

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6  
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利, 申請日期: 案號: , 有 無主張優先權  
 日本 1998年3月6日 10-054799 有主張優先權

有關微生物已寄存於: , 寄存日期: , 寄存號碼:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明(4)

羥乙撐山梨糖醇酐三硬脂酸酯等聚羥乙撐山梨糖醇酐脂肪酸酯；聚羥乙撐甘油單硬脂酸酯等的聚羥乙撐甘油脂肪酸酯；聚乙二醇二硬脂酸酯等的聚乙二醇脂肪酸酯；聚羥乙撐月桂基醚等聚羥乙撐烷基醚；聚羥乙撐聚羥丙二醇醚、聚羥乙撐聚羥丙烯丙醚、聚羥乙撐聚羥丙烯十六烷基醚等聚羥乙撐聚羥丙烯烷基醚；聚羥乙撐壬基苯醚等聚羥乙撐烷基苯醚；聚羥乙撐蓖麻油、聚羥乙撐硬化蓖麻油（聚羥乙撐硬氫蓖麻油）等聚羥乙撐硬化蓖麻油；聚羥乙撐山梨糖醇酐蜜蠟等聚羥乙撐蜜蠟衍生物；聚羥乙撐含水羊毛脂等的聚羥乙撐含水羊毛脂衍生物；聚羥乙撐硬脂酸胺等的聚羥乙撐脂肪酸胺等具HLB 6~18者；陰離子界面活性劑，例如有十六烷基硫酸鈉、月桂基硫酸鈉、油烯基硫酸鈉等含碳原子數為10~18烷基之烷基硫酸鹽；聚羥乙撐月桂基硫酸鈉等的氧化乙撐的平均附加莫耳數為2~4的烷基之碳原子數為10~18之聚羥乙撐烷基醚硫酸鹽；月桂基磺基琥珀酸酯鈉等的烷基之碳原子數為8~18的烷基磺酸酯鹽；自然界的界面活性劑、例如卵磷脂、甘油磷脂酯；鞘髓磷脂等神經鞘磷脂質；可舉出碳原子數12~18的脂肪酸的蔗糖脂肪酸酯等典型的例子。對於本發明的溶液製劑為，可添加這些界面活性劑的1種或2種以上之組合者。

較好的界面活性劑為聚羥乙撐山梨糖醇酐脂肪酸酯，特別好的為聚山梨酸酯20、21、40、60、65、80、81、85，其中最佳為聚山梨酸酯20及80。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(5)

本發明的含 G - C S F 製劑中所添加的界面活性劑之添加量為，對一般 1 重量份 G - C S F 而言為 0 . 0 0 0 1 ~ 1 重量份，較佳為對 1 重量份 G - C S F 而言為 0 . 0 1 ~ 1 重量份，更佳為對 1 重量份 G - C S F 而言為 0 . 4 ~ 0 . 8 重量份。特別於製劑量 1 ml 時的 G - C S F 含有量為 1 2 5  $\mu$  g 或 2 5 0  $\mu$  g 時，界面活性劑的添加量為 1 0 0  $\mu$  g 為佳。因此，對 1 重量份 G - C S F 而言，0 . 4 重量份或 0 . 8 重量份的界面活性劑之添加量特別佳。不添加白蛋白等蛋白質作為安定劑時，對 1 重量份 G - C S F 而言若界面活性劑的添加量超過 1 重量份時，長期保存後 G - C S F 殘存率會有降低的傾向出現。又，對 1 重量份 G - C S F 而言即使界面活性劑的添加量不足 1 重量份，亦可充分地抑制 G - C S F 對容器的吸著。

本發明之優良含 G - C S F 製劑中實際是不含有作為安定劑的蛋白質。現今市面上所提供的製品中，有為使抑制 G - C S F 的化學性與物理性變化，添加作為安定劑的人血清白蛋白或精劑明膠等蛋白質。然而，關於蛋白質作為安定劑而添加時，有著因要除去病毒的污染而必須進行非常煩雜的步驟等問題。

本發明的含 G - C S F 製劑之 pH 為 7 以下，較佳為 pH 5 ~ 7，更加為 pH 6 ~ 6 . 8，最佳為 pH 6 . 2 ~ 6 . 8。如以下之敘述，進行 4 0 °C 下 2 星期的加速試驗後，G - C S F 殘存率安定於 pH 7 以下。由此觀點得

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(6)

知 pH 約為 7.0 以下時較佳。又，進行 40℃ 下 2 星期的加速試驗後測定 G - C S F 之醣鏈分解體的生成比，

pH 為 4 以下時可觀察出 pH 醣鏈分解體的含量急速增加。因此，由此觀點得知 pH 約為 5 以上時為佳。進一步地，作為注射劑投與於人體時以不具刺激性而接近中性為佳，綜合以上結果，pH 以 6.2 ~ 6.8 時最佳。

