

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 38/17 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 99803735.4

[45] 授权公告日 2006 年 7 月 19 日

[11] 授权公告号 CN 1264569C

[22] 申请日 1999.3.5 [21] 申请号 99803735.4
[30] 优先权
[32] 1998. 3. 6 [33] JP [31] 54799/98
[86] 国际申请 PCT/JP1999/001080 1999.3.5
[87] 国际公布 WO1999/044630 日 1999.9.10
[85] 进入国家阶段日期 2000.9.6
[71] 专利权人 中外制药株式会社
地址 日本东京
[72] 发明人 住田秀司 佐藤泰
审查员 张 建

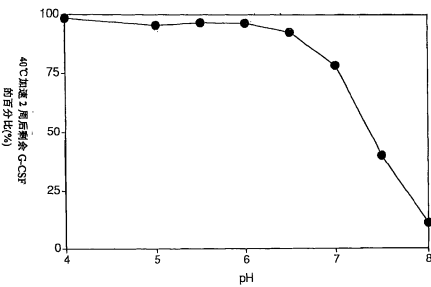
[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所
代理人 陈文平

权利要求书 2 页 说明书 10 页 附图 3 页

[54] 发明名称
无蛋白制剂

[57] 摘要

本发明涉及一种稳定的含粒细胞集落刺激因子制剂，该制剂含有粒细胞集落刺激因子和至少一种药学上可接受的表面活性剂并且具有等于或小于 7 的 pH，所述表面活性剂的含量是以每 1 重量份粒细胞集落刺激因子计等于或小于 1 重量份的表面活性剂。



1. 一种稳定的含粒细胞集落刺激因子制剂，该制剂包含具有糖链的粒细胞集落刺激因子和至少一种药学上可接受的表面活性剂并且具有6-6.8的pH，所述表面活性剂的含量是以每1重量份粒细胞集落刺激因子计等于或小于1重量份，该制剂不含有蛋白质作为稳定剂。
2. 权利要求1所述的含粒细胞集落刺激因子制剂，其中所述表面活性剂的含量是0.2至1重量份，以每1重量份粒细胞集落刺激因子计。
3. 权利要求2所述的含粒细胞集落刺激因子制剂，其中所述表面活性剂的含量是0.2至0.8重量份，以每1重量份粒细胞集落刺激因子计。
4. 权利要求2所述的含粒细胞集落刺激因子制剂，其中所述表面活性剂的含量是0.4至0.8重量份，以每1重量份粒细胞集落刺激因子计。
5. 权利要求2所述的含粒细胞集落刺激因子制剂，其中所述表面活性剂的含量是0.4或0.8重量份，以每1重量份粒细胞集落刺激因子计。
6. 权利要求1所述的含粒细胞集落刺激因子制剂，其中所述表面活性剂是至少一种选自下列的表面活性剂：非离子表面活性剂、阳离子表面活性剂和天然表面活性剂。
7. 权利要求6所述的含粒细胞集落刺激因子的制剂，其中所述非离子表面活性剂是脱水山梨糖醇脂肪酸酯、甘油脂肪酸酯、聚甘油脂肪酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烯甘油脂肪酸酯、聚乙二醇脂肪酸酯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯聚氧化丙烯烷基醚、聚氧乙烯烷基苯基醚、聚氧乙烯硬化蓖麻油、聚氧乙烯蜂蜡衍生物、聚氧乙烯羊毛脂衍生物、聚氧乙烯脂肪酸酰胺。

