



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 119451670 A

(43) 申请公布日 2025. 02. 14

(21) 申请号 202380050142.6

(22) 申请日 2023.07.05

(30) 优先权数据

2022-109258 2022.07.06 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.12.26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2023/024976 2023.07.05

(87) PCT国际申请的公布数据

W02024/010043 JA 2024.01.11

(71) 申请人 乐敦制药株式会社

地址 日本

(72) 发明人 小川庸子

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

专利代理师 田川婷

(51) Int.Cl.

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

权利要求书1页 说明书7页

(54) 发明名称

眼科组合物

(57) 摘要

本发明涉及含有曲马多或其盐、且实质上不含防腐剂的眼科组合物。

- 1.眼科组合物,其含有曲马多或其盐、且实质上不含防腐剂。
- 2.眼科组合物,其特征在于,是收容于多剂量型容器中而成且含有曲马多或其盐的眼科组合物,曲马多或其盐发挥防腐作用,除了不含曲马多或其盐以外含有相同量的与该眼科组合物相同的成分的眼科组合物不发挥防腐作用,
其中,所述眼科组合物不包括含有防腐剂的眼科组合物。
- 3.眼科组合物,其特征在于,是收容于多剂量型容器中而成且含有曲马多或其盐的眼科组合物,曲马多或其盐发挥防腐作用,跟除了不含曲马多或其盐以外含有相同量的与该眼科组合物相同的成分的眼科组合物相比,发挥高的防腐作用。
- 4.如权利要求1~3中任一项所述的眼科组合物,其中,以眼科组合物的总量作为基准,所述曲马多或其盐的含量为0.01w/v%~10w/v%。
- 5.如权利要求1~3中任一项所述的眼科组合物,其还含有缓冲剂。
- 6.增强眼科组合物的保存效力的方法,所述方法包括在该眼科组合物中配合曲马多或其盐。

眼科组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及眼科组合物。

背景技术

[0002] 通常,多次用量(多剂量)的滴眼剂中包含防腐剂,该防腐剂防备滴眼剂被细菌、真菌等微生物污染的情况,具有抑制微生物增殖的作用。另一方面,报道了下述情况:防腐剂也包含具有细胞毒性的成分,频繁或长期使用包含防腐剂的滴眼剂会导致角膜上皮损伤。因此,需要一种在不使用防腐剂的情况下抑制微生物的增殖、并且降低角膜上皮损伤的风险的滴眼剂的处方设计。

[0003] 作为这样的无防腐剂的滴眼剂的处方设计,报道了在眼科组合物中配合氯化锌等锌盐的技术(例如,专利文献1)。

[0004] 现有技术文献

[0005] 专利文献

[0006] 专利文献1:日本特表2010-504358号公报

发明内容

[0007] 发明所要解决的课题

[0008] 本发明的目的在于提供虽无防腐剂但保存效力优异的新型眼科组合物及/或在含有防腐剂的同时进一步提高了保存效力的新型眼科组合物。

[0009] 用于解决课题的手段

[0010] 本申请的发明人为了解决上述课题而进行深入研究,结果发现,通过在眼科组合物中配合被分类为弱阿片类的非麻醉性镇痛药、作为癌性疼痛等的全身性镇痛药使用的曲马多,该眼科组合物的保存效力意外地显著地增强。本发明是基于该见解而成的,提供以下的各发明。

[0011] [1]

[0012] 眼科组合物,其含有曲马多或其盐、且实质上不含防腐剂。

[0013] [2]

[0014] 眼科组合物,其特征在于,是收容于多剂量型容器中而成且含有曲马多或其盐的眼科组合物,曲马多或其盐发挥防腐作用,除了不含曲马多或其盐以外含有相同量的与该眼科组合物相同的成分的眼科组合物不发挥防腐作用(其中,不包括含有防腐剂的眼科组合物)。

[0015] [3]

[0016] 眼科组合物,其特征在于,是收容于多剂量型容器中而成且含有曲马多或其盐的眼科组合物,曲马多或其盐发挥防腐作用,跟除了不含曲马多或其盐以外含有相同量的与该眼科组合物相同的成分的眼科组合物相比,发挥高的防腐作用。