本發明的含 G - C S F 製劑中，可含有稀釋劑、溶解輔助劑、等張化劑、賦形劑、pH 調整劑、無痛化劑、緩衝劑、含硫還原劑、氧化防止劑等。例如作為等張化劑，有聚乙二醇；葡聚糖、甘露糖醇、山梨糖醇酐、肌醇、葡萄糖、果糖、乳糖、木糖、甘露糖、麥芽糖、蔗糖、棉子糖等的糖類可使用。作為含硫還原劑，有 N - 乙醯半胱胺酸、N - 乙醯高半胱胺酸、硫辛、硫撐二乙醇、硫代乙醇胺、硫甘油、硫代山梨糖醇、硫甘醇酸以及其鹽、硫代硫酸鈉、谷胱甘肽、以及碳原子數 1 ~ 7 的硫代鏈烷酸等含氫硫基等者可舉出。又，作為氧化防止劑，有刺山梨糖酸、二丁基羥甲苯、丁基羥茴香醚、 $\alpha$  - 生育酚、醋酸生育酚、L - 抗壞血酸以及其鹽、L - 抗壞血酸棕櫚酸酯、L - 抗壞血酸硬脂酯、亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉、沒食子酸三戊基、沒食子酸丙基或乙二胺四醋酸二鈉 (EDTA)、吡咯啉酸鈉、甲磷酸鈉等的螯合劑可舉出。作為賦形劑有甘胺酸、有半胱胺酸、蘇胺酸、胱胺酸、色胺酸、蛋胺酸、賴胺酸、羥賴胺酸、組胺酸、精胺酸等的胺基酸可添加。而氯化鎂、氯化鈣、磷酸鈉、磷酸鎂、碳酸氫鈉等無機

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明(7)

鹽；檸檬酸鈉、檸檬酸鎂、醋酸鈉等有機鹽的溶液製劑僅含有一般添加成分亦可。

本發明的溶液製劑中所含的 G - C S F 量，決定於治療病患的種類、疾病的嚴重度、患者的年齡等，而一般為  $1 \sim 1000 \mu\text{g} / \text{ml}$ ，較佳為  $10 \sim 800 \mu\text{g} / \text{ml}$ ，更加為  $50 \sim 500 \mu\text{g} / \text{ml}$ 。

本發明的溶液製劑可由這些成分乙磷酸及／或檸檬酸緩衝液等溶液製劑的分野中以公知的水性緩衝液溶解而調製出。磷酸緩衝液係以磷酸一氫化鈉 - 磷酸二氫化鈉系為佳，作為檸檬酸緩衝液以檸檬酸鈉的緩衝液為佳。

本發明中安定化的含 G - C S F 製劑以一般密封、滅菌的塑膠或玻璃容器收藏。容器如針藥管、管形瓶或丟棄式注射器以規定用量的形式供給，或以如注射用袋子或瓶子大量的形式供給亦可。較佳為填充管形瓶、注射用針藥管或填充式注射筒的型態供給含 G - C S F 製劑。

本發明的含 G - C S F 製劑如以下敘述的實施例，進行  $40^\circ\text{C}$  下 2 星期的加速試驗或  $25^\circ\text{C}$  下 6 個月的保存後，顯示亦有極為良好的 G - C S F 殘存率。又，G - C S F 具醣鏈末端 1 或 2 個唾液酸、但長期保存下唾液酸會被分解而生成分解體。本發明的含 G - C S F 製劑，進行  $40^\circ\text{C}$  下 2 星期的加速試驗後，以及  $25^\circ\text{C}$  下 6 個月的保存後顯示有極為良好的 G - C S F 殘存率。

本發明雖由以下實施例詳細說明，但不因此限定本發明的範圍。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明(8)

實施例

試驗方法

秤取 250 mg 的 G - C S F , 0 . 1 g 的聚山梨酸酯 20、30 g 的 D - 甘露糖醇，以磷酸鈉作為緩衝液，調整成如下述第 1 表所示的各種 pH 值後，以 1 L 作為全量。

[ 表 1 ]

調整液 pH	G-CSF	聚山梨酸 酯 20	甘露糖醇	磷酸鈉緩衝劑	全量
4.0	250 mg	0.1 g	30 g	25 mM 相當量	1 L
5.0	250 mg	0.1 g	30 g	25 mM 相當量	1 L
5.5	250 mg	0.1 g	30 g	25 mM 相當量	1 L
6.0	250 mg	0.1 g	30 g	25 mM 相當量	1 L
6.5	250 mg	0.1 g	30 g	25 mM 相當量	1 L
7.0	250 mg	0.1 g	30 g	25 mM 相當量	1 L
7.5	250 mg	0.1 g	30 g	25 mM 相當量	1 L
8.0	250 mg	0.1 g	30 g	25 mM 相當量	1 L

各調整液以無菌方式調製，進行濾過後，無菌的管形瓶中分別填充 1 mL，密封後製造出 G - C S F 溶液製劑。

以此無菌方式調製出含 250  $\mu$ g G - C S F 的製劑，以 40  $^{\circ}$ C 下的恆溫槽中靜置 2 星期。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明( 9 )