8. 权利要求 6 所述的含粒细胞集落刺激因子的制剂, 其中所述阳离子表面活性剂是烷基硫酸盐、聚氧乙烯烷基醚硫酸盐、磺基琥珀酸烷基酯盐。
9. 权利要求 6 所述的含粒细胞集落刺激因子的制剂, 其中所述天然表面活性剂是卵磷脂、甘油磷脂、神经鞘氨醇磷脂、蔗糖脂肪酸酯。
10. 权利要求 1 所述的含粒细胞集落刺激因子制剂, 其中所述表面活性剂是选自聚山梨酸酯 20 和聚山梨酸酯 80 的聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯。
11. 权利要求 1 所述的含粒细胞集落刺激因子制剂, 该制剂的 pH 为 6.2-6.8。
12. 权利要求 1 所述的含粒细胞集落刺激因子制剂, 该制剂包装在小瓶、安瓿或预装注射器中。
13. 稳定含粒细胞集落刺激因子制剂的方法, 包含加入至少一种药学上可接受的表面活性剂, 所述的表面活性剂的含量是以每 1 重量份粒细胞集落刺激因子计等于或小于 1 重量份, 其中所述的粒细胞集落刺激因子是具有糖链的粒细胞集落刺激因子, 并且所述的制剂的 pH 为 6-6.8, 该制剂不含有蛋白质作为稳定剂。
14. 权利要求 1 所述的含粒细胞集落刺激因子制剂, 其中所述粒细胞集落刺激因子具有一个或两个末端唾液酸。

无蛋白制剂

发明领域

本发明涉及含有粒细胞集落刺激因子的制剂，并且特别涉及通过防止因在容器壁上吸附、聚集、聚合、氧化等所致的活性组分损失和失活来稳定化的含粒细胞集落刺激因子制剂。

现有技术

粒细胞集落刺激因子(此后也称作“G-CSF”)是分子量约为 20,000 并作用于嗜神经(neutrophil)前体细胞促进其增殖和分化至成熟的糖蛋白。

通过培养获自口腔基底癌患者肿瘤细胞的细胞系，我们提纯出高纯度的人 G-CSF，由此成功克隆了人 G-CSF 基因，而且目前可以通过遗传工程在动物细胞中大量生产重组人 G-CSF。我们还成功地将这种纯化 G-CSF 转化为制剂产品，在市场上它作为抗感染剂供应(日本特许公告号 2116515)。

G-CSF 以极小的量应用，即含有 0.1-1000 μ g(优选 5-500 μ g)G-CSF 的制剂每周向每个成年人给药 1 至 7 次。然而，这种 G-CSF 被吸附在安瓿、注射器等的侧壁上。G-CSF 对于外部因素如温度、湿度、氧、紫外线等不稳定且敏感以致发生包括聚集、聚合或氧化在内的物理或化学变化，导致活性严重损失。

因此，已提出多种制剂设计以为市场提供稳定的 G-CSF 制剂。例如，已推荐一种含有选自醋酸、乳酸、柠檬酸、马来酸、磷酸及其盐或精氨酸及其盐的缓冲剂的制剂(JPA 号 505610/96)。也有建议含有 1-10,000 重量份表面活性剂/重量份 G-CSF 的 G-CSF 制剂(JPA 号 146826/88)。后一文献描述了表面活性剂的水平，特别是其下限极其严格以防止 G-CSF 的损失并且在含 G-CSF 液体制剂中实现稳定化作用。

本发明的一个目的是提供一种 G-CSF 制剂, 该制剂能够减小制备方法的复杂性并且该制剂对于长时间储存更加稳定。

发明概述

作为达到上述目进行的缜密研究的成果, 我们发现即使当制剂只含有极少量表面活性剂作为稳定剂时也可以获得稳定的 G-CSF 制剂, 基于该发现我们完成了本发明。

因此, 本发明提供一种稳定的含有粒细胞集落刺激因子和以每 1 重量份粒细胞集落刺激因子计 0.0001 - 1 重量份的至少一种药学上可接受表面活性剂并且 pH 等于或小于 7 的含粒细胞集落刺激因子制剂。

在此所用的“稳定化”是指在 25℃ 下保存 6 个月后剩余的 G-CSF 为 95% 或更多, 或在 40℃ 下保存 2 周后剩余的 G-CSF 等于或多于 75%。

附图简述

图 1. 是表示在 40℃ 下 2 周的加速试验中 pH 和剩余 G-CSF 的百分比之间关系的曲线图。

图 2 是表示在 40℃ 下 2 周的加速试验中 pH 和脱唾液酸化(desialylated)G-CSF 的产率之间关系的曲线图。

图 3 是表示在包装后经过 24 小时以每 1 重量份 G-CSF 计的吐温 20 重量份和吸附抑制率之间关系的曲线图。

本发明的最优选实施方案

任何高纯人 G-CSF 均可以用于本发明的液体制剂。具体说, G-CSF 可以衍生自天然原料或得自于遗传重组, 只要该 G-CSF 具有和哺乳动物的 G-CSF, 尤其是人 G-CSF 基本上相同的生物活性。遗传重组 G-CSF 可以具有和天然 G-CSF 相同的氨基酸序列或可以在该氨基酸序列中含有缺失、取代或添加的一个或多个氨基酸, 只要该遗传重组 G-CSF 具有所述的生物活性。本发明中的 G-CSF 可以通过任何方法制备, 例