[0017] [4]

[0018] 如[1]~[3]中任一项所述的眼科组合物,其中,以眼科组合物的总量作为基准,前述曲马多或其盐的含量为0.01w/v%~10w/v%。

[0019] [5]

[0020] 如[1]~[4]中任一项所述的眼科组合物,其还含有缓冲剂。

[0021] [6]

[0022] 增强眼科组合物的保存效力的方法,所述方法包括在不含防腐剂的该眼科组合物中配合曲马多或其盐。

[0023] 发明效果

[0024] 根据本发明,能够提供虽无防腐剂但保存效力优异的新型眼科组合物及/或在含有防腐剂的同时进一步提高了保存效力的新型眼科组合物。

具体实施方式

[0025] 以下,对用于实施本发明的方式详细地进行说明。但是,本发明不限于以下的实施方式。

[0026] 在本说明书中,只要没有特别记载,含量的单位“%”是指“w/v%”,与“g/100mL”含义相同。

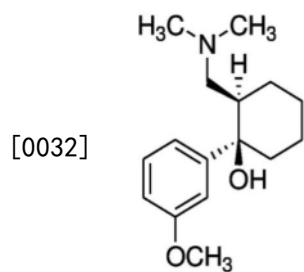
[0027] [1.眼科组合物]

[0028] 本实施方式涉及的眼科组合物含有(A)曲马多或其盐(简记为“(A)成分”)。

[0029] ((A)成分)

[0030] 曲马多为由下式表示的已知的化合物:

[0031] [化学式1]



[0033] 需要说明的是,上式中,为方便起见,表示了对映异构体中的一个,但其他对映异构体也包括在本发明中。

[0034] 曲马多的盐只要是医药上、药理学上(制药上)或生理学上容许的物质即可,没有特别限制。作为这样的盐,具体而言,可举出与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与无机碱形成的盐、与有机碱形成的盐、与酸性氨基酸形成的盐、与碱性氨基酸形成的盐等。

[0035] 与无机酸形成的盐例如可举出与盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等形成的盐。与有机酸形成的盐例如可举出与乙酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、硬脂酸、苯甲酸、甲烷磺酸(甲磺酸)、乙烷磺酸、对甲苯磺酸等形成的盐。与无机碱形成的盐例如可举出钠盐、钾盐等碱金属盐、钙盐、镁盐等碱土金属盐、铝盐、铵盐等。与有机碱形成的盐例如可举出与二乙胺、二乙醇胺、葡甲胺、N,N-二苄基乙二胺等形成的盐。与酸性氨基酸形成的盐例如可举出与天冬氨酸、谷氨酸等形成的盐。与碱性氨基酸形成的盐例如可举出与精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等形成的盐。作为曲马多的盐,优选与无机酸形成的盐,更优选盐酸

盐。

[0036] 本实施方式涉及的眼科组合物含有曲马多或其盐作为有效成分,例如,能够用于疼痛的抑制。

[0037] 本实施方式涉及的眼科组合物中的(A)成分的含量没有特别限定,可根据其他配合成分的种类及含量、制剂形态等而适当设定。作为(A)成分的含量,从更显著地发挥由本发明带来的效果的观点考虑,以本实施方式涉及的眼科组合物的总量作为基准,可以为0.5w/v%以上、1w/v%以上、2w/v%以上、3w/v%以上,也可以为0.01w/v%~10w/v%、0.05w/v%~5w/v%、0.1w/v%~4w/v%、或1w/v%~3w/v%。

[0038] 本实施方式涉及的眼科组合物可以实质上不含防腐剂。本说明书中,“防腐剂”是指发挥防腐作用的成分。本说明书中,“实质上不含防腐剂”是指完全不含防腐剂、或者含有低于发挥防腐作用所需的量的防腐剂。本说明书中,“发挥防腐作用”是指包含该物质的眼科组合物在日本药典第十八次修订版所规定的保存效力试验法中符合标准。本说明书中,“保存效力高”是指基于日本药典第十八次修订版所规定的保存效力试验法的保存效力提高。

