



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201827034 A

(43) 公開日：中華民國 107 (2018) 年 08 月 01 日

- (21) 申請案號：106145329 (22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 12 月 22 日
- (51) Int. Cl. : *A61J1/05 (2006.01)* *A61J1/10 (2006.01)*  
*B65D23/02 (2006.01)* *B65D25/14 (2006.01)*  
*A61K39/395 (2006.01)* *C08F14/18 (2006.01)*
- (30) 優先權：2017/01/18 日本 2017-006657
- (71) 申請人：日商大金工業股份有限公司 (日本) DAIKIN INDUSTRIES, LTD. (JP)  
 日本  
 日商大塚製藥工廠股份有限公司 (日本) OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY, INC. (JP)  
 日本
- (72) 發明人：駒澤梢 KOMAZAWA, KOZUE (JP)；樋口達也 HIGUCHI, TATSUYA (JP)；木河浩司 KIGAWA, KOJI (JP)；小幡和哲 OBATA, KAZUAKI (JP)；傳寶孝之 DEMPO, TAKAYUKI (JP)；西村益浩 NISHIMURA, MASUHIRO (JP)
- (74) 代理人：蔡清福；蔡馭理
- 申請實體審查：有 申請專利範圍項數：6 項 圖式數：0 共 22 頁

## (54) 名稱

用於給藥、保存、搬運或輸送具有蛋白質低吸附性的蛋白質或包含蛋白質的組合物的容器，以及用於製造蛋白質或蛋白質組合物的器具

## (57) 摘要

藉由選自四氟乙烯-六氟丙烯類共聚物及四氟乙烯-全氟烷基乙烯基醚類共聚物的至少一種氟樹脂，且在熔點為 320°C 以下的氟樹脂中的非氟化基末端和 -CF<sub>2</sub>H 基末端的總數為每 1×10<sup>6</sup> 個碳時在 70 個以下的氟樹脂，形成有與蛋白質或包含蛋白質的組合物接觸的表面的容器及用於製造蛋白質或包含蛋白質的組成物的器具，具有顯著的蛋白質低吸附性。當使用這種容器或器具，例如在抗體醫藥品等蛋白質製劑的製造（培養、精製等）工序、保存搬運工序或給藥時，可防止該蛋白質製劑吸附至器具導致的損失。

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 用於給藥、保存、搬運或輸送具有蛋白質低吸附性的蛋白質或包含蛋白質的組合物的容器，以及用於製造蛋白質或蛋白質組合物的器具

### 【技術領域】

【0001】 本發明是關於一種用於給藥、保存、搬運或輸送具有蛋白質低吸附性的蛋白質或包含蛋白質的組合物的容器，以及用於製造蛋白質或包含蛋白質的組合物的器具，其特徵在於藉由選自四氟乙烯-六氟丙烯類共聚物及四氟乙烯-全氟烷基乙烯基醚類共聚物的至少一種氟樹脂，且在熔點為 320°C 以下的氟樹脂中的非氟化基末端和 -CF<sub>2</sub>H 基末端的總數為每 1×10<sup>6</sup> 個碳時在 70 個以下的氟樹脂，形成有與蛋白質或包含蛋白質的組合物接觸的表面。

### 【先前技術】

【0002】 在醫學、藥學、農學、生物學等的研究領域或醫藥品，特別是抗體醫藥品等的蛋白質製劑的製造技術領域及再生醫療的技術領域，蛋白質本身及包含蛋白質的組合物被頻繁使用。

蛋白質在生物體內擔負著資訊傳遞及生理活性物質的產生或搬運等維持生命不可缺少的重要角色。但是，蛋白質及包含蛋白質的組合物使用於上述研究領域或上述技術領域時，常因蛋白質吸附產生大問題。例如，在抗體醫藥等的蛋白質製劑的製造（培養、精製等）工序、保存搬運送工序，因該蛋白質製劑吸附至器具產生損失，製造成本變高。又，在抗體醫藥等蛋白質製劑給藥時，因該蛋白質製劑吸附至器具產生損失，實際給藥量變得比容器所記載的給藥量更少，所以也可以影響治療效果。又，以再生醫療、細胞研究等目的的細胞培養工序中，培養基（特別是無血清培養基或分化誘導用培養基）中所包含的高價蛋白質成分

(細胞生育或分化誘導等所需的成長因子等)，因在培養中吸附器具產生損失，有導致成本增加的問題。再者，蛋白質的不可逆的吸附成為層析管柱或實驗用管的髒污原因，又，血液透過膜等引起補體系統的活性化，同時原來的膜透過性顯著降低，物質交換等功能變得不能充分地發揮。此外，誘導細胞活性化或免疫反應，材料立即受到異物識別。

最近，在醫藥品的技術領域，抗體醫藥等的蛋白質製劑的重要性增加。另一方面，利用包含iPS細胞或細胞片的各種細胞、組織等的再生醫療的實用化也進展著。因此，本質上蛋白質的相互作用弱，不吸附蛋白質的材料在許多領域被熱切渴望。

**【0003】** 目前為止，提出了各種對蛋白質吸附性低的材料及使用該材料的醫療用、實驗用器具(容器、注射器、導管、實驗室器具、治療用裝置等)。已提出例如，以防止蛋白質等的生物體關連物質吸附為目的的非氟化聚合物為乙烯-乙醇共聚合物(專利文獻1)、聚脲-聚胺酯聚合物(專利文獻2)、具有水溶性共聚合物與每一分子的至少兩個胍基的醯胍化合物的混合物(專利文獻3)、由複數個重複單元組成的共聚合物(專利文獻4、5)、親水化油或親水化共聚合物(專利文獻6)、水溶性聚合物及基體聚合物的摻合物(專利文獻7)、2-丙烯醯氧基乙基磷酸膽鹼，(甲基)丙烯酸正丁基，(甲基)丙烯酸甲酯或苯乙烯溶解在緩衝液和生理鹽水為特徵的共聚合物(專利文獻8)、包含從具有烷二醇殘基的烯類不飽和可聚合單體(a)及固定化生理活性物質的官能基經由烷二醇殘基結合的烯類不飽和可聚合單體(b)衍生的重複單元，且前述共聚物的至少單側的末端具有反應性官能基為特徵的共聚合物(專利文獻9)、環狀烯烴樹脂(專利文獻10)等。