如它们可以通过多种技术由人肿瘤细胞系的培养物提取和纯化，或可以通过在大肠杆菌、酵母、中国仓鼠卵巢(CHO)、C127 等中的遗传工程来制备且随后通过多种技术提取和纯化。首选在 CHO 细胞中通过遗传工程制备的 G-CSF。

适合获得本发明的含 G-CSF 稳定制剂的表面活性剂的典型实例包括：非离子表面活性剂，例如脱水山梨糖醇脂肪酸酯，如脱水山梨糖醇一辛酸酯、脱水山梨糖醇一月桂酸酯、脱水山梨糖醇一棕榈酸酯；甘油脂肪酸酯，例如甘油一辛酸酯、甘油一肉豆蔻酸酯、甘油一硬脂酸酯；聚甘油脂肪酸酯，例如十甘油基一硬脂酸酯、十甘油基二硬脂酸酯、十甘油基一亚油酸酯；聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯，例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇一月桂酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇一油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇一硬脂酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇一棕榈酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇三油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇三硬脂酸酯；聚氧乙烯山梨糖醇脂肪酸酯，例如聚氧乙烯山梨糖醇四硬脂酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇四油酸酯；聚氧乙烯甘油脂肪酸酯，例如聚氧乙烯甘油基一硬脂酸酯；聚乙二醇脂肪酸酯，例如聚乙二醇二硬脂酸酯；聚氧乙烯烷基醚，例如聚氧乙烯月桂基醚；聚氧乙烯聚氧化丙烯烷基醚，例如聚氧乙烯聚氧丙烯甘醇醚、聚氧乙烯聚氧丙烯丙基醚、聚氧乙烯聚氧丙烯鲸蜡基醚；聚氧乙烯烷基苯基醚，例如聚氧乙烯壬基苯基醚；聚氧乙烯硬化蓖麻油，例如聚硬化乙烯蓖麻油、聚氧乙烯硬化蓖麻油(聚氧乙烯氢化蓖麻油)；聚氧乙烯蜂蜡衍生物，例如聚氧乙烯山梨糖醇蜂蜡；聚氧乙烯羊毛脂衍生物，例如聚氧乙烯羊毛脂；聚氧乙烯脂肪酰胺，例如具有 6-18 HLB 的聚氧乙烯硬脂酰胺；阳离子表面活性剂，例如具有 C10-18 烷基的烷基硫酸盐，如鲸蜡基硫酸钠、月桂基硫酸钠、油基硫酸钠；EO 的平均摩尔数为 2-4 且具有 C10-18 烷基的聚氧乙烯烷基醚硫酸盐，如聚氧乙烯月桂基硫酸钠；具有 C8-18 烷基的磺基琥珀酸烷基酯盐，例如磺基琥珀酸月桂基酯钠；天然表面活性剂，例如卵磷脂；甘油鞘氨醇磷脂类(glycerophospholipids)；神经鞘氨醇磷脂类(sphingophospholipids)，例如鞘磷脂；其中脂肪酸含有 12 至 18 个碳原子的蔗糖脂肪酸酯。可以在本发明的

液体制剂中加入一种或两种或多种的上述表面活性剂。

优选的表面活性剂是聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯，更优选聚山梨酸酯(polysorbates)20、21、40、60、65、80、81、85，首选聚山梨酸酯 20 和 80。

