(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119451669 A
(43)申请公布日 2025.02.14

(21)申请号 202380049882.8
(22)申请日 2023.07.05
(30)优先权数据
2022-109256 2022.07.06 JP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.12.25
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2023/024965 2023.07.05
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/010039 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 北泽昭太
(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 47/02(2006.01)
A61P 27/02(2006.01)

权利要求书1页 说明书9页

(54)发明名称

眼科组合物

(57)摘要

本发明涉及眼科组合物,其是含有曲马多或其盐的眼科组合物,该眼科组合物的pH为4.0~6.8,且收容于与该眼科组合物接触的部分的局部或全部由塑料形成的容器中而成。

CN 119451669 A

1.眼科组合物,其是含有曲马多或其盐的眼科组合物,该眼科组合物的pH为4.0～6.8,且收容于与该眼科组合物接触的部分的局部或全部由塑料形成的容器中而成。

2.如权利要求1所述的眼科组合物,其中,所述塑料为选自由聚乙烯、聚丙烯及环状烯烃共聚物组成的组中的至少一种。

3.如权利要求1或2所述的眼科组合物,其还含有缓冲剂。

4.如权利要求1或2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.提高眼科组合物中的曲马多或其盐的稳定性的方法,所述方法包括:使收容于由塑料形成的容器中而成的含有曲马多或其盐的眼科组合物的pH为4.0～6.8。

6.如权利要求5所述的方法,其中,所述塑料为选自由聚乙烯、聚丙烯及环状烯烃共聚物组成的组中的至少一种。

7.如权利要求5或6所述的方法,其中,所述眼科组合物还含有缓冲剂。

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] 曲马多是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(非专利文献1)。

[0003] 现有技术文献

[0004] 非专利文献

[0005] 非专利文献1:Tramal(注册商标)注100随附文件

发明内容

[0006] 发明所要解决的课题

[0007] 另一方面,在将曲马多作为眼科领域的疾病的治疗药使用的情况下,对于含有曲马多的眼科制剂要求具有一定的稳定性,但迄今为止,完全没有报道与含有曲马多的眼科制剂的稳定性相关的见解。本发明的目的在于提供稳定性优异的新型的含有曲马多的眼科组合物。

[0008] 用于解决课题的手段

[0009] 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,通过使含有曲马多的眼科组合物为特定范围的pH,从而即使在收容于由塑料形成的容器中的情况下,该眼科组合物的稳定性也显著地提高。本发明是基于该见解而成的,提供以下的各发明。

[0010] [1]

[0011] 眼科组合物,其为含有曲马多或其盐的眼科组合物,该眼科组合物的pH为4.0~6.8,且收容于与该眼科组合物接触的部分的局部或全部由塑料形成的容器中而成。

[0012] [2]

[0013] 如[1]所述的眼科组合物,其中,前述塑料为选自由聚乙烯、聚丙烯及环状烯烃共聚物组成的组中的至少一种。

[0014] [3]

[0015] 如[1]或[2]所述的眼科组合物,其还含有缓冲剂。

[0016] [4]

[0017] 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%。

[0018] [5]

[0019] 提高眼科组合物中的曲马多或其盐的稳定性的方法,所述方法包括:使收容于由塑料形成的容器中而成的含有曲马多或其盐的眼科组合物的pH为4.0~6.8。

[0020] [6]

[0021] 如[5]所述的方法,其中,前述塑料为选自由聚乙烯、聚丙烯及环状烯烃共聚物组

成的组中的至少一种。

[0022] [7]

[0023] 如[5]或[6]所述的方法,其中,前述眼科组合物还含有缓冲剂。

[0024] 发明效果

[0025] 根据本发明,能够提供稳定性优异的新型的含有曲马多的眼科组合物。

具体实施方式

[0026] 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。

[0027] 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。

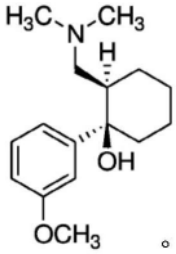
[0028] [1.眼科组合物]