[0039] 作为防腐剂,例如,可举出烷基多氨基乙基甘氨酸类、季铵盐(例如,苯扎氯铵、苄索氯铵等)、泊利氯铵、苯甲酸钠、脱氢乙酸钠、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯、硫酸羟基喹啉、双胍化合物(具体而言,聚己缩胍盐酸盐(聚六亚甲基双胍盐酸盐)、葡萄糖酸氯己定、阿来西定(alexidine)等)等。从能够更显著地发挥由本发明带来的效果的方面考虑,本实施方式涉及的眼科组合物优选完全不含防腐剂。需要说明的是,锌盐(氯化锌等)、银盐(硝酸银等)等金属盐等不包括在本说明书的“防腐剂”中。

[0040] (缓冲剂)

[0041] 本实施方式涉及的眼科组合物优选还含有缓冲剂。通过使眼科组合物还含有缓冲剂,从而更显著地发挥由本发明带来的效果。缓冲剂只要是医药上、药理学上(制药上)或生理学上容许的物质即可,没有特别限制。作为缓冲剂,例如,可举出源自无机酸的缓冲剂即无机缓冲剂、以及源自有机酸或有机碱的缓冲剂即有机缓冲剂。

[0042] 作为无机缓冲剂,例如,可举出硼酸缓冲剂、磷酸缓冲剂、碳酸缓冲剂等。作为硼酸缓冲剂,可举出硼酸或其盐(硼酸碱金属盐、硼酸碱土金属盐等)。作为磷酸缓冲剂,可举出磷酸或其盐(磷酸碱金属盐、磷酸碱土金属盐等)。作为碳酸缓冲剂,可举出碳酸或其盐(碳酸碱金属盐、碳酸碱土金属盐等)。另外,作为硼酸缓冲剂、磷酸缓冲剂或碳酸缓冲剂,可以使用硼酸盐、磷酸盐或碳酸盐的水合物。关于更具体的例子,作为硼酸缓冲剂,可示例硼酸或其盐(硼酸钠、四硼酸钾、偏硼酸钾、硼酸铵、硼砂等);作为磷酸缓冲剂,可示例磷酸或其盐(磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸二氢钾、磷酸三钠、磷酸三钾、磷酸氢钙、磷酸二氢钙等);作为碳酸缓冲剂,可示例碳酸或其盐(碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸铵、碳酸钾、碳酸钙、碳酸氢钾、碳酸镁等)等。

[0043] 作为有机缓冲剂,例如,可举出柠檬酸缓冲剂、乙酸缓冲剂、乳酸缓冲剂、琥珀酸缓冲剂、Tris缓冲剂、AMPD缓冲剂等。作为柠檬酸缓冲剂,可举出柠檬酸或其盐(柠檬酸碱金属盐、柠檬酸碱土金属盐等)。作为乙酸缓冲剂,可举出乙酸或其盐(乙酸碱金属盐、乙酸碱土金属盐等)。作为乳酸缓冲剂,可举出乳酸或其盐(乳酸碱金属盐、乳酸碱土金属盐等)。作为

琥珀酸缓冲剂,可举出琥珀酸或其盐(琥珀酸碱金属盐等)。另外,作为柠檬酸缓冲剂、乙酸缓冲剂、乳酸缓冲剂或琥珀酸缓冲剂,可以使用柠檬酸盐、乙酸盐、乳酸盐或琥珀酸盐的水合物。关于更具体的例子,作为柠檬酸缓冲剂,可示例柠檬酸或其盐(柠檬酸钠、柠檬酸钾、柠檬酸钙、柠檬酸二氢钠、柠檬酸二钠等);作为乙酸缓冲剂,可示例乙酸或其盐(乙酸铵、乙酸钠、乙酸钾、乙酸钙等);作为乳酸缓冲剂,可示例乳酸或其盐(乳酸钠、乳酸钾、乳酸钙等);作为琥珀酸缓冲剂,可示例琥珀酸或其盐(琥珀酸一钠、琥珀酸二钠等)等。作为Tris缓冲剂,例如,可举出氨丁三醇(trometamol)或其盐(氨丁三醇盐酸盐等)。作为AMPD缓冲剂,例如,可举出2-氨基-2-甲基-1,3-丙二醇或其盐。