表面活性剂在本发明含 G-CSF 制剂中的加入量以每 1 重量份 G-CSF 计一般为 0.0001-1 重量份，优选以每 1 重量份 G-CSF 计为 0.1-1 重量份，特别优选以每 1 重量份 G-CSF 计为 0.2-0.8 重量份，首选以每 1 重量份 G-CSF 计为 0.4-0.8 重量份。尤其当每 1ml 制剂中含有 125 μ g 或 250 μ g 的 G-CSF 时，适宜加入 100 μ g 的表面活性剂。因此，以每 1 重量份 G-CSF 计，尤其优选 0.4 重量份或 0.8 重量份的表面活性剂。当未加入任何蛋白质如白蛋白作为稳定剂时，在超过 1 重量份(以每 1 重量份 G-CSF 计)的表面活性剂的存在下长时间保存后，剩余 G-CSF 的百分比趋于降低。实际上 1 重量份或更少的表面活性剂(以每 1 重量份 G-CSF 计)就足以抑制 G-CSF 吸附在容器上。

本发明优选的含 G-CSF 制剂基本上不含有蛋白质作为稳定剂。一些上市产品含有蛋白质如人血清白蛋白或纯化明胶作为稳定剂来抑制 G-CSF 的化学或物理变化。但是，蛋白质作为稳定剂的加入包括一个极其复杂的用于消除病毒污染或其它问题的过程。

本发明的含 G-CSF 制剂的 pH 等于或小于 7，优选 5-7，更优选 6-6.8，首选 6.2-6.8。如下文的进一步说明，经过在 40℃ 下 2 周的加速试验后，剩余 G-CSF 的百分比在等于或小于 7 的 pH 下保持稳定。从这一点看，优选 pH 约是 7.0 或更低。经过在 40℃ 下 2 周的加速试验后测定的脱唾液酸化 G-CSF 的产率显示出在 4 或更小的 pH 下脱唾液酸化产物的含量急剧增加。从这一点看，优选 pH 约等于或大于 5。进一步考虑到中性条件适宜在作为注射制剂对人体给药时刺激性更小，首选 pH 为 6.2-6.8。

本发明的含 G-CSF 制剂含有稀释剂、增溶剂、等渗剂、赋形剂、pH 调节剂、柔化剂、含硫还原剂、抗氧剂等。例如，等渗剂包括聚乙二醇；和糖类如葡聚糖、甘露糖醇、山梨糖醇、肌醇、葡萄糖、果糖、

乳糖、木糖、甘露糖、麦芽糖、蔗糖、棉子糖。含硫还原剂包括 N-乙酰基半胱氨酸、N-乙酰基高半胱氨酸、硫辛酸、硫二甘醇、硫乙醇胺、硫代甘油、硫代山梨糖醇、硫代乙醇酸及其盐、硫代硫酸钠、谷胱甘肽和含巯基化合物如含有 1-7 个碳原子的巯基链烷酸。抗氧剂包括异抗坏血酸、二丁基羟甲苯、丁基羟基苯甲醚、 α -生育酚、醋酸生育酚、L-抗坏血酸及其盐、L-抗坏血酸棕榈酸酯、L-抗坏血酸硬脂酸酯、酸式亚硫酸钠、亚硫酸钠、没食子酸三戊酯、没食子酸丙酯或螯合剂如乙二胺四乙酸二钠盐(EDTA)、焦磷酸钠、偏磷酸钠。可以作为赋形剂加入的是氨基酸,例如甘氨酸、半胱氨酸、苏氨酸、胱氨酸、色氨酸、甲硫氨酸、赖氨酸、羟赖氨酸、组氨酸、精氨酸。也可以含有其它常加入液体制剂中的成分,例如无机盐如氯化钠、氯化钾、氯化钙、磷酸钠、磷酸钾、碳酸氢钠;和有机盐,如柠檬酸钠、柠檬酸钾、醋酸钠。

G-CSF 在本发明液体制剂中的含量取决于被治疗疾病的性质、疾病的严重程度、患者的年龄或其它因素,但通常是在 1 至 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 优选 10 至 800 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 更优选 50 至 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

本发明的液体制剂可以通过将这些组分溶解在液体制剂领域中已知的缓冲水溶液如磷酸盐和/或柠檬酸盐缓冲液中来制备。优选的磷酸盐缓冲液是磷酸氢二钠-磷酸二氢钠盐系列,并且优选的柠檬酸盐缓冲液是柠檬酸钠缓冲液。