管形瓶中的 G - C S F 含有量依據下述方法測定。又，管形瓶中的 G - C S F 醣鏈分解體含量依據下述的方法 2 測定。

### 方法 1

使用 C 4 逆相管柱 ( 4 . 6 m m × 2 5 0 m m , 3 0 0 Å ) , 使用純水、乙腈、三氟醋酸作為移動相。以逆相系高速液體色譜法測定 G - C S F 含量。注入 G - C S F  $\mu$  g 的相當量, 以乙腈的梯度溶出 G - C S F , 使用波長 2 1 5 n m 的分光學方法檢測出。

使用本方法所測定出的 G - C S F 含量, 依據下述的式子, 進行 4 0 ° C 下 2 星期加速後算出殘存率 ( % ) 。

$$\text{殘存率 ( \% )} = \frac{(40^{\circ}\text{C} - 2\text{週加速後的} C - \text{CSF}\text{含量})}{(\text{未加速的} G - \text{CSF}\text{含量})} \times 100$$

### 方法 2

以陰離子交換高速液體色譜法, 檢驗出 G - C S F 醣鏈分解體 ( 存在於醣鏈末端的唾液酸全部被分解者 ) , 以及 G - C S F ( 未變化體 ) 。即, 使用陰離子交換管柱 ( TSKgel DEAE ) , 以 2 0 m M T r i s - H C l 緩衝液 ( p H 7 . 4 ) 作為移動相, 以 N a C l 梯度 ( 0 - 5 0 0 M m ) 溶出, 使用波長 2 1 5 n m 的分光學方法檢驗。

使用本方法所測定的 G - C S F 醣鏈分解體與 G - C S F 未變化體的測定值, 依據下述的式子, 算出於 4 0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 10 )

℃ 下 2 星期加速後的 G - C S F 醣鏈分解體生成比 ( % )

。

$$G - C S F \text{ 醣鏈分解體生成比 ( \% )}$$

$$= \frac{(G - CSF \text{ 醣鏈分解體})}{(G - CSF \text{ 醣鏈分解體}) + (G - CSF \text{ 未變化體})}$$

實施例 1 : 各種 p H 值 G - C S F 殘存率所達到的效果

第 1 表所記載的各種 p H 值所調製的溶液製劑，進行 4 0 ℃ 下 2 星期加速試驗後 G - C S F 殘存率以方法 1 所記載的式子算出。所得結果如圖 1 所示。

p H 為 7 以下時 G - C S F 殘存率為 7 5 % 以上。

實施例 2 : 各種 p H 值對生成 G - C S F 醣鏈分解體所達到的效果

第 1 表所記載的各種 p H 值所調製的溶液製劑，進行 4 0 ℃ 下 2 星期加速試驗後 G - C S F 醣鏈分解體生成比以方法 2 所記載的式子算出。所得結果如圖 2 所示。

p H 約於 5 ~ 7 的範圍內，而 G - C S F 醣鏈分解體的生成比極為低。

實施例 3 : 界面活性劑濃度對容器之 G - C S F 吸著所達到的效果

2 5 0 m g 的 G - C S F ，添加 5 . 8 4 4 g 的氯化鈉後，添加至下述表 2 所示的各種聚山梨酸酯 2 0 的濃度，以磷酸鈉緩衝液調整 p H 至 6 . 5 ，全量為 1 L 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 11 )

〔表 2〕

聚山梨酸酯 20	G-CSF	氯化鈉	磷酸鈉緩衝液	pH	全量
0 g	250 mg	5.844 g	15 mM 相當量	6.5	1 L
0.02 g	250 mg	5.844 g	15 mM 相當量	6.5	1 L
0.05 g	250 mg	5.844 g	15 mM 相當量	6.5	1 L
0.1 g	250 mg	5.844 g	15 mM 相當量	6.5	1 L
0.2 g	250 mg	5.844 g	15 mM 相當量	6.5	1 L
0.5 g	250 mg	5.844 g	15 mM 相當量	6.5	1 L

進行無菌調整與過濾的製造，表 2 記載的 G - C S F 各調整液，對管形瓶（村瀨硝子株式會社製的無處理白色管形瓶（5 ml））分別填充 1 ml，剛填充後以及經過填充後 2 4 小時後，以方法 1 所記載的逆相系高速液體色譜法測定 G - C S F 含量。

使用本方法所測定的 G - C S F 含量，依據下述的式子算出經過填充 2 4 小時後的吸著抑制率（%）。

$$\text{吸著抑制率（\%）} = \frac{\text{（填充後經過24小時的G-CSF含量）}}{\text{（剛填充後的G-CSF含量）}} \times 100$$

