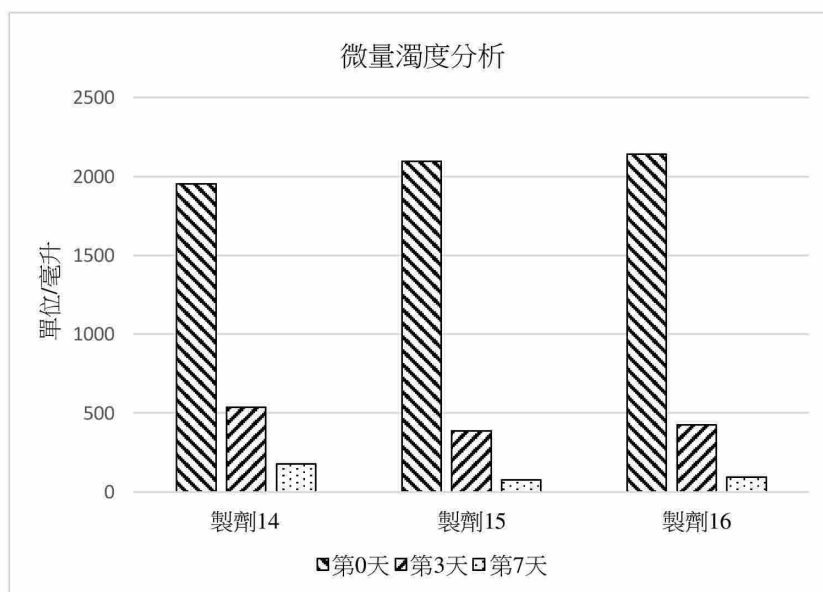
【圖12D】



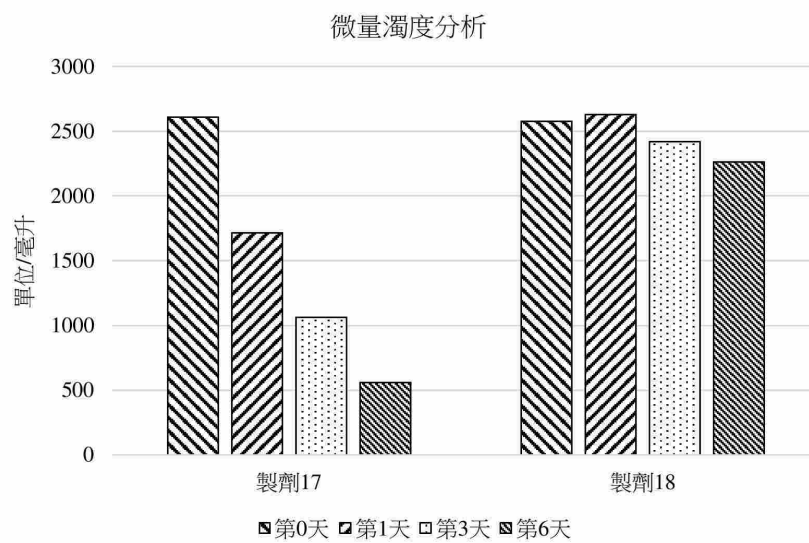
【圖13】



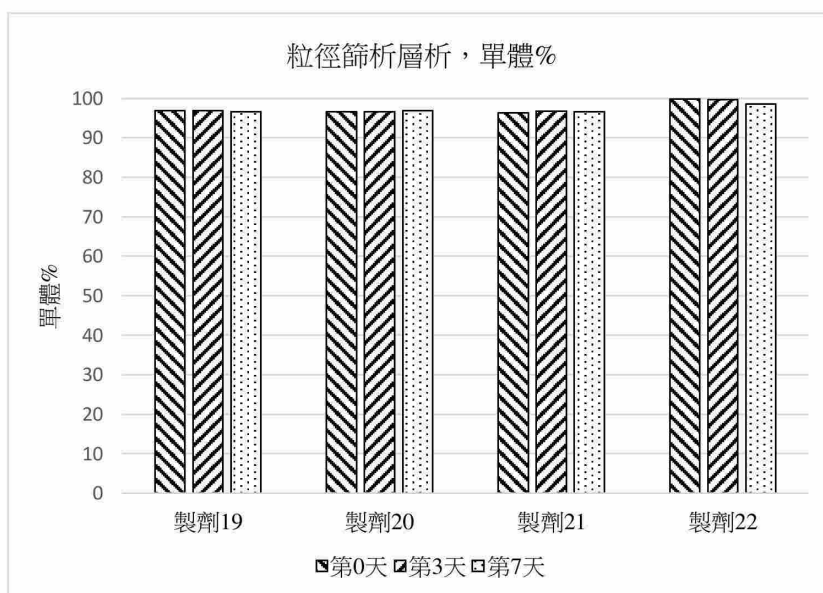
【圖14】