[0029] 本实施方式涉及的眼科组合物含有(A)曲马多或其盐(也简记为“(A)成分”)。

[0030] 〔(A)成分〕

[0031] 曲马多为由下式表示的已知的化合物:

[0032] [化学式1]

[0033] 

。

[0034] 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。

[0035] 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。

[0036] 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。

[0037] 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。

[0038] 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0.01w/v%～10w/v%、0.05w/v%～5w/v%、0.1w/v%～4w/v%、或3w/v%。

[0039] 〔缓冲剂〕

[0040] 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。

[0041] 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。

[0042] 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。

[0043] 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。

[0044] 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。

[0045] 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%。

[0046] 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。

[0047] 〔无机盐类〕

[0048] 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。

[0049] 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。

[0050] 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。

[0051] 本实施方式涉及的眼科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、眼科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%。

[0052] 〔防腐剂〕

[0053] 本实施方式涉及的眼科组合物可以还含有防腐剂。通过还含有防腐剂,从而更显著地发挥由本发明带来的效果。

[0054] 作为防腐剂,可举出:氯己定、阿来西定(alexidine)、聚己缩胍或它们的盐等双胍系防腐剂;苯扎氯铵、苄索氯铵等季铵盐系防腐剂;对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯等对羟基苯甲酸酯系防腐剂等。

[0055] 作为防腐剂,从更显著地发挥由本发明带来的效果的观点考虑,优选双胍系防腐剂,更优选氯己定或其盐,进一步优选葡萄糖酸氯己定。

[0056] 防腐剂可以使用市售的物质。防腐剂可以单独使用1种,或者可以组合2种以上而使用。

[0057] 本实施方式涉及的眼科组合物中的防腐剂的含量没有特别限定,可根据防腐剂的种类、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。作为防腐剂的含量,从更显著地发挥由本发明带来的效果的观点考虑,以眼科组合物的总量作为基准,优选为0.00001w/v%～2w/v%,更优选为0.00005w/v%～1w/v%,特别优选为0.00008w/v%～0.8w/v%。作为另一方式,也可提供0.00005w/v%～0.5w/v%、0.0001w/v%～0.025w/v%作为优选的含量。

[0058] 本实施方式涉及的眼科组合物的pH为4.0～6.8。通过使眼科组合物的pH在该范围,含有曲马多或其盐作为有效成分的眼科组合物的稳定性显著地提高。从眼科组合物的

稳定性更进一步显著地提高的观点考虑,眼科组合物的pH优选为4.3～6.7,更优选为4.5～6.6,进一步优选为5.0～6.6,进一步更优选为5.0～6.5,特别优选为5.5～6.5,最优选为5.8～6.2。另外,本实施方式涉及的眼科组合物的pH可以为4.0以上、4.5以上、5.0以上、5.5以上、5.7以上、5.8以上,可以为6.8以下、6.5以下、6.3以下、6.2以下、6.0以下。

[0059] 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)。

[0060] 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

[0061] 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。

[0062] 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。

[0063] 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)。

[0064] 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。

[0065] 〔容器〕

[0066] 本实施方式涉及的眼科组合物收容于与该眼科组合物接触的部分的局部或全部由塑料形成的容器(也简称为“塑料容器”)中而提供。

[0067] 作为构成塑料的聚合物,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。作

为构成塑料的聚合物,优选聚乙烯(PE)、聚丙烯(PP)、环状烯烃共聚物(COC)。另外,塑料可以包含弹性体。

[0068] 塑料可以包含稳定剂等添加剂。另外,塑料也可以为包含玻璃纤维等增强剂而进行了强化的塑料。

[0069] 塑料可以没有特别限制地使用市售的物质。

[0070] 作为收容眼科组合物的塑料容器,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。

[0071] 就本实施方式涉及的塑料容器而言,与眼科组合物接触的部分的局部或全部由塑料形成。例如,塑料容器为具有开孔内塞(喷嘴)的容器的情况下,可仅开孔内塞部分由塑料形成,也可以除开孔内塞以外的收容部分等由塑料形成,另外,还可以容器整体由塑料形成。