所得結果如表 3 以及圖 3 所示。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

## 五、發明說明 ( 13 )

如此無菌地調製出含 G - C S F 製劑，於 40 °C 的恆溫槽內靜置 2 星期，再於 25 °C 的恆溫槽內靜置 6 個月。

管形瓶中，或注射筒中的 G - C S F 含有量以方法 1 測定，於 40 °C 2 星期的加速後之 G - C S F 殘存率，以及 25 °C 下 6 個月保存後的 G - C S F 殘存率如方法 1 所記載的式子算出。

所得結果如表 5 所示。

[ 表 5 ]

容器形態	殘存率	
	40 °C -2 週加速品	25 °C -6 個月保存品
管形瓶充填製劑	89.6%	98.4%
注射筒充填製劑	90.7%	97.9%

本發明的 G - C S F 製劑對於管形瓶填充製劑、注射筒填充製劑中任一樣，於 40 °C 下 2 星期加速後的殘存率皆為 75 % 以上，而 25 °C 下 6 個月保存後的殘存率為 95 % 以上，顯示優良的安定性。

[ 產業上利用的可能性 ]

本發明的含 G - C S F 製劑為，含有對 1 重量份 G - C S F 而言少於 1 重量份之極少量的界面活性劑，因此關於製劑中微量存在的 G - C S F 因溫度、濕度、氧氣、紫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 14 )

外線等外在因素而產生締合、聚合、氧化或對容器壁的吸著等，使得有效成分的損失、活性低下等問題能夠有效地解決。因此，本發明可減少繁雜的製造步驟與成本、又可提供一種長期保存亦安定的溶液製劑。

〔圖面簡單說明〕

圖 1 為表示進行  $40^{\circ}\text{C}$  - 2 週之加速試驗後，pH 與 G - C S F 殘存率的關係圖。

圖 2 為表示進行  $40^{\circ}\text{C}$  - 2 週之加速試驗後，pH 與 G - C S F 醣鏈分解體生成比的關係圖。

圖 3 為表示填充後經過 24 小時後，對 1 重量份 G - C S F 而言之聚山梨酸酯為 20 重量份與吸著抑制率的關係圖。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