**【0004】** 又，提出一種醫療用裝置，在用氟樹脂做為對於蛋白質的吸附性低的材料的情況，做為可形成耐水性優越，被覆成分難以溶出，蛋白質難以吸附

的生物體適合性優越的被覆層的蛋白質附著防止用化合物、塗布液即使用該蛋白質附著防止用化合物的醫療用裝置，是用來在物品表面形成防止蛋白質吸附的被覆層的蛋白質附著防止用化合物，其特徵為包含含氟聚合體的蛋白質附著防止用化合物及在表面具有從該蛋白質附著防止用化合物形成而成的被覆層的醫療用裝置（專利文獻 11）。在專利文獻 11，記載著「含氟聚合體的氟原子含有率較佳為 5~90 重量%，更佳為 10~85 重量%，特佳為 15~80 重量%，若氟原子含有率在前述下限值以上，耐水性優越。若氟原子含有率在前述上限值以下，蛋白質難以吸附。」（段落[0013]）。專利文獻 11 記載著列舉包含 FEP 或 PFA 的許多含氟樹脂，做為實施例，使用溶解氟原子的含有率為 76.0% 的 FEP 於三氯甲烷來獲得的塗布液，在孔表面形成被覆層。

## 先前技術文獻

### 專利文獻

- 【0005】 專利文獻1：特開平1-213137號公報
- 專利文獻2：特開平5-103831號公報
- 專利文獻3：特許第4941672號公報
- 專利文獻4：特許第5003902號公報
- 專利文獻5：特許第5207012號公報
- 專利文獻6：特表2002-505177號公報
- 專利文獻7：特表平7-502563號公報
- 專利文獻8：特許第3443891號公報
- 專利文獻9：特開2008-1794號公報
- 專利文獻10：特開2016-155327號公報
- 專利文獻11：特開2016-26520號公報

**【發明內容】****【0006】發明所欲解決的問題**

使用上述專利文獻1~10所記載的非氟化聚合物材料來製造的器具，被認為耐久性或耐油性不足，蛋白質低吸附性這個想要的效果從實用上的觀點來看，不能說有滿意的發揮。

又，使用上述專利文獻11所記載的氟化基材來製造的器具，即使在使用FEP的情況下，也有蛋白質低吸附性不足的問題。

本發明的課題在於提供一種用於給藥、保存、搬運或輸送具有蛋白質低吸附性的蛋白質或包含蛋白質的組合物的容器，或用於製造蛋白質或蛋白質組合物的器具，可解決上述先前技術的問題，充分發揮蛋白質低吸附性。

**【0007】解決問題的手段**

本案發明人們，為了解決上述課題，在深入研究中，使用藉由選自四氟乙烯-六氟丙烯類共聚物及四氟乙烯-全氟烷基乙烯基醚類共聚物的至少一種氟樹脂，且在熔點為320°C以下的氟樹脂中的非氟化基末端和-CF<sub>2</sub>H基末端的總數為每1×10<sup>6</sup>個碳時在70個以下的氟樹脂，形成有與蛋白質接觸的表面的容器，來提供蛋白質或包含蛋白質的組合物，發現在像這樣的容器中，當保存、搬運或輸送蛋白質或包含蛋白質的組合物，或用形成有接觸蛋白質的表面的蛋白質組合物的製造用部件來製造蛋白質組合物，則有效地抑制蛋白質或蛋白質製劑等包含蛋白質的組合物吸附至容器或製造用器具內面，顯著防止因吸附至蛋白質或蛋白質製劑等包含蛋白質的組合物的容器或製造用器具導致的損失，達到完成本發明。

**【0008】** 也就是說，本發明如以下所述。

(1) 一種用於給藥、保存、搬運或輸送具有蛋白質低吸附性的蛋白質或包含蛋白質的組合物的容器，或用於製造蛋白質或包含蛋白質的組合物的器具，其

特徵在於：藉由選自四氟乙烯-六氟丙烯類共聚物及四氟乙烯-全氟烷基乙基醚類共聚物的至少一種氟樹脂，且在熔點為320°C以下的氟樹脂中的非氟化基末端和-CF<sub>2</sub>H基末端的總數為每1×10<sup>6</sup>個碳時在70個以下的氟樹脂，形成與蛋白質或包含蛋白質的組合物接觸的表面。

(2) 如(1)所述的用於給藥、保存、搬運或輸送具有蛋白質低吸附性的蛋白質或包含蛋白質的組合物的容器，或用於製造蛋白質或包含蛋白質的組合物的器具為容器。

(3) 如(1)或(2)所述的用於給藥、保存、搬運或輸送具有蛋白質低吸附性的蛋白質或包含蛋白質的組合物的容器，或用於製造蛋白質或包含蛋白質的組合物的器具為袋。

(4) 如(1)～(3)中任一項所述的用於給藥、保存、搬運或輸送具有蛋白質低吸附性的蛋白質或包含蛋白質的組合物的容器，或用於製造蛋白質或包含蛋白質的組合物的器具，其中蛋白質或包含蛋白質的組合物是抗體(免疫球蛋白)。

(5) 如(1)～(3)中任一項所述的用於給藥、保存、搬運或輸送具有蛋白質低吸附性的蛋白質或包含蛋白質的組合物的容器，或用於製造蛋白質或包含蛋白質的組合物的器具，其中蛋白質或包含蛋白質的組合物是抗體(白蛋白)。