[0044] 作为缓冲剂,优选硼酸缓冲剂、磷酸缓冲剂、柠檬酸缓冲剂,更优选硼酸缓冲剂、磷酸缓冲剂,进一步优选硼酸或其盐、磷酸或其盐。

[0045] 缓冲剂可以使用市售的物质。缓冲剂可以单独使用1种,或者可以组合2种以上而使用。

[0046] 本实施方式涉及的眼科组合物中的缓冲剂的含量没有特别限定,可根据缓冲剂的种类、其他配合成分的种类及含量、眼科组合物的用途及制剂形态等而适当设定。作为缓冲剂的含量,从更显著地发挥由本发明带来的效果的观点考虑,例如,以眼科组合物的总量作为基准,优选为0.01w/v%~10w/v%,更优选为0.05w/v%~5w/v%,进一步优选为0.1w/v%~3w/v%。缓冲剂为硼酸缓冲剂的情况下,优选为0.01w/v%~10w/v%,更优选为0.05w/v%~5w/v%,进一步优选为0.1w/v%~3w/v%,特别优选为0.5w/v%~2.0w/v%。缓冲剂为柠檬酸缓冲剂、或磷酸缓冲剂的情况下,优选为0.01w/v%~10w/v%,更优选为0.05w/v%~5w/v%,进一步优选为0.1w/v%~3w/v%,进一步更优选为0.1w/v%~1w/v%,特别优选为0.1w/v%~0.3w/v%。

[0047] 本实施方式涉及的眼科组合物中的、缓冲剂相对于(A)成分而言的含有比率没有特别限定,可根据(A)成分及缓冲剂的种类、其他配合成分的种类及含量、眼科组合物的用途及制剂形态等而适当设定。作为缓冲剂相对于(A)成分而言的含有比率,从更进一步提高由本发明带来的效果的观点考虑,例如,相对于本实施方式涉及的眼科组合物中包含的(A)成分的总含量1质量份而言,可以为0.001~1000质量份、0.01~100质量份、或0.025~30质量份。

[0048] (无机盐类)

[0049] 本实施方式涉及的眼科组合物可以还含有无机盐类。通过使眼科组合物还含有无机盐类,从而更显著地发挥由本发明带来的效果。无机盐类只要是医药上、药理学上(制药上)或生理学上容许的物质,则没有特别限制。

[0050] 作为无机盐类,可举出氯化钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁等氯化物盐。作为无机盐类,优选氯化钠、氯化钾。

[0051] 无机盐类可以使用市售的物质。无机盐类可以单独使用1种,或者可以组合2种以上而使用。

[0052] 本实施方式涉及的水性组合物中的无机盐类的含量没有特别限定,可根据无机盐类的种类、其他配合成分的种类及含量、水性组合物的用途及制剂形态等而适当设定。作为无机盐类的含量,从更显著地发挥由本发明带来的效果的观点考虑,例如,以眼科组合物的总量作为基准,优选为0.00001w/v%~3w/v%,更优选为0.0001w/v%~2w/v%,进一步优

选为0.001w/v% ~ 1.5w/v%。

[0053] 本实施方式涉及的眼科组合物的pH只要在医药上、药理学上(制药上)或生理学上容许的范围内即可,没有特别限定。作为本实施方式涉及的眼科组合物的pH,例如,可以为4.5~7.5,优选为5.0~7.0,进一步优选为5.5~6.5。

[0054] 本实施方式涉及的眼科组合物可根据需要调节为生物体所容许的范围内的渗透压比。适当的渗透压比可根据眼科组合物的用途、制剂形态、使用方法等而适当设定,例如,可设为0.4~5.0。渗透压比基于日本药典第十八次修订版,设为试样的渗透压与286mOsm(0.9w/v%氯化钠水溶液的渗透压)之比,渗透压参考日本药典记载的渗透压测定法(凝固点降低法)进行测定。需要说明的是,关于渗透压比测定用标准溶液(0.9w/v%氯化钠水溶液),可将氯化钠(日本药典标准试剂)于500~650℃干燥40~50分钟后,于干燥器(硅胶)中放置冷却,准确称量该氯化钠0.900g,并使其溶解于纯化水中准确地制备为100mL,或者可使用市售的渗透压比测定用标准溶液(0.9w/v%氯化钠水溶液)。