[0072] 本实施方式涉及的塑料容器只要与眼科组合物接触的部分的局部由塑料形成即可,但从更进一步显著地发挥由本发明带来的效果的观点考虑,优选为与眼科组合物接触的部分的全部由塑料形成。另外,塑料容器可以由单独1种塑料形成,也可以由2种以上的塑料形成。

[0073] 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)。

[0074] 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。

[0075] 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)。

[0076] [2.提高眼科组合物中的曲马多或其盐的稳定性的方法]

[0077] 一实施方式中,在含有(A)曲马多或其盐的眼科组合物被收容于由塑料形成的容器中的情况下,通过使该眼科组合物的pH为4.0~6.8,从而使得该眼科组合物中的曲马多或其盐的稳定性提高。因此,作为本发明的一实施方式,提供提高该眼科组合物中的(A)曲马多或其盐的稳定性的方法,前述方法包括:使收容于由塑料形成的容器中而成的含有(A)曲马多或其盐的眼科组合物的pH为4.0~6.8。

[0078] 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。

[0079] 实施例

[0080] 以下,基于试验例具体地说明本发明,但本发明不限定于这些。另外,只要没有特别记载,表中的各成分的单位为w/v%。

[0081] 〔试验例1:影响因素(高温)试验(日:熱過酷試験)〕

[0082] 以表1~3所示的组成,按照常规方法制备眼科组合物。利用0.2μm膜滤器将所制备的各眼科组合物进行过滤、除菌。然后,将眼科组合物填充于玻璃安瓿瓶及滴眼瓶(材质:聚乙烯、聚丙烯或COC,容量:5mL)中,在表上栏中记载的条件下保管。利用HPLC法,对刚制备后的眼科组合物和保管后的眼科组合物中包含的盐酸曲马多的含量进行定量,按照下式,算

出盐酸曲马多残留率。另外,对于试验例4～10,基于该盐酸曲马多残留率,按照下式求出残留改善(%)。将结果示于表1～3。

[0083] 盐酸曲马多残留率(%)＝(保管品的盐酸曲马多含有率/刚制备后的盐酸曲马多含有率×100)

[0084] 试验例5及6的残留改善(%)＝各试验例的残留率-试验例4的残留率

[0085] 试验例8的残留改善(%)＝试验例8的残留率-试验例7的残留率

[0086] 试验例10的残留改善(%)＝试验例10的残留率-试验例9的残留率

[0087] [表1]

[0088]

	50℃、2个月		
	试验例1	试验例2	试验例3
盐酸曲马多	0.1	0.1	0.1
硼酸	1	1	1
硼砂	-	0.005	0.006
氯化钠	0.3	0.3	0.3
盐酸	适量	适量	适量
氢氧化钠	适量	适量	适量
纯化水	余量	余量	余量
总量	100mL	100mL	100mL
pH	4.7	5.9	7.0
容器	玻璃	玻璃	玻璃
残留率(%)	99.7	99.9	100

[0089] [表2]

[0090]

	50℃、2个月			50℃、1个月			
	试验例4	试验例5	试验例6	试验例7	试验例8	试验例9	试验例10
盐酸曲马多	0.1	0.1	0.1	0.3	0.3	0.3	0.3
磷酸二氢钠水合物	-	-	-	-	0.3	-	0.3
磷酸氢钠水合物	-	-	-	0.14	0.14	0.14	0.14
硼酸	1	1	1	-	-	-	-
硼砂	0.006		0.005	-	-	-	-
氯化钠	0.3	0.3	0.3	0.65	0.65	0.65	0.65
氯化钾	-	-	-	0.1	0.1	0.1	0.1
葡萄糖酸氯己定	-	-	-	0.01	0.01	0.01	0.01
盐酸	适量	适量	适量	适量	适量	适量	适量
氢氧化钠	适量	适量	适量	添加	适量	添加	适量
纯化水	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量
总量	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
pH	6.9	4.8	5.9	7.0	6.0	7.0	6.0
容器	PE	PE	PE	PE	PE	COC	COC
残留改善(%)	-	5.9	5.7	-	7.4	-	8.3