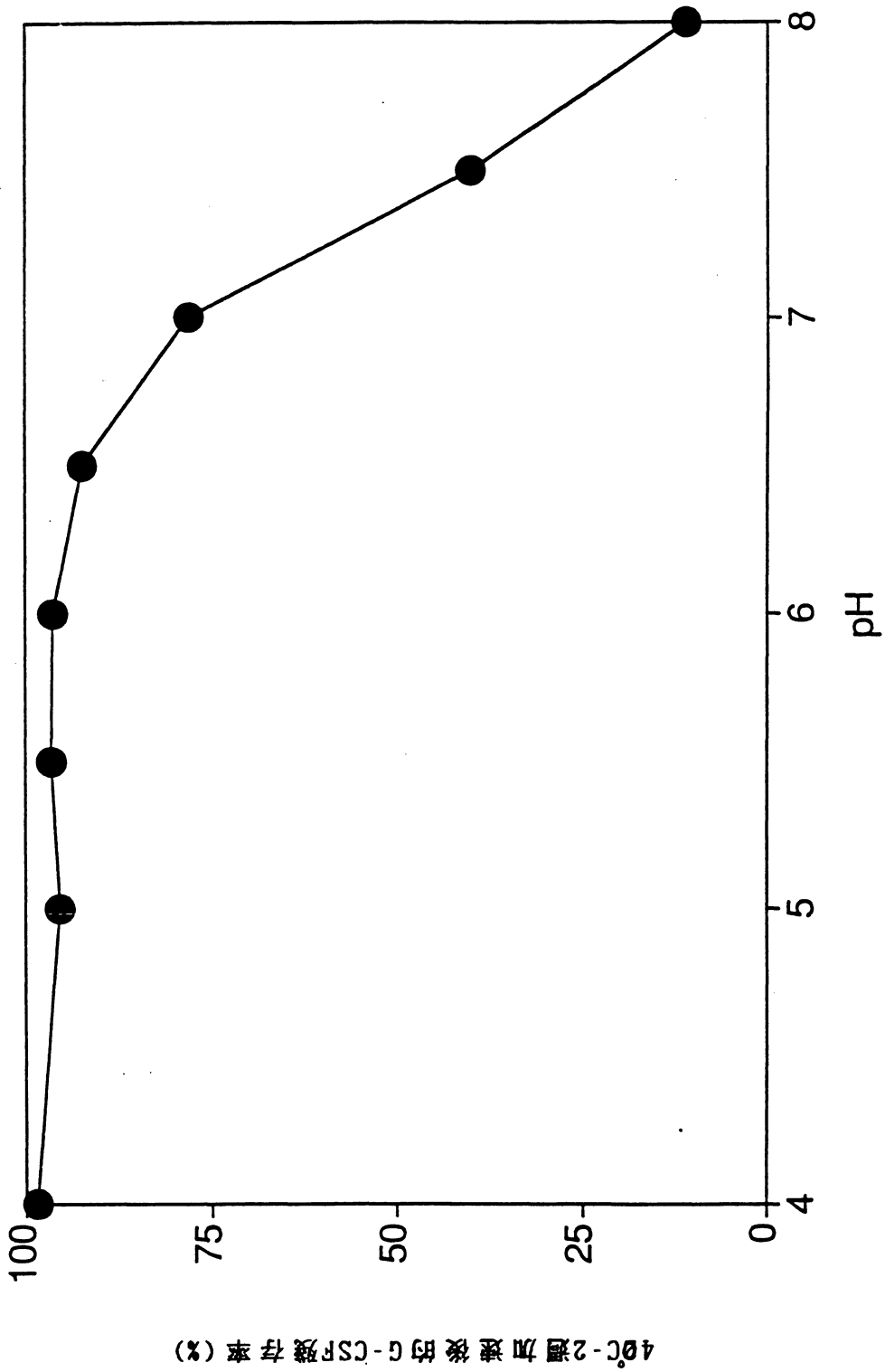
訂

線

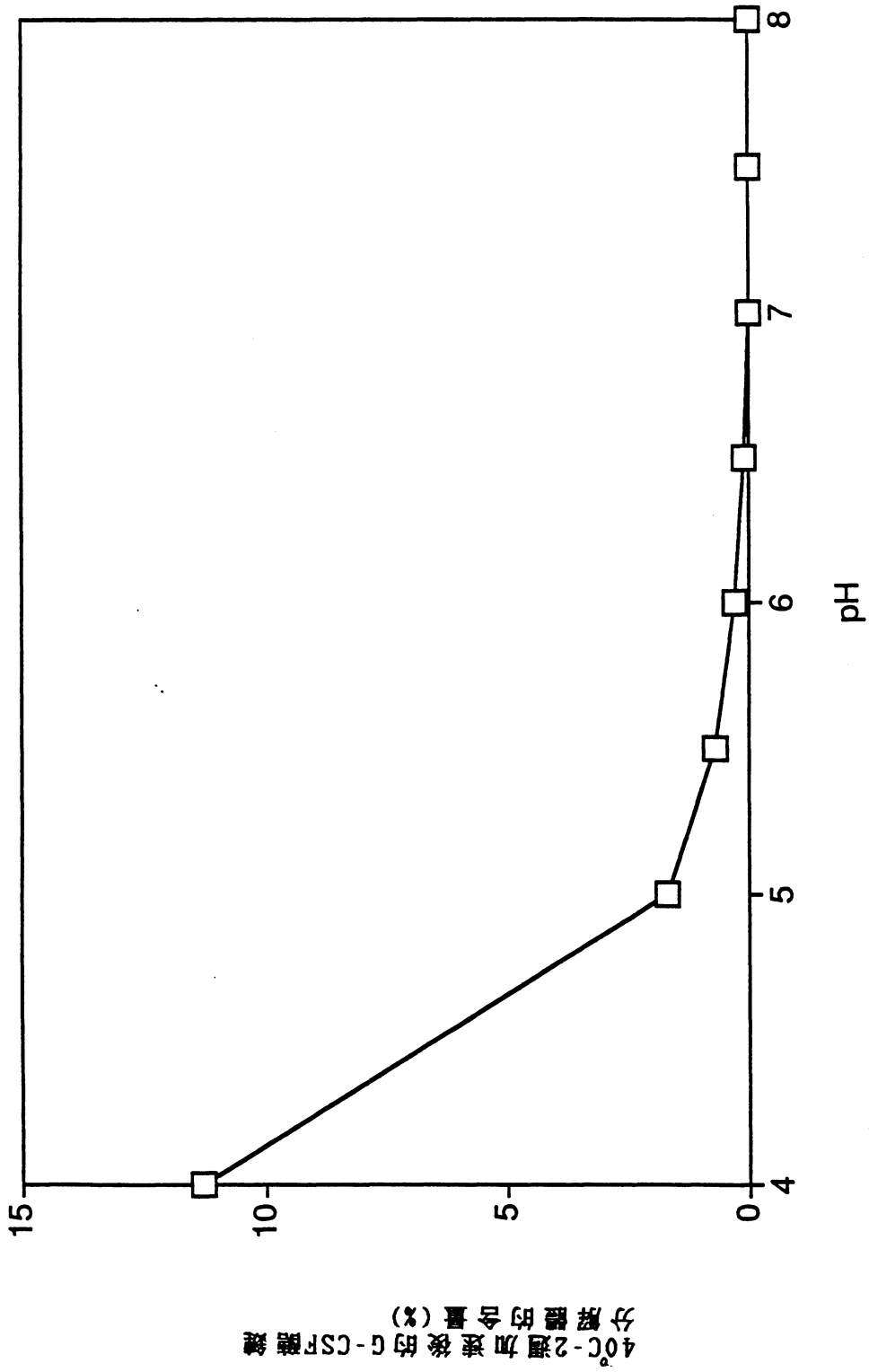
88103477

733466

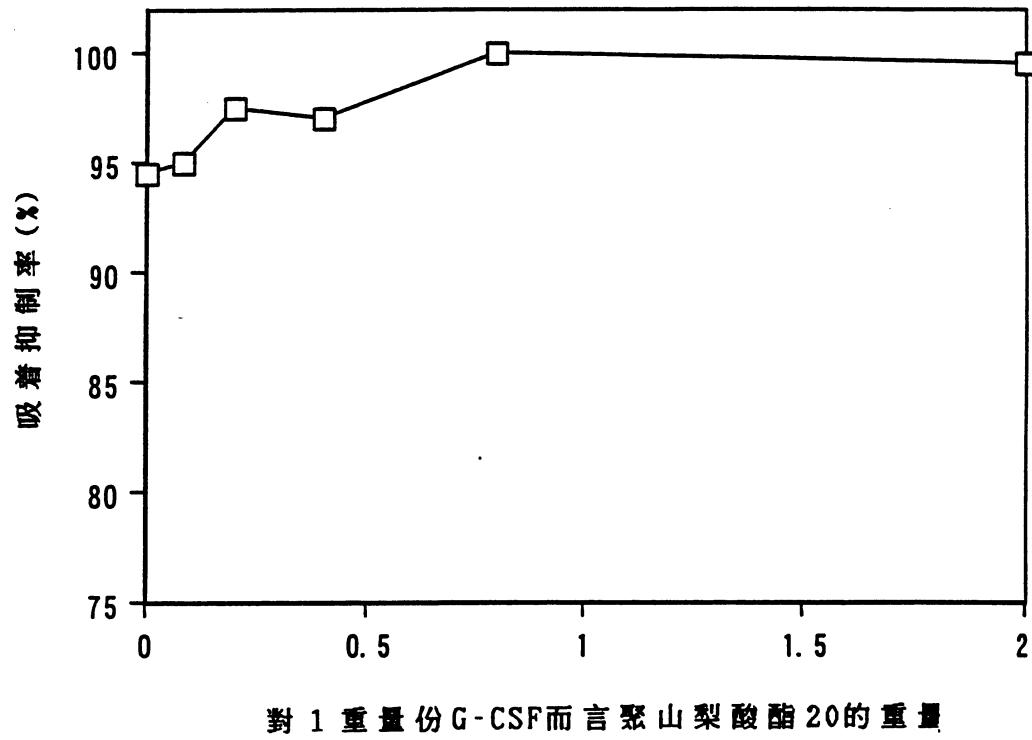
第 1 圖



第 2 圖



## 第 3 圖



公告

附件1: 第 88103477 號專利申請案  
中文說明書修正頁 (有劃線)

民國 92 年 9 月 30 日修正

申請日期	88 年 3 月 6 日
案 號	88103477
類 別	A61K 38/17

A4  
C4

修正  
補充  
92.11.10

589188

(以上各欄由本局填註)

## 發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	不添加蛋白質之製劑
	英 文	Protein-free formulations
二、發明 人	姓 名	(1) 住田秀司 (2) 佐藤泰
	國 籍	(1) 日本國東京都豐島區高田三丁目四一番八號 中外製藥株式會社內
住、居所	姓 名	(2) 日本國東京都豐島區高田三丁目四一番八號 中外製藥株式會社內
	國 籍	(1) 日本國東京都北區浮間五丁目五番一號
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 中外製藥股份有限公司 中外製藥株式會社
	國 籍	(1) 日本
住、居所 (事務所)	姓 名	(1) 永山治
	代 表 人 姓 名	(1) 永山治

委員明示，本案修正後是否變更原實質內容