(6) 如(1)所述的用於給藥、保存、搬運或輸送具有蛋白質低吸附性的蛋白質或包含蛋白質的組合物的容器，或用於製造蛋白質或包含蛋白質的組合物的器具，為用於製造蛋白質製劑的器具。

## 發明效果

【0009】本發明的氟樹脂，特別是非氟化基末端和-CF<sub>2</sub>H基末端的總數為每1×10<sup>6</sup>個碳時在70個以下的FEP、PFA，表示顯著的蛋白質低吸附性，所以使用藉由這些聚合物形成有與蛋白質或包含蛋白質的組合物接觸的表面的本發明的

用於給藥、保存、搬運或輸送的容器，來提供、保存蛋白質或包含蛋白質的組合物，搬運或輸送蛋白質或包含蛋白質的組合物，或者是製造藉由這些聚合物形成有與蛋白質或包含蛋白質的組合物接觸的表面的本發明的用於製造蛋白質或包含蛋白質的組合物的器具，具有以下優點。

(1) 在抗體醫藥品等蛋白質製劑的製造（培養、精製等）工序、保存搬運工序或在給藥時，防止因該蛋白質製劑吸附至器具導致的損失。

(2) 在再生醫療用途等的細胞培養工序（包含分化誘導工序），培養基（特別是無血清培養基或分化誘導用培養基）中所包含的高價蛋白質成分（細胞增殖或分化誘導等所需的成長因子等，具體來說是各種蛋白質（白蛋白、胰島素、轉鐵蛋白等細胞增殖因子、激活素A、成骨因子4（BMP-4）、上皮成長因子（EGF）、幹細胞因子（SCF）、介白素類等細胞介素或成長因子）），防止因在培養中吸附於器具導致損失（導致成本減少）。

### 【實施方式】

【0010】 做為本發明的用於給藥、保存、搬運或輸送具有蛋白質低吸附性的蛋白質或包含蛋白質的組合物的容器，或用於製造蛋白質或蛋白質組合物的器具（以下也有僅稱為「本發明的容器或器具」或「容器或器具」的情況），若為使用於蛋白質或包含蛋白質的組合物的給藥、保存、搬運或輸送的，或使用於製造蛋白質或包含蛋白質的組合物的選自四氟乙烯-六氟丙烯類共聚物及四氟乙烯-全氟烷基乙烯基醚類共聚物的至少一種氟樹脂，且在熔點為 320°C 以下的氟樹脂中的非氟化基末端和-CF<sub>2</sub>H 基末端的總數為每 1×10<sup>6</sup> 個碳時在 70 個以下的氟樹脂（以下，也有將這些氟樹脂統稱為「本案氟樹脂」的情況），形成與蛋白質或包含蛋白質的組合物接觸的表面的容器或器具，則沒有特別限制，也可以藉由本案氟樹脂形成整個容器或器具。本發明的容器或器具的特徵在於以本案氟

樹脂形成接觸蛋白質或包含蛋白質的組合物的容器或器具表面。當使用具有如此特徵的容器或器具，進行給藥、保存、搬運或輸送蛋白質（例如抗體（免疫球蛋白））或包含蛋白質的組合物，則例如在抗體醫藥品等的蛋白質製劑的製造（培養、精製等）工序、保存搬運工序或給藥時，因為可防止因該蛋白質製劑吸附至器具導致的損失，或高價的蛋白質成分（例如細胞生育或分化誘導等所需的成長因子或細胞介素類等）因附著於器具導致的損失，所以導致成本減少。

**【0011】** 在本發明中，蛋白質是指 L-氨基酸可藉由醯胺鍵（也稱為肽鍵）複數連接（聚合）成鏈狀的單一或多個高分子化合物，不限於做為構成要素的胺基酸數量。因此，所謂的肽也包含在本發明的蛋白質中。又，糖與蛋白質結合的糖蛋白質、脂質與蛋白質結合的脂蛋白質也包含在本發明的蛋白質中。做為在本發明使用的蛋白質，例示白蛋白、纖維蛋白原、球蛋白（ $\alpha 1$ -球蛋白、 $\alpha 2$ -球蛋白、 $\beta$ -球蛋白、 $\gamma$ -球蛋白）、紅血球生成素膠原蛋白、彈性蛋白、角蛋白、乳鐵蛋白、抗生物素蛋白、鈣黏蛋白、蛋白聚醣、黏蛋白、LDL（低密度脂蛋白，Low Density Lipoprotein）、HDL（高密度脂蛋白，High Density Lipoprotein）、VLDL（極低密度脂蛋白，Very Low Density Lipoprotein）、胰島素、轉鐵蛋白等細胞成長因子、激活素 A、成骨因子 4（BMP-4）、上皮成長因子（EGF）、幹細胞因子（SCF）、介白素類等細胞介素或成長因子等，但不受限於這些。

在本發明中，包含蛋白質的組合物是指一種或兩種以上的蛋白質及其他一種或兩種以上的物質的混合物或製造物。做為在本發明所使用的包含蛋白質的組合物，例示抗體醫藥品等的蛋白質製劑、血液等體液、血清、血漿等的包含蛋白質的生物體成分、包含蛋白質成分的培養基（特別是無血清培養基或分化誘導用培養基）等，但不受限於這些。

**【0012】** 在本發明中，用於給藥、保存、搬運或輸送蛋白質或包含蛋白質的組合物的容器中的「用於給藥的容器」、「用於保存的容器」、「用於搬運的



容器」、「用於輸送的容器」、「用於製造的器具」及「器具」分別具有以下含意。

「用於給藥的容器」是指在臨床場域提供蛋白質或包含蛋白質的組合物給患者的情況下所使用的容器。

「用於保存的容器」是指在固定期間儲藏蛋白質或包含蛋白質的組合物的情況下所使用的容器。

「用於搬運的容器」是指藉由人力或機械（包含電動機）等移動蛋白質或包含蛋白質的組合物的情況下所使用的容器。

「用於輸送的容器」是指力用車、船、飛機等輸送手段來移送蛋白質或包含蛋白質的組合物的情況下所使用的容器。

「用於製造的器具」是指製造蛋白質或包含蛋白質的組合物的情況下所使用的容器。

「器具」是指「器具」（簡單道具類）、器械（人直接移動，相對小型小規模的裝置或道具（儀器））、以及製作器具、器械的材料。例如，例示抗體醫藥品等的製造設備的配管、管、容器等、精製用器材（過濾器、管柱等）。