[0091] [表3]

[0092]

	50℃、1个月	
	试验例13	试验例14
盐酸曲马多	0.1	0.1
硼酸	1	1
硼砂	0.005	0.02
氯化钠	0.3	0.3
盐酸	适量	适量
氢氧化钠	适量	适量
纯化水	余量	余量
总量	100mL	100mL
pH	6.0	6.5
容器	PE	PE
残留率（%）	100	99.8

[0093] 在将含有盐酸曲马多的眼科组合物收容于玻璃容器中的情况下，在任意pH下，盐酸曲马多残留率均高度稳定。另一方面，在将含有盐酸曲马多的眼科组合物收容于聚乙烯制容器或COC制容器中的情况下，在pH6.9～7.0时，观察到盐酸曲马多残留率的降低，但通过将pH设定在6.8以下，能够改善曲马多的稳定性。

[0094] 〔试验例2:影响因素(高温)试验2〕

[0095] 以表4～6所示的组成，按照常规方法制备眼科组合物。利用0.2μm膜滤器将所制备的各眼科组合物进行过滤、除菌。然后，将眼科组合物填充于滴眼瓶(材质:聚乙烯、聚丙烯、或聚对苯二甲酸乙二醇酯，容量:5mL)中，在表上栏中记载的条件下保管。利用HPLC法，对刚制备后的眼科组合物和保管后的眼科组合物中包含的盐酸曲马多的含量进行定量，按照下式，算出盐酸曲马多残留率。另外，关于试验例15～17及20～24，基于该盐酸曲马多残留率，按照下式求出残留改善(%)。将结果示于表4～6。

[0096] 盐酸曲马多残留率(%)＝(保管品的盐酸曲马多含有率/刚制备后的盐酸曲马多含有率×100)

[0097] 试验例16及17的残留改善(%)＝试验例16及17的残留率-试验例15的残留率

[0098] 试验例21～23的残留改善(%)＝试验例21～23的残留率-试验例20的残留率

[0099] [表4]

[0100]

	50℃、1个月		
	试验例15	试验例16	试验例17
盐酸曲马多	1	1	1
硼酸	1	1	1
硼砂	0.008	0.008	0.008
氯化钠	0.2	0.2	0.2
盐酸	适量	适量	适量
氢氧化钠	适量	适量	适量
纯化水	余量	余量	余量
总量	100mL	100mL	100mL
pH	8.0	4.0	6.1
容器	PE	PE	PE
残留改善（%）	-	22.1	21.9

[0101] [表5]

[0102]

	50℃、1个月	
	试验例18	试验例19
盐酸曲马多	3	1
硼酸	1	1
硼砂	0.008	0.008
氯化钠	-	0.2
盐酸	适量	适量
氢氧化钠	适量	适量
纯化水	余量	余量
总量	100mL	100mL
pH	6.1	6.1
容器	PE	PET
残留率（%）	100.1	100.4

[0103] [表6]

[0104]

	50℃、2个月			
	试验例20	试验例21	试验例22	试验例23
盐酸曲马多	0.05	0.05	0.05	0.05
硼酸	1	1	1	1
硼砂	0.008	0.008	0.008	0.008
氯化钠	0.3	0.3	0.3	0.3
盐酸	适量	适量	适量	适量
氢氧化钠	适量	适量	适量	适量
纯化水	余量	余量	余量	余量
总量	100mL	100mL	100mL	100mL
pH	1.0	4.0	6.1	8.0
容器	PP	PP	PP	PP
残留改善（%）	-	3.9	3.5	-10.6

[0105] 在将含有盐酸曲马多的眼科组合物收容于聚乙烯制容器或聚丙烯制容器中的情况下，pH为8.0或1.0时，观察到盐酸曲马多残留率的降低，但通过将pH设定为4.0～6.8，能够改善曲马多的稳定性。另外，在pH1.0时，检测到曲马多类似物(结构未确定)，与此相对，在pH4.0及6.1时，没有检测到曲马多类似物。