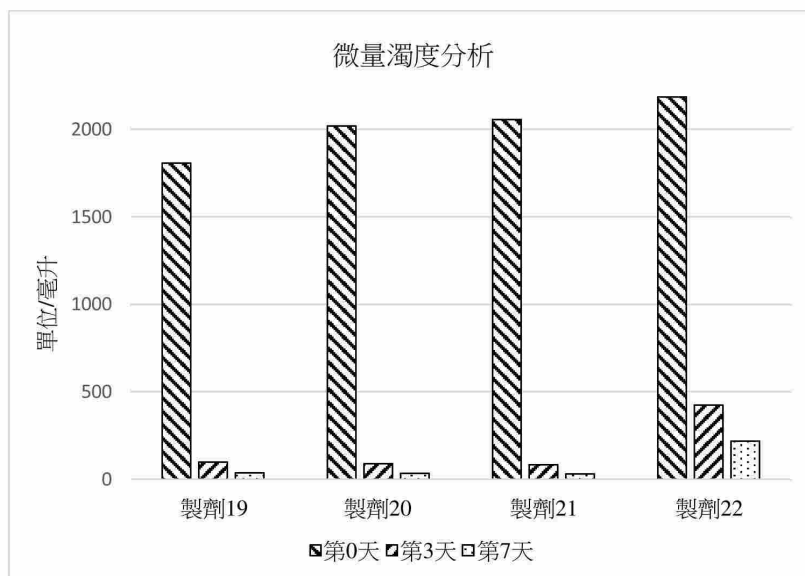
【圖15】



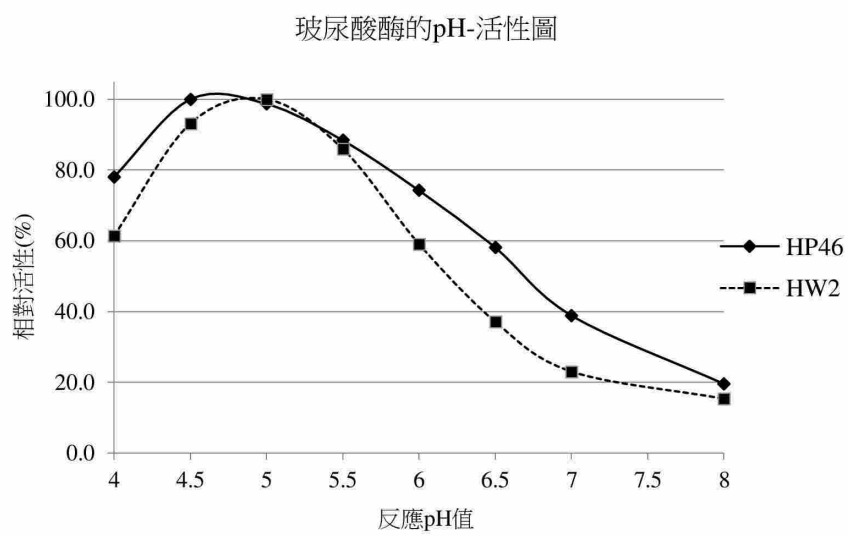
【圖16】



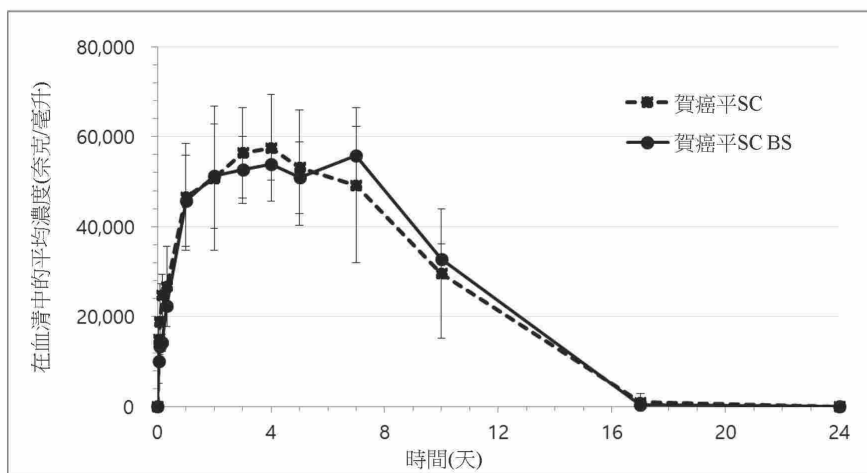
【圖17】



【圖18】



【圖19】



【圖20】