**【0013】** 本案的氟樹脂是氟樹脂中的非氟化基末端（例如-COF、-COOH 及與水締合的-COOH、-CH<sub>2</sub>OH、CONH<sub>2</sub>、-COOCH<sub>3</sub>等官能基）和-CF<sub>2</sub>H 基末端的總數為每 1×10<sup>6</sup>個碳時在 70 個以下為較佳，每 1×10<sup>6</sup>個碳時在 35 個以下為更佳。再者，每 1×10<sup>6</sup>個碳時在 20 個以下為更佳，每 1×10<sup>6</sup>個碳時在 10 個以下為特佳。也可以是不包含-CF<sub>2</sub>H 基末端者，在不包含-CF<sub>2</sub>H 基末端的情況下，在氟樹脂的非氟化基末端為每 1×10<sup>6</sup>個碳時在 70 個以下為較佳，每 1×10<sup>6</sup>個碳時在 35 個以下為更佳。再者，每 1×10<sup>6</sup>個碳時在 20 個以下為更佳，每 1×10<sup>6</sup>個碳時在 10 個以下為特佳。

**【0014】** 又，上述的-COF、-COOH 及與水締合的-COOH、-CH<sub>2</sub>OH、CONH<sub>2</sub>、

-COOCH<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>H 的每 1×10<sup>6</sup> 個碳的數量是以 FT-IR 所算出。

【0015】本發明的「非氟化基末端」，是指具有反應性，一般被稱為不穩定末端的末端，做為非氟化基末端，具體來說可列舉-COF、-COOH、與水締合的-COOH、-CH<sub>2</sub>OH、CONH<sub>2</sub>、-COOCH<sub>3</sub> 等官能基。

【0016】本案氟樹脂的熔點為 320°C 以下，為 240°C 以上。做為較佳的熔點範圍，可例示為例如 245°C 以上 315°C 以下，250°C 以上 310°C 以下。

做為本案氟樹脂，具體來說可列舉四氟乙烯 (TFE)-六氟丙烯 (HFP) 類共聚物 (FEP) 及 TFE-全氟烷基乙基基醚 (PAVE) 類共聚物 (PFA)。

上述中，非氟化基末端與-CF<sub>2</sub>H 基末端的總數為每 1×10<sup>6</sup> 個碳時在 70 個以下的 FEP、PFA，相對於非氟化基末端與-CF<sub>2</sub>H 基末端的總數為每 1×10<sup>6</sup> 個碳時比 70 個更多的 FEP、PFA，表示顯著的蛋白質低吸附性。也就是說，相對於非氟化基末端與-CF<sub>2</sub>H 基末端的總數為每 1×10<sup>6</sup> 個碳時比 70 個更多的 FEP、PFA 不具有充分的蛋白質低吸附性，非氟化基末端與-CF<sub>2</sub>H 基末端的總數為每 1×10<sup>6</sup> 個碳時在 70 個以下的 FEP、PFA 表示比非氟化基末端與-CF<sub>2</sub>H 基末端的總數為每 1×10<sup>6</sup> 個碳時比 70 個更多的 FEP、PFA 更顯著優越的蛋白質低吸附性。像這樣的特性是僅非氟化基末端與-CF<sub>2</sub>H 基末端的總數為每 1×10<sup>6</sup> 個碳時在 70 個以下的 FEP、PFA 具有的特性。

本發明的氟樹脂，除了上述特性以外，更具有以下 (1) ~ (5) 的特性。

- (1) 不溶出塑化劑等。
- (2) 可高溫蒸汽滅菌。
- (3) 不溶於 DMSO、DMF。
- (4) 具有優越的極低溫特性 (即使在 -200°C 也不脆化)。
- (5) 透明性高。

【0017】上述「TFE-HFP 類共聚物」是指包含至少 TFE 與 HFP 的共聚物。

也就是說，「TFE-HFP 類共聚物」除了 TFE 與 HFP 的二元共聚物（TFE/HFP 共聚物；FEP）以外，還包括 TFE、HFP 與氟乙烯（VF）的共聚物（TFE/HFP/VF 共聚物）、TFE、HFP 與偏二氟乙烯（VDF）的共聚物（TFE/HFP/VDF 共聚物）、TFE、HFP 與全氟（烷基乙烯基醚）（PAVE）的共聚物（TFE/HFP/PAVE 共聚物）等三元共聚物、TFE、HFP、VF 與 VDF 的共聚物（TFE/HFP/VF/VDF 共聚物）、TFE、HFP、VF 與 PAVE 的共聚物（TFE/HFP/VF/PAVE 共聚物）、TFE、HFP、VDF 與 PAVE 的共聚物（TFE/HFP/VDF/PAVE 共聚物）等四元共聚物、或 TFE、HFP、VF、VDF 與 PAVE 的共聚物（TFE/HFP/VF/VDF/PAVE 共聚物）等五元共聚物。

【0018】 本案氟樹脂中，特別是 FEP 的熔點為 300°C 以下，240°C 以上。較佳的熔點範圍可例示為例如 245°C 以上 290°C 以下，250°C 以上且 280°C 以下。

做為上述 TFE/HFP 類共聚物，較佳為 TFE/HFP 共聚物或 TFE/HFP/PAVE 共聚物。在像這樣的 TFE/HFP 共聚物中的 TFE 與 HFP 的質量比，較佳為 80~97/3~20，更佳為 84~92/8~16。又，在 TFE/HFP/PAVE 共聚物中的 TFE、HFP 與 PAVE 的質量比，較佳為 70~97/3~20/0.1~10，更佳為 81~92/5~16/0.3~5。