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝

訂

線

## 五、發明說明(1)

[ 技術分野 ]

本發明係有關含顆粒球群落刺激因子的製劑，特別係關於對防止容器壁上的吸著或因締結、聚合、氧化等之活性成分的損失、不活性化之含有顆粒球群落刺激因子的製劑。

[ 過去技術 ]

顆粒球群落刺激因子（以下常以 G - C S F 代稱）為，作用於嗜中性的前驅細胞，同時促進增殖與分化成熟，其分子量約為 2 萬之醣蛋白質。

本發明人因自口腔底癌患者的腫瘤細胞中取得細胞株，進行其培養可精製高純度的人 G - C S F 以來，藉此良機成功地完成人 G - C S F 的選殖，現今可以遺傳工學的方法，於動物細胞中大量生產經基因重組的人 G - C S F。又，本發明人成功地完成精製人 G - C S F 的製劑化，使其做成感染預防劑以製品提供至市面上（專利第 2 1 1 6 5 1 5 號）。

G - C S F 以極微量地被使用，一般成人以 0 . 1 ~ 1 0 0 0  $\mu$  g（較佳為 5 ~ 5 0 0  $\mu$  g）的含 G - C S F 製劑分成 1 ~ 7 回 / 週投與。然而，此 G - C S F 例如對注射用針藥管、注射器等的器壁有著吸著性。又，G - C S F 為不安定而易受外在因子的影響，溫度、濕度、氧氣、紫外線等原因而引起締結、聚合或氧化等物理性、化學性的變化，結果導致活性的大大降低。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