[0055] 本实施方式涉及的眼科组合物的粘度只要在医药上、药理学上(制药上)或生理学上容许的范围内即可,没有特别限定。作为本实施方式涉及的眼科组合物的粘度,例如,利用旋转粘度计(TV-20型粘度计,东机产业公司制,转子;1°34'×R24)测定的20℃时的粘度可以为1~10000mPa·s

[0056] 本实施方式涉及的眼科组合物例如可以通过将(A)成分、及根据需要加入的其他含有成分以成为所期望的含量的方式进行添加及混合而制备。具体而言,例如,可以通过使上述成分在纯化水中溶解或悬浮、并利用过滤除菌等进行除菌处理来制备。

[0057] 本实施方式涉及的眼科组合物可根据目的而采用各种剂型,例如可举出液剂、凝胶剂、半固体剂(软膏等)等。

[0058] 本实施方式涉及的眼科组合物为液剂的情况下,例如,可以作为滴眼剂(也称为滴眼液或滴眼药;另外,滴眼剂包括可在佩戴隐形眼镜时滴眼的滴眼剂。)、人工泪液、洗眼剂(也称为洗眼液或洗眼药;另外,洗眼剂包括可在佩戴隐形眼镜时洗眼的洗眼剂。)使用。需要说明的是,“隐形眼镜”包括硬性隐形眼镜、软性隐形眼镜(包括离子性及非离子性这两者,且包括硅水凝胶隐形眼镜及非硅水凝胶隐形眼镜这两者)。

[0059] 从能够更显著地发挥由本发明带来的效果的方面考虑,本实施方式涉及的眼科组合物优选为滴眼剂(包括可在佩戴隐形眼镜时滴眼的滴眼剂。)。本实施方式涉及的眼科组合物为滴眼剂的情况下,作为其用法·用量,只要是发挥效果、副作用少的用法·用量即可,没有特别限定,例如成人(15岁以上)及7岁以上的儿童的情况下,可示例如下方法:1天1~4次、或5~6次,且1次滴眼1~3滴、1~2滴、或2~3滴地使用。

[0060] 本实施方式涉及的眼科组合物收容于任意的容器中而提供。关于收容本实施方式涉及的眼科组合物的容器,没有特别限制,例如,可以为玻璃制,另外,也可以为塑料制。优选为塑料制。作为塑料,例如,可举出聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)、聚对苯二甲酸丁二醇酯(PBT)、聚聚萘二甲酸乙二醇酯、聚芳酯、聚碳酸酯、聚乙烯(PE;高密度聚乙烯(HDPE)、低密度聚乙烯(LDPE)、线型低密度聚乙烯(LLDPE))、聚丙烯(PP)、聚苯乙烯(PS)、丙烯腈丁二烯苯乙烯(ABS)、聚甲基戊烯(PMP)、聚酰亚胺(PI)、环状烯烃聚合物(COP)、环状烯烃共聚物(COC)、及构成它们的单体的共聚物、以及将它们中的2种以上混合而成的物质。

[0061] 作为收容眼科组合物的容器,可以为眼科领域中通常使用的容器,具体而言,例

如,可以为滴眼容器、洗眼液容器。容器的种类优选为滴眼容器。

[0062] 容器的形状及容量没有特别限定,根据用途适当设定即可。另外,容器可以为收容有多次使用量的眼科组合物的容器(多剂量型容器),也可以为收容有单次使用量的眼科组合物的容器(单一剂量型容器)。

[0063] 容器为多剂量型容器的情况下,例如,容量可以为1.5~7.5mL、2~6mL、或2.5~5.0mL。另外,容器为单一剂量型容器的情况下,例如,容量可以为0.1~1.0mL、0.2~0.9mL、或0.3~0.8mL。