【0019】 上述「TFE-PAVE 共聚物」是指含有至少 TFE 與 PAVE 的共聚物。也就是說，「TFE-PAVE 共聚物」除了 TFE 與 PAVE 的二元共聚物（TFE/PAVE 共聚物；PFA）以外，還包括 TFE、PAVE 與六氟丙烯（HFP）的共聚物（TFE/PAVE/HFP 共聚物）、TFE、PAVE 與偏二氟乙烯（VDF）的共聚物（TFE/PAVE/VDF 共聚物）、TFE、PAVE 與三氟氯乙烯（CTFE）等的三元共聚物（TFE/PAVE/CTFE 共聚物）、TFE、PAVE、HFP 與 VDF 的共聚物（TFE/PAVE/HFP/VDF 共聚物）、TFE、PAVE、HFP 與 CTFE 的共聚物（TFE/PAVE/HFP/CTFE 共聚物）、TFE、PAVE、VDF 與 CTFE 的共聚物

(TFE/PAVE/VDF/CTFE 共聚物)等的四元共聚物,或 TFE、PAVE、HFP、VDF 與 CTFE 的共聚物(TFE/PAVE/HFP/VDF/CTFE 共聚物)等的五元共聚物。

【0020】 做為上述構成 PAVE 單元的 PAVE,沒有特別限定,可以舉出例如全氟(甲基乙烯基醚)[PMVE]、全氟(乙基乙烯基醚)[PEVE]、全氟(丙基乙烯基醚)[PPVE]、全氟(丁基乙烯基醚)、全氟(戊基乙烯基醚)、全氟(己基乙烯基醚)、全氟(庚基乙烯基醚)等。

【0021】 本案氟樹脂中,特別是 PFA 的熔點為 320°C 以下,為 285°C 以上。做為較佳的熔點範圍,可例示為例如 290°C 以上 315°C 以下,295°C 以上 315°C 以下,以及 300°C 以上 310°C 以下。

上述 TFE-PAVE 類共聚物中的 TFE 與 PAVE 的質量比,較佳為 90~98/2~10,更佳為 92~97/3~8。

【0022】 本案氟樹脂,可藉由使根據懸浮聚合或乳液聚合等通常方法合成的氟樹脂的末端基,在熔融擠出氟樹脂前,與氟樹脂與含氟化合物(例如氟原子團源)接觸來進行穩定化處理的方法,或在熔融擠出氟樹脂後所獲得的氟樹脂的團塊與含氟化合物接觸來進行氟化處理等公知方法,以氟化處理來製作。又,在製造氟樹脂時(聚合反應時),也可以使用可與氟單體一起控制末端基的鏈轉移劑或聚合催化劑來獲得。此外,本案氟樹脂也可以使用市售的氟樹脂。再者,如由氟樹脂熔融成形的膜、由該膜成形的容器或器具,或由氟樹脂成形的容器或器具等,也可以對於以氟樹脂成形的成形物,使含氟化合物接觸來進行氟化處理。又,也可以組合這些處理方法。

也就是說,前述非氟化基末端的總數或非氟化基末端與 $-CF_2H$ 基末端的總數,在成為原料的氟樹脂、團塊、膜的各階段,不需要在每 $1 \times 10^6$ 個碳時在 70 個以下,若在最終的容器或器具的與蛋白質接觸的表面為每 $1 \times 10^6$ 個碳時在 70 個以下即可。又,在包含一個以上 $-CF_3$ 的末端基的氟樹脂的情況下,在成為原料的

氟樹脂、團塊、膜的各階段，不需要 $-CF_3$ 的末端基在一個以上，若在最終的容器或器具的與蛋白質接觸的表面為 $-CF_3$ 的末端基在一個以上即可。

【0023】 上述氟原子團源並沒有特別限定，但可舉出  $IF_5$ 、 $ClF_3$  等氟化鹵素、 $F_2$  氣體、 $CoF_3$ 、 $AgF_2$ 、 $UF_6$ 、 $OF_2$ 、 $N_2F_2$ 、 $CF_3OF$  等。像這樣的  $F_2$  氣體可以為 100 % 濃度，但從安全性的觀點考慮，與惰性氣體混合，稀釋為 5~50 質量%，較佳為 15~30 質量% 來使用。做為像這樣的惰性氣體，可以舉出氮氣、氦氣、氬氣等，從成本效益的觀點，較佳為氮氣。

【0024】 上述氟化處理，較佳為在 20~220°C 的溫度下進行，更佳為在 100~200°C 的溫度下進行。上述氟化處理，較佳為進行 5~30 小時，更佳為進行 10~20 小時。

【0025】 藉由本發明獲得的容器或器具也可以是調整表面粗糙度的算數平均粗糙度 (Ra)、表面粗糙度的均方根粗糙度 (RMS) 和表面自由能。舉出例如具備表面粗糙度 Ra 為 3.5~6.5nm，表面粗糙度 RMS 為 4.5~8.0nm，表面自由能為 16.5~18.5 (mJ/m<sup>2</sup>) 的容器或器具內面等。

【0026】 如上述，非氟化基末端與 $-CF_2H$  基末端的總數為每  $1 \times 10^6$  個碳時在 70 個以下的 FEP、PFA，具有比非氟化基末端與 $-CF_2H$  基末端的總數為每  $1 \times 10^6$  個碳時比在 70 個多的 FEP、PFA 更優越的特性，特別是具有以下優點。

(1) 在抗體醫藥品等蛋白質製劑的製造 (培養、精製等) 工序、保存搬運工序或在給藥時，防止因該蛋白質製劑吸附至器具導致的損失。

(2) 在再生醫療用途等的細胞培養工序 (包含分化誘導工序)，培養基 (特別是無血清培養基或分化誘導用培養基) 中所包含的高價蛋白質成分 (細胞增殖或分化誘導等所需的成長因子或細胞介素類)，防止因在培養中吸附於器具導致損失 (導致成本減少)。