本发明稳定的含 G-CSF 制剂一般经非肠道途径如注射(皮下、静脉内或肌肉内注射)给药或经皮、经粘膜、经鼻或经肺给药,但也可以口服给药。

本发明的含 G-CSF 制剂一般包装在密封和灭菌的塑料或玻璃容器中。所述容器可以作为规定剂型提供,例如安瓿、小瓶或一次性注射器,或可以作为大剂型提供,如注射用袋或瓶。优选含 G-CSF 制剂作为包装在小瓶、安瓿或预装注射器的剂型提供。

如下列实施例所示,本发明的含 G-CSF 制剂经过在 40 $^{\circ}\text{C}$ 下 2 周的加速试验后或经过在 25 $^{\circ}\text{C}$ 下保存 6 个月后表现出极佳的剩余 G-CSF

百分比。G-CSF 的糖链具有一个或两个末端唾液酸，它们可在长时间保存的过程中断裂。发现本发明的含 G-CSF 制剂实际上经过在 40℃ 下 2 周的加速试验后脱唾液酸化产物保持在低比率。此外，不论容器是何种形状如小瓶或注射器，本发明的含 G-CSF 制剂可以充分抑制吸附在容器上，并且经过在 40℃ 下 2 周的加速试验后和在 25℃ 下 6 个月的保存后表现出极佳的剩余 G-CSF 百分比。

下列实施例进一步举例说明本发明，但不对本发明构成限制。

实施例

试验方法

将 250mg G-CSF，0.1g 聚山梨酸酯 20 和 30g D-甘露糖醇的混合物称重并且用调至如下表所示的不同 pH，和随后调节至 1L 的总量。

表 1

pH	G-CSF	聚山梨酸酯 20	甘露糖醇	磷酸钠缓冲液	总量
4.0	250mg	0.1g	30g	等于 25mM	1L
5.0	250mg	0.1g	30g	同上	1L
5.5	250mg	0.1g	30g	同上	1L
6.0	250mg	0.1g	30g	同上	1L
6.5	250mg	0.1g	30g	同上	1L
7.0	250mg	0.1g	30g	同上	1L
7.5	250mg	0.1g	30g	同上	1L
8.0	250mg	0.1g	30g	同上	1L

将各个配制溶液在灭菌条件下制备和过滤，此后将 1ml 各溶液灭菌包装在 1 个小瓶中并密封，制成 G-CSF 液体制剂。

将由此灭菌制备的含 250µg/ml G-CSF 的制剂在 40℃ 的恒温箱中放置 2 周。

按照下列方法 1 测定各瓶中 G-CSF 的含量。按照下列方法 2 测定各瓶中脱唾液酸化 G-CSF 的含量。

方法 1

在 C4 反相色谱柱(4.6mm × 250mm, 300 埃)上用纯水、乙腈和三氟乙酸作为流动相。通过反相高效液体色谱测定 G-CSF 的含量。注射等价于 5μg G-CSF 的量并且用乙腈梯度剂洗脱 G-CSF, 用分光光度计在 215nm 的波长下检测。

利用通过这种方法测定的 G-CSF 含量按照下列公式计算出经过在 40℃ 下 2 周的加速试验后的剩余 G-CSF 百分比(%)。

剩余百分比(%) = [(40℃ 下加速 2 周后的 G-CSF 含量)/(未经加速的 G-CSF)] × 100

方法 2

通过阳离子交换高效液体色谱检测脱唾液酸化 G-CSF(糖链上的唾液酸全部断裂)和 G-CSF(完整)。换言之, 用氯化钠梯度(0 - 500mM)在阳离子交换色谱柱(TSK 凝胶 DEAE)上用 20mM Tris-HCl 缓冲液(pH 7.4)作为流动相来洗脱上述两种物质, 用分光光度计在 215nm 的波长下检测。

利用通过这种方法测定的脱唾液酸化 G-CSF 和完整 G-CSF 的数值按照下列公式计算出经过在 40℃ 下加速 2 周后的脱唾液酸化 G-CSF 产率。

脱唾液酸化 G-CSF 的产率(%) = {(脱唾液酸化 G-CSF)/[(脱唾液酸化 G-CSF)+(完整 G-CSF)]} × 100

实施例 1: 不同 pH 对剩余 G-CSF 百分比的影响

对在如表 1 所示的多种 pH 下制备的液体制剂进行 40℃ 下 2 周的加速试验, 此后按照方法 1 的公式计算出剩余 G-CSF 的百分比。结果如图 1 所示。