## 五、發明說明(2)

因此爲使能將安定的 G - C S F 製劑提供給市場，而設計出種種的處方。例如醋酸、乳酸、檸檬酸、馬來酸、磷酸以及其鹽類或精胺酸以及其鹽類中所選出的含緩衝劑之製劑（特表平 8 - 5 0 5 6 1 0 號）等被提案出。又，有作爲安定化劑其含有對 1 重量份 G - C S F 而言爲 1 重量份 ~ 1 0 , 0 0 0 重量份的界面活性劑之 G - C S F 製劑（特開昭 6 3 - 1 4 6 8 2 6 號）。此公開公報中，對含有 G - C S F 之溶液製劑，爲防止 G - C S F 的損失而達成安定化，於是對於界面活性劑的添加量，特別有記載此下限的臨界性。

本發明的目的爲提供一種製劑，其減少製造步驟的繁雜性，且對長期保存易具安定性的 G - C S F 製劑。

### 〔發明的揭示〕

爲達到上述的目的而詳細研究結果，本發明者發現即使添加少量的界面活性劑作爲安定劑，亦可取得安定的 G - C S F 溶液製劑而完成本發明。

即，本發明提供一種製劑，其顆粒球群落刺激因子與，含對 1 重量份顆粒球群落刺激因子而言爲 0 . 0 0 0 1 ~ 1 重量份經製劑上所容許的界面活性劑，於 p H 7 以下，安定之含顆粒球群落刺激因子製劑。

本說明書中的安定化的意義爲，含 G - C S F 溶液製劑以 2 5 ° C 的保存條件下保存 6 個月後 G - C S F 殘存率爲 9 5 % 以上，或 4 0 ° C 的保存條件下保存 2 週後 G -

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

### 五、發明說明(3)

C S 殘存率為 75% 以上者。

[ 實施發明的最佳型態 ]

使用於本發明的溶液製劑的 G - C S F，只要 G - C S F 被高純度製劑純化之人 G - C S F 皆可使用。具體地說，哺乳動物中等別與人 G - C S F 有實質同等生物學活性者，包含來自天然以及基因重組法所取得者。其中包含以基因重組所得的 G - C S F 與天然 G - C S F 的胺基酸排序相同之物質、或該胺基酸排序中的 1 或複數基因有欠缺、取代、附加而具有上述生物學活性者。本發明之 G - C S F 以一般方法製得亦可，或經由人腫瘤細胞的細胞株培養，再以種種方法抽取分離精製者或以遺傳工學的方法使大腸桿菌、酵母菌、中國田鼠卵巢 (C H O) 細胞、C 1 2 7 細胞等進行生產，以種種方法抽取分離製劑者。最好使用 C H O 細胞以基因重組法進行生產取得。

本發明為獲得安定的含 G - C S F 製劑，使用的界面活性劑中有非離子界面活性劑、例如有山梨糖醇酐單辛酸酯、山梨糖醇酐單月桂酸酯、山梨糖醇酐單棕櫚酸酯等山梨糖醇酐脂肪酸酯；甘油單辛酸酯、甘油單肉豆蔻酸酯、甘油單硬脂酸酯等甘油脂肪酸酯；十甘油單硬脂酸酯、十甘油二硬脂酸酯、十甘油單亞油酸酯等之聚甘油脂肪酸酯；聚羥乙撐山梨糖醇酐單月桂酸酯、聚羥乙撐山梨糖醇酐單油酸酯、聚羥乙撐山梨糖醇酐單硬脂酸酯、聚羥乙撐山梨糖醇酐單棕櫚酸酯、聚羥乙撐山梨糖醇酐三油酸酯、聚

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 12 )

〔表 3〕

重量部份* )	吸著抑制率
0	94.5%
0.08	95.0%
0.2	97.5%
0.4	97.0%
0.8	100%
2	99.5%

\* ) 重量份：對 1 重量份的 G - C S F 而言聚山梨酸酯 20 的重量份

對 1 重量份的 G - C S F 而言，聚山梨酸酯濃度為 1 重量份以下時，亦具有十分的抑制率。

## 實施例 4：管形瓶或注射筒填充製劑的安定性

秤取 250 mg 的 G - C S F，0.1 g 的聚山梨酸酯 20、7 g 的氯化鈉，以磷酸鈉作為緩衝液調整成 pH 成 6.5，調製出全量 1 L 的無菌調整液，進行濾過後以無菌地分別填充管形瓶（同上）或注射筒（日本 Bekuton Dickinson 公司製 HighpackSFC，1 ml 長）1 ml，密封後，如表 4 所示製造出 G - C S F 溶液製劑。