本發明的氟樹脂可使用於具有與蛋白質或含蛋白質的組成物接觸的表面的

各種容器、製造設備的部件、精製用器具、實驗器具等器具。

做為本發明的容器或器具的形態，可舉出例如袋、瓶、離心管、小瓶、注射器、管等，當本發明的容器是用於蛋白質給藥的容器時，較佳為注射器，（點滴用）袋、（點滴用）瓶、管，當本發明的容器是用於蛋白質保存的容器時，較佳為袋、瓶、離心管、小瓶，當本發明的容器是用於搬運及輸送蛋白質的容器時，較佳為袋、瓶、小瓶、管。特別是袋狀的本發明的容器可以適用於蛋白質的給藥、保存、搬運及輸送的所有用途，因此可以適當地舉例說明。做為本發明的用於製造的器具的具體應用，可舉出例如下述。

（1）與抗體醫藥品等蛋白質製劑的關連：

培養容器（袋等）、製造設備的配管、用於反應或儲藏的槽等、用於精製的器具（過濾器、管柱等）、用於保存搬送的容器（注射器、給藥袋等）

（2）與在再生醫療用途等的包含蛋白質成分的細胞培養的關連：

培養容器（袋等）（特別是用於大量培養、分化誘導 iPS 細胞）、培養基容器（也包含增殖、成長因子、細胞介素類等蛋白質成分容器）

**【0027】** 上述袋、瓶、離心管、小瓶、注射器、管等，可以將壓縮成型、擠出成型、轉注成型、吹脹成型、吹塑成型、射出成型、旋轉成型、襯裏成型、泡沫擠出成型、膜成形等成型方法，對應需要組合熱封、高頻熔接、超音波熔接等密封手段來製造。藉由這些方法來製造的情況下，相較於用塗佈塗佈劑的情況，有不需塗佈作業的優點。

**【0028】** 上述袋，具體來說，在重疊本案氟樹脂材料的膜（薄片）後，可用脈衝密封機藉由熱封來製造緣部。

**【0029】** 用於上述袋子成形的膜，可以是單層膜，也可以是由兩層或更多層組成的積層膜，在由多層組成的積層膜的情況下，可以將袋成形為使得與至少哺乳動物細胞接觸的內表面變成本案氟樹脂材料的層膜，其他的層膜也可以是

不同於本案氟樹脂的材料（例如聚烯烴樹脂材料）的層膜。薄膜的積層是用熱積層法、熱壓法、高頻加熱法、溶劑流延法及擠出積層法等方法來進行。

**【0030】** 此外，對於從玻璃、金屬、樹脂等製造的袋、瓶、離心管、小瓶、注射器、管等基材，由本發明的氟樹脂製成的塗佈劑進行被覆處理，可以獲得本發明的容器或器具。對應基材的形態可採用任意方法。做為像這樣的被覆處理，可舉出旋塗法、噴塗法、棒塗法、輥塗法、浸漬法、刷塗法、旋轉塗佈法、靜電塗佈法等方法。將上述氟樹脂塗佈劑塗佈於基材後，藉由乾燥處理及高溫熱處理形成塗佈層。又，藉由進一步反覆塗佈包含本案氟樹脂的塗佈劑，也可以增厚到任意的膜厚度。

**【0031】** 以下，根據實施例來更具體說明本發明，但本發明的技術範圍並不受限於這些例示。

### **實施例1**

#### **【0032】 1.容器的製造**

將 10cm×4cm 大小，100  $\mu$ m 厚度的 5 種薄膜彼此兩片疊置，並且在密封時間 50 秒，密封壓力 0.2MPa，密封寬度為 4mm 的條件下使用脈衝密封機進行熱封，製造 5 種類的全氟聚合物袋（容器 A~E）。

聚乙烯袋（容器 F），使用市售的 70×50×0.04mm 大小的袋（生產日本股份有限公司（SEISANNIPPONSHA LTD.）製造的 UNIPAC（註冊商標）A-4），玻璃容器（容器 G）使用市售的直徑  $\phi$  21mm×全長 45mm 的螺桿瓶（Maruemu 股份有限公司製造的 TS 螺桿瓶 9mL）。

#### **【0033】 2.非氟化基末端數和-CF<sub>2</sub>H 末端數的測量**

製作厚度約 250~300  $\mu$ m 的該樹脂樣本，使用 FT-IR 光譜儀 1760X（由 Perkin-Elmer 公司製造）分析。

在製作厚度約 250~300  $\mu$ m 的該樹脂樣本時，構成背部的膜（從團塊以熔

融成型來製作) 在厚度不足的情況下，將膜重疊並測量。

【0034】 獲得標準樣本 (已被充分氟化到光譜實際上沒有差異為止的樣本) 之間的差異光譜，讀取各峰的吸光度，根據下式算出每  $1 \times 10^6$  個碳原子的非氟化基末端數及  $\text{CF}_2\text{H}$  末端數。表 2 表示各袋中非氟化基末端數及  $\text{CF}_2\text{H}$  末端數。

【0035】 非氟化基末端及  $-\text{CF}_2\text{H}$  末端 (每  $1 \times 10^6$  個碳) 的個數  $= l \cdot k / t$

$l$ : 吸收

$k$ : 校正係數 (參照表 1)

$t$ : 樣本厚度 (mm)

【0036】 【表 1】

表 1: 非氟化基末端及  $-\text{CF}_2\text{H}$  末端的吸收波數及校正係數

末端基	吸收波數 ( $\text{cm}^{-1}$ )	校正係數
COF	1884	405
COOH(free)	1813	455
COOH(bonded)	1775 1790	455
COOHCH <sub>3</sub>	1795	355
CONH <sub>2</sub>	3438	480
CF <sub>2</sub> OH	3648	2325
CF <sub>2</sub> H	3006	26485