当 pH 等于或小于 7 时, 剩余 G-CSF 的百分比等于 75% 或更高。

实施例 2: 不同 pH 对脱唾液酸化 G-CSF 的生成的影响

对在如表 1 所示的多种 pH 下制备的液体制剂进行 40℃ 下 2 周的

加速试验，此后按照方法 2 的公式计算出脱唾液酸化 G - CSF 的产率。结果如图 2 所示。

当 pH 在 5 - 7 的范围内时，脱唾液酸化 G - CSF 的产率极低。

实施例 3: 表面活性剂的浓度对 G - CSG 在容器上的吸附作用的影响

向 250mg G-CSF 和 5.844g 氯化钠的混合物中加入聚山梨酸酯 20 达到如表 2 所示的浓度，并且用磷酸钠缓冲液将混合物的 pH 调至 6.5 和总量为 1L。

表 2

聚山梨酸酯 20	G - CSF	氯化钠	磷酸钠缓冲液	pH	总量
0g	250mg	5.844g	等于 15mM	6.5	1L
0.02g	250mg	5.844g	同上	6.5	1L
0.05g	250mg	5.844g	同上	6.5	1L
0.1g	250mg	5.844g	同上	6.5	1L
0.2g	250mg	5.844g	同上	6.5	1L
0.5g	250mg	5.844g	同上	6.5	1L

如表 2 所示的各种 G - CSF 配制溶液在灭菌条件下制备和过滤，此后将 1ml 的各个溶液灭菌包装在小瓶 (未经处理的白色玻璃小瓶 (5ml)，Murase Glass 生产) 中，并且通过方法 1 所示的反相高效液体色谱在包装后立刻和包装后经过 24 小时后测定 G - CSF 的含量。

利用通过这种方法测定的 G - CSF 含量按照下列公式计算出包装后经过 24 小时的吸附抑制率 (%)。

吸附抑制率 (%) = [(包装后经过 24 小时的 G - CSF 含量)/(包装后即刻的 G - CSG 含量)] × 100

结果如表 3 和附图 3 所示。

表 3

重量份*)	吸附抑制率
0	94. 5%
0. 08	95. 0%
0. 2	97. 5%
0. 4	97. 0%
0. 8	100%
2	99. 5%

*)重量份: 以每 1 重量份 G - CSF 计的吐温 20 的重量份

当吐温浓度是 1 重量份(以每 1 重量份 G - CSF 计)或更少时也具有足够的吸附抑制率。

实施例 4: 包装在小瓶或注射器中的制剂的稳定性

灭菌条件下制备含有 250mg G-CSF、0.1g 聚山梨酸酯 20 和 7g 氯化钠的总量为 1L 和 pH 调至 6.5 的配制溶液, 过滤, 此后将 1ml 各个溶液灭菌包装在小瓶(参见上文)或注射器(Hypac SFC, 长 1ml , Nippon Becton Dickinson & Co,. Ltd. 生产)中并密封, 制成如表 4 所示的 G - CSF 液体制剂。

表 4

G - CSF	聚山梨酸酯 20	氯化钠	磷酸钠缓冲液	pH	总量
250mg	0. 1g	7. 0g	15mM	6. 5	1L

将由此灭菌制备的含有 250μg/ml G - CSF 的制剂在 40℃ 的恒温箱中放置 2 周或在 25℃ 的恒温箱中放置 6 个月。

按照方法 1 所述方法测定 G - CSF 的含量, 按照方法 1 中的公式分别计算出经过 40℃ 下 2 周的加速试验后或在 25℃ 下保存 6 个月后的剩余 G - CSF 的百分比。