〔表 4〕

G-CSF	聚山梨酸酯 20	氯化鈉	磷酸鈉緩衝液	調劑 pH	全量
250mg	0.1g	7.0g	15mM	6.5	1L

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

## 四、中文發明摘要(發明之名稱： 不添加蛋白質之製劑 )

一種安定的含顆粒球群落刺激因子之製劑，於 pH 7 以下，含有顆粒球群落刺激因子與，對 1 重量份的顆粒球群落刺激因子而言為 1 重量份以下之至少 1 種經製藥上許可的界面活性劑者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

## 英文發明摘要(發明之名稱： PROTEIN-FREE FORMULATIONS )

A stable granulocyte colony-stimulating factor-containing formulation comprising a granulocyte colony-stimulating factor and at least one pharmaceutically acceptable surfactant in an amount of 1 part by weight or less per part by weight of the granulocyte colony-stimulating factor and having a pH of 7 or less.

訂

線

## 六、申請專利範圍

附件 4:

第 88103477 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 92 年 9 月 30 日修正

1 . 一種含顆粒球群落刺激因子之製劑，其特徵為含有顆粒球群落刺激因子與，對 1 重量份的顆粒球群落刺激因子而言，為 1 重量份以下之至少 1 種選自非離子性界面活性劑、陰離子界面活性劑及天然系之界面活性劑的製藥上可被容許的界面活性劑，於 pH 5 ~ 7 安定者。

2 . 一種含顆粒球群落刺激因子之製劑，其特徵為含有具有醣鏈之顆粒球群落刺激因子與，對 1 重量份的顆粒球群落刺激因子而言，為 1 重量份以下之至少 1 種選自非離子性界面活性劑、陰離子界面活性劑及天然系之界面活性劑的製藥上可被容許的界面活性劑，於 pH 5 ~ 7 安定者。

3 . 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項的含顆粒球群落刺激因子之製劑，其中界面活性劑對 1 重量份的顆粒球群落刺激因子而言，為 0 . 2 ~ 1 重量份範圍內之含有量。

4 . 如申請專利範圍第 3 項的含顆粒球群落刺激因子之製劑，其中界面活性劑對 1 重量份的顆粒球群落刺激因子而言，為 0 . 2 ~ 0 . 8 重量份範圍內之含有量。

5 . 如申請專利範圍第 3 項的含顆粒球群落刺激因子之製劑，其中界面活性劑對 1 重量份的顆粒球群落刺激因

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 六、申請專利範圍

子而言，為 0.4 ~ 0.8 重量份範圍內之含有量。

6. 如申請專利範圍第 3 項的含顆粒球群落刺激因子之製劑，其中界面活性劑對 1 重量份的顆粒球群落刺激因子而言，為 0.4 或 0.8 重量份之含有量。

7. 如申請專利範圍第 1 項的含顆粒球群落刺激因子之製劑，其中安定化劑中不含蛋白質者。

8. 如申請專利範圍第 1 項的含顆粒球群落刺激因子之製劑，其中界面活性劑為至少 1 種選自非離子界面活性劑之山梨糖醇酐脂肪酸酯、甘油脂肪酸酯、聚甘油脂肪酸酯、聚羥乙撐山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚羥乙撐山梨糖醇脂肪酸酯、聚羥乙撐甘油脂肪酸酯、聚羥乙二醇脂肪酸酯、聚羥乙撐烷基醚、聚羥乙撐聚羥丙稀烷基醚、聚羥乙撐烷基苯醚、聚羥乙撐蜜蠟衍生物、聚羥乙撐含水羊毛脂衍生物、聚羥乙撐脂肪酸胺；陰離子界面活性劑之烷基硫酸鹽、聚羥乙撐烷基醚硫酸鹽、烷基磺酸酯鹽；自然界的界面活性劑之卵磷脂、甘油磷脂質、神經鞘磷脂質、蔗糖脂肪酸酯等。

9. 如申請專利範圍第 1 項的含顆粒球群落刺激因子之製劑，其中界面活性劑為選自於聚山梨酸酯 20 以及聚山梨酸酯 80 所成的聚羥乙撐山梨糖醇酐脂肪酸酯者。

10. 如申請專利範圍第 1 項的含顆粒球群落刺激因子之製劑，其中 pH 為 6 ~ 6.8。

11. 如申請專利範圍第 1 項的含顆粒球群落刺激因子之製劑，其中 pH 為 6.2 ~ 6.8。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

## 六、申請專利範圍

1 2 . 如申請專利範圍第 1 項的含顆粒球群落刺激因子之製劑，其中以管形瓶、注射器用針藥管或前填充式注射器所填充者。

1 3 . 一種含顆粒球群落刺激因子之安定方法，其特徵為含有添加對 1 重量份的顆粒球群落刺激因子而言，為 1 重量份以下之至少 1 種選自非離子性界面活性劑、陰離子界面活性劑及天然系之界面活性劑的製藥上可被容許的界面活性劑，該含顆粒球群落刺激因子製劑為 pH 5 ~ 7 者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)