【0037】 【表 2】

表 2: 容器的非氟化基末端數及  $-\text{CF}_2\text{H}$  基末端數

容器名	容器材質	非氟代基末端數	$-\text{CF}_2\text{H}$ 基末端數
A	FEP	21	424
B	FEP	13	0
C	FEP	68	0
D	PFA	201	159
E	PFA	25	0
F	聚乙烯	—	—
G	玻璃	—	—

## 實施例 2

【0038】 (蛋白質非黏著性)

【0039】 (1) 製備著色液、蛋白質溶液

著色液是使用將 50mL 的過氧化酶著色液 (KPL 公司製造的 3,3', 5,5'-四甲基聯苯胺 (TMBZ)) 與 50mL 的 TMB 過氧化酶基底 (KPL 公司製造) 混合者。



做為蛋白質溶液，使用以磷酸緩衝液（D-PBS，和光純藥公司製造）稀釋 16,000 倍的蛋白質溶液（Biorad 公司製造的 POD-goat anti mouse IgG）。

**【0040】**（2）蛋白質吸附

用微量移液管將 2mL 蛋白質溶液移入容器 A~G 中（各容器使用 2mL），在室溫下放置 1 小時。各反應皆用 N=3 進行。

**【0041】**（3）容器洗淨

接著，從各容器中取出蛋白質溶液後，將各容器用含有 0.05 質量%的界面活性劑（Tween 20，和光純藥公司製造）的磷酸緩衝液 4mL 清洗 4 次，（各容器使用 4mL 4 次）。

**【0042】**（4）著色液分配

之後，在洗淨結束後的各容器分配 2mL 著色液（各容器使用 2mL），著色反應進行 7 分鐘。藉由加入 1mL 的 1M 磷酸溶液（各容器使用 1mL）來停止著色反應。

空白是在將著色液各 2mL 分配到 3 個玻璃容器後（各玻璃容器使用 2mL），分配 40  $\mu$ L 的蛋白質溶液。著色反應進行 7 分鐘，藉由加入 1mL 的 1M 磷酸溶液（各玻璃容器使用 1mL）來停止著色反應。

**【0043】**（5）吸光度測量的準備

然後，從各容器中取出 3mL 液體，移到分光光度計的腔室。

**【0044】**（6）吸光度測量及蛋白質吸附率 Q

用紫外分光光度計 U-3310（由日立製作所製造）測量在 450nm 的吸光度。在此，空白的吸光度（N=3）的平均值做為 A0。從各袋移出的液體的吸光度做為 A1。

**【0045】** 藉由下式求得蛋白質吸附率 Q1，將蛋白質吸附率 Q 做為其平均值。

$$Q1 = A1 / \{ A0 \times (2000 / \text{空白的蛋白質溶液的分配量}) \} \times 100 = A1 / \{ A0 \times (2000 / 40) \} \times 100 [\%]$$

**【0046】** 【表 3】

	容器名	蛋白質吸附率 Q (%)	接液面積 (cm <sup>2</sup> )	蛋白質吸附率/cm <sup>2</sup> (%)

比較例 1	A	1.12	13.2	0.085
實施例 1	B	0.24	13.2	0.018
實施例 2	C	0.46	13.2	0.035
比較例 2	D	1.03	13.2	0.078
實施例 3	E	0.14	13.2	0.011
比較例 3	F	2.10	12.0	0.175
比較例 4	G	0.95	9.4	0.101

【0047】如表 3 中所示，在使用非氟化基末端與 $-\text{CF}_2\text{H}$ 末端的總數為每  $1 \times 10^6$  個碳時在 70 個以下的全氟聚合物的容器 B、C 及 E，不僅聚乙烯的容器 F 或玻璃容器 G，相較於使用非氟化基末端與 $-\text{CF}_2\text{H}$ 末端的總數為每  $1 \times 10^6$  個碳時比 70 個多的全氟聚合物的容器 A 及 D，可知蛋白質難以顯著吸附於表面。也就是說，非氟化基末端與 $-\text{CF}_2\text{H}$ 末端的總數為每  $1 \times 10^6$  個碳時在 70 個以下的全氟聚合物表示了非氟化基末端與 $-\text{CF}_2\text{H}$ 末端的總數為每  $1 \times 10^6$  個碳時比 70 個多的全氟聚合物的約  $1/7 \sim 1/2$  的蛋白質低吸附性。

### 實施例 3

#### 【0048】 1. 容器 H 的製造

做為容器 H，在蓋玻片（Matsunami Glass Ind., Ltd. 製造，C025251， $25 \times 25$ ，1 號）的表面，使用以“PAP Pen Super-Liquid Blocker”（大道產業公司（Cosmo Bio C., LTD.）製造）寫了具有  $10 \times 10 \text{mm}$  的框線者。

#### 【0049】 2. 螢光標記的 BSA 溶液的製備

使用市售的 BSA（牛血清白蛋白，Sigma 公司製造，A7638）與螢光標記試劑套件（Thermo Fisher 公司製造的 Alexa Fluor(R) 555 NHS Ester（Succinimidyl Ester）A20009），製備螢光（Alexa Fluor(R) 555）標記的 BSA，將該螢光標記的 BSA 調整成以 PBS 稀釋成  $10 \mu\text{g/mL}$  之物（螢光標記的 BSA 溶液），使用於以下實驗。

#### 【0050】 3. 螢光標記的 BSA 的吸附

將螢光標記的 BSA 溶液（ $10 \mu\text{g/mL}$ ）用微量移液管以  $1 \text{mL}$  分配到容器 A 及 B，在  $37^\circ\text{C}$  放置 1 小時。此時，與袋的接液面積約為  $600$  平方毫米。

對於容器 H，用微量移液管將螢光標記的 BSA 溶液滴於以“PAP Pen Super-Liquid Blocker”製造的框線內至  $167 \mu\text{L/cm}^2$ ，放入培養皿後，在  $37^\circ\text{C}$  放置 1 小時。