[0064] 本实施方式涉及的眼科组合物也可以以容器装的眼科组合物的形式提供。另外,本发明也可理解为容器中收容有本发明的眼科组合物的眼科用制品(滴眼剂等)。

[0065] [2.增强眼科组合物的保存效力的方法]

[0066] 本实施方式涉及的眼科组合物通过含有(A)曲马多或其盐,从而虽无防腐剂但保存效力增强。因此,作为本发明的一实施方式,提供增强眼科组合物的保存效力的方法,所述方法包括在不含防腐剂的眼科组合物中配合(A)曲马多或其盐。

[0067] 关于该方法中的(A)成分的种类及含量等、其他成分的种类及含量等、眼科组合物的制剂形态及用途等,如[1.眼科组合物]中所说明。

[0068] 实施例

[0069] 以下,基于试验例具体地说明本发明,但本发明不限于这些。另外,只要没有特别记载,表中的各成分的单位为w/v%。

[0070] (试验例1:保存效力试验)

[0071] 以表1所示的组成,按照常规方法制备眼科组合物。利用0.2 μ m膜滤器将所制备的各眼科组合物进行过滤、除菌。依照日本药典第十八次修订版所规定的保存效力试验法,评价各眼科组合物的保存效力。具体而言,将金黄色葡萄球菌(*S.aureus*)、大肠杆菌(*E.coli*)、及绿脓杆菌(*Pseudomonas aeruginosa*)接种于大豆酪蛋白消化琼脂培养基的表面,于30~35℃进行24小时培养。利用铂金接种环以无菌方式采集培养菌体,使其悬浮于适量的灭菌生理盐水中,制备包含约 1×10^7 CFU/mL的活菌的细菌悬液。将该细菌悬液以成为约 1×10^5 CFU/mL的方式添加于各制剂中后,于20~25℃静置7天。然后,依照琼脂倾注法将菌回收,于30~35℃静置2~3天后,测定每1mL各眼科组合物中的活菌数。基于该测定值,算出对数下降值(log reduction),依照保存效力试验法(制剂类别IA)来判定保存效力。将结果示于表1。

[0072] [表1]

[0073]

	实施例1	比较例1	实施例2	比较例2	实施例3	比较例3	实施例4	比较例4
硼酸	1	1	-	-	-	-	2	2
硼砂	0.005	0.005	-	-	-	-	0.02	0.02
磷酸二氢钠水合物	-	-	0.3	0.3	-	-	-	-
磷酸氢钠水合物	-	-	0.1	0.1	-	-	-	-
氯化钠	-	-	0.2	0.2	-	-	-	-
盐酸曲马多	3	-	3	-	3	-	1	-
稀盐酸	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
氢氧化钠	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
纯化水	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量
总量	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
pH	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
金黄色葡萄球菌 (S.aureus)								
1周	>4.4	2.8	3.2	1.1	>4.4	4.4	>4.4	4.0
2周	>4.4	>4.4	>4.4	4.0	>4.4	>4.4	>4.4	>4.4
4周	>4.4	>4.4	>4.4	>4.4	>4.4	>4.4	>4.4	>4.4
大肠杆菌 (E.coli)								
1周	4.6	0.6	4.0	0.1	>4.6	0.0	1.2	0.5
2周	>4.6	1.0	>4.6	0.3	>4.6	0.1	3.0	0.8
4周	>4.6	2.4	>4.6	0.5	>4.6	0.2	>4.6	2.1
绿脓杆菌 (P.aeruginosa)								
1周	>4.4	1.3	>4.4	0.4	>4.4	2.2	4.1	2.6
2周	>4.4	2.5	>4.4	0.4	>4.4	2.6	>4.4	4.1
4周	>4.4	>4.4	>4.4	0.4	>4.4	3.1	>4.4	>4.4
判定	适合	不适合	适合	不适合	适合	不适合	适合	不适合

[0074] 在没有配合盐酸曲马多的比较例1~4中,保存效力极弱。另一方面确认了,在配合了盐酸曲马多的实施例1~4中,与比较例1~4相比,保存效力显著地增强。