



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 116568285 A

(43) 申请公布日 2023.08.08

(21) 申请号 202180059005.X

(22) 申请日 2021.07.30

(30) 优先权数据

2020-129728 2020.07.30 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.01.19

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2021/028439 2021.07.30

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/025279 JA 2022.02.03

(71) 申请人 乐敦制药株式会社

地址 日本大阪府

(72) 发明人 久保大空 林纱衣子 喜多亚希子

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

专利代理师 杨宏军 田川婷

(51) Int.Cl.

A61K 9/08 (2006.01)

权利要求书1页 说明书7页

(54) 发明名称

水性组合物

(57) 摘要

本发明涉及水性组合物,其含有:(A)迪高替尼或其盐;和(B)选自由柠檬酸、磷酸、及它们的盐组成的组中的至少1种。

1. 眼科用水性组合物,其含有:(A)迪高替尼或其盐;和(B)选自由柠檬酸、磷酸、及它们的盐组成的组中的至少1种。
2. 如权利要求1所述的眼科用水性组合物,其中,以眼科用水性组合物的总量为基准,(A)成分的含量为0.003质量%~3质量%。
3. 如权利要求1或2所述的眼科用水性组合物,其中,以眼科用水性组合物的总量为基准,(B)成分的含量为0.0001质量%~1质量%。

## 水性组合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及水性组合物。

### 背景技术

[0002] JAK激酶(JAK)是在细胞内的免疫激活信号转导中发挥重要作用的非受体型酪氨酸激酶,具有JAK激酶抑制活性的药剂被期待通过抑制免疫反应的过度激活来改善自身免疫性疾病、过敏性疾病。此处,作为具有JAK激酶抑制作用的化合物之一,已知有3-[ (3S, 4R) -3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-1-基]-3-氧代丙腈(通用名:迪高替尼)(例如,专利文献1)。

[0003] 现有技术文献

[0004] 专利文献

[0005] 专利文献1:国际公开第2017/006968号

### 发明内容

[0006] 发明所要解决的课题

[0007] 在使用迪高替尼作为眼科领域的疾病的治疗药的情况下,对于含有迪高替尼的眼科制剂要求具有一定的稳定性。此处,发现下述新的课题:在含有迪高替尼的眼科制剂的制造阶段中,即使混入微量的铁,也会使眼科制剂着色,导致其稳定性下降。

[0008] 本发明的目的在于提供即使在混入了微量的铁的情况下稳定性也优异的、含有迪高替尼或其盐作为有效成分的水性组合物。

[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了深入研究,结果发现,通过在含有迪高替尼及微量的铁的水性组合物中配合柠檬酸、磷酸或它们的盐,从而该水性组合物的稳定性显著提高。本发明是基于该见解而完成的,提供以下的各发明。

[0011] [1]水性组合物,其含有:(A)迪高替尼或其盐;和(B)选自由柠檬酸、磷酸、及它们的盐组成的组中的至少1种。

[0012] [2]如[1]所述的水性组合物,其中,以水性组合物的总量为基准,(A)成分的含量为0.003质量%~3质量%。

[0013] [3]如