结果如表 5 所示。

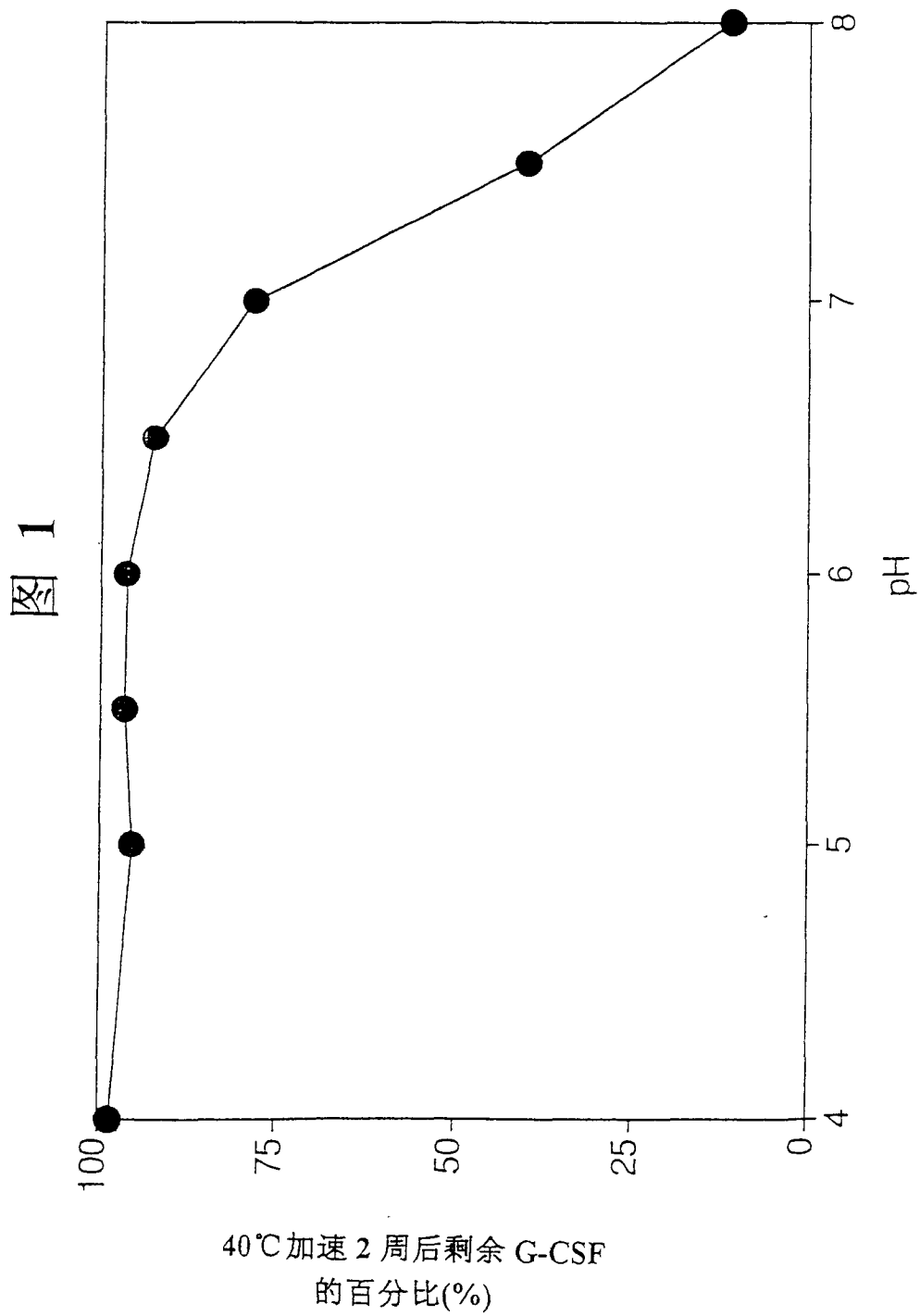
表 5

容器类型	剩余百分比	
	在 40℃ 下 2 周的加速试验	在 25℃ 保存 6 个月
小瓶	89.6%	98.4%
注射器	90.7%	97.9%

在小瓶和注射器中，经 40℃ 下 2 周的加速试验后的剩余百分比为 75% 或更高，经 25℃ 下保存 6 个月后的剩余百分比为 95% 或更高，由此证明本发明的 G-CSF 制剂极其稳定。

工业实用性

本发明的含 G-CSF 制剂，其中含有极少量表面活性剂，例如以每 1 重量份 G-CSF 计等于或小于 1 重量份的表面活性剂，可以有效解决有关因聚集、聚合、氧化或在容器壁上吸附所致的活性组分损失或活性降低的问题，这些问题是由外部因素，如制剂中存在的少量 G-CSF 的温度、湿度、氧、紫外线等造成。因此，本发明提供了降低生产过程中的复杂性和成本并且在长时间保存中保持稳定的液体制剂。



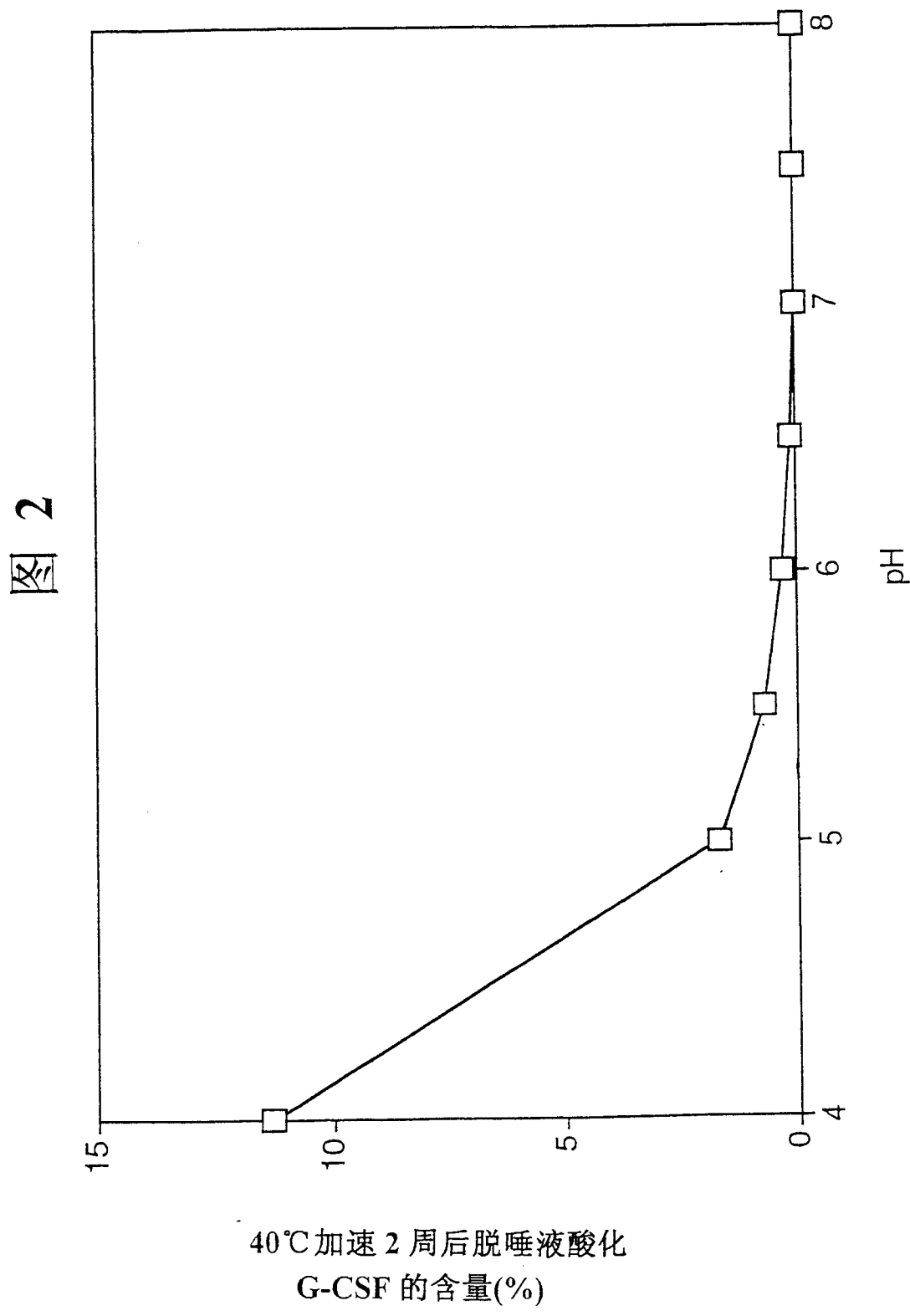


图 3