各反應皆以 N=3 進行。

**【0051】 4.洗淨**

1 小時後，從容器 A、B 及 H 除去螢光標記的 BSA 溶液後，各容器用 2mL 的 PBS 溶液分別洗淨 4 次。

**【0052】 5.螢光強度的測量**

對於容器 A 及 B，用剪刀切割接於螢光標記蛋白質溶液的部分的一部分(約 10×10mm 的正方形)，將 ProLong(R) Diamond 防褪色用封入劑 (Thermo Fisher 公司製造) 滴下於其上後，蓋上蓋玻片後，用螢光顯微鏡 (Zeiss 公司製造的 LSM700，×20) 拍攝。

對於容器 H 也一樣，在洗淨後，將 ProLong(R) Diamond 防褪色用封入劑 (Thermo Fisher 公司製造) 滴下，於其上蓋上新的蓋玻片後，用螢光顯微鏡 (Zeiss 公司製造的 LSM700，×20) 拍攝。

主要拍攝條件如下：

- 物鏡：Plan-Apochromat 20X/0.8 M27
- 針孔：147 $\mu$ m
- 像素數：1024×1024
- 雷射功率：0.5%

在拍攝後，以 Fiji 軟體分析，計算各樣本吸收的螢光標記的 BSA 的平均螢光強度。(分析各樣本 5 個視野)

當容器 H 的平均螢光強度為 100 的情況下，容器 A 及 B 的平均螢光強度的比率 (BSA 相對吸附率 (%)) 表示於表 4。

**【0053】 【表 4】**

	容器名	BSA 相對吸附率 (%)
實施例 4	B	1.45
比較例 5	A	54.03
比較例 6	H	100

**【0054】** 如表 4 所示，在使用非氟化基末端與-CF<sub>2</sub>H 末端的總數為每 1×10<sup>6</sup>個碳時在 70 個以下的全氟聚合物的容器 B，不僅玻璃容器 H，相較於使用非氟化基末端與-CF<sub>2</sub>H 末端的總數為每 1×10<sup>6</sup>個碳時比 70 個多的全氟聚合物的容器 A，可知 BSA 難以顯著吸附於表面。

**【0055】 產業利用性**

由於本發明的氟樹脂顯示出極優越的低蛋白質吸附性能，所以可以用於任何使用蛋白質或含有蛋白質的組合物的機器。特別是可利用關連於抗體醫藥品等蛋白質製劑的各種器具，例如培養容器（袋等）、製造設備的配管等、用於精製的器具（過濾器、管柱等）、用於儲藏/搬送的容器，用於給藥的容器（注射器、給藥袋等），以及在再生醫療用途等的關連於包含蛋白質成分的細胞培養的各種製造用器具，例如培養容器（袋等）（特別是用於大規模培養、分化誘導 iPS 細胞）、培養基容器（包含成長因子等蛋白質成分容器）等。



201827034

## 【發明摘要】

【中文發明名稱】 用於給藥、保存、搬運或輸送具有蛋白質低吸附性的蛋白質或包含蛋白質的組合物的容器，以及用於製造蛋白質或蛋白質組合物的器具

### 【中文】

藉由選自四氟乙烯-六氟丙烯類共聚物及四氟乙烯-全氟烷基乙基醚類共聚物的至少一種氟樹脂，且在熔點為320°C以下的氟樹脂中的非氟化基末端和-CF<sub>2</sub>H基末端的總數為每1×10<sup>6</sup>個碳時在70個以下的氟樹脂，形成有與蛋白質或包含蛋白質的組合物接觸的表面的容器及用於製造蛋白質或包含蛋白質的組成物的器具，具有顯著的蛋白質低吸附性。當使用這種容器或器具，例如在抗體醫藥品等蛋白質製劑的製造（培養、精製等）工序、保存搬運工序或給藥時，可防止該蛋白質製劑吸附至器具導致的損失。

## 【發明申請專利範圍】

【第1項】一種用於給藥、保存、搬運或輸送具有蛋白質低吸附性的蛋白質或包含蛋白質的組合物的容器，或用於製造蛋白質或包含蛋白質的組合物的器具，其特徵在於：藉由選自四氟乙烯-六氟丙烯類共聚物及四氟乙烯-全氟烷基乙炔基醚類共聚物的至少一種氟樹脂，且在熔點為 320°C 以下的氟樹脂中的非氟化基末端與 -CF<sub>2</sub>H 基末端的總數為每 1×10<sup>6</sup> 個碳時在 70 個以下的氟樹脂，形成與蛋白質或包含蛋白質的組合物接觸的表面。

【第2項】如申請專利範圍第 1 項所述的用於給藥、保存、搬運或輸送具有蛋白質低吸附性的蛋白質或包含蛋白質的組合物的容器，或用於製造蛋白質或包含蛋白質的組合物的器具為容器。

【第3項】如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述的用於給藥、保存、搬運或輸送具有蛋白質低吸附性的蛋白質或包含蛋白質的組合物的容器，或用於製造蛋白質或包含蛋白質的組合物的器具為袋。

【第4項】如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項所述的用於給藥、保存、搬運或輸送具有蛋白質低吸附性的蛋白質或包含蛋白質的組合物的容器，或用於製造蛋白質或包含蛋白質的組合物的器具，其中蛋白質或包含蛋白質的組合物是抗體（免疫球蛋白）。

【第5項】如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項所述的用於給藥、保存、搬運或輸送具有蛋白質低吸附性的蛋白質或包含蛋白質的組合物的容器，或用於製造蛋白質或包含蛋白質的組合物的器具，其中蛋白質或包含蛋白質的組合物是抗體（白蛋白）。

【第6項】 如申請專利範圍第 1 項所述的用於給藥、保存、搬運或輸送具有蛋白質低吸附性的蛋白質或包含蛋白質的組合物的容器，或用於製造蛋白質或包含蛋白質的組合物的器具，為用於製造蛋白質製劑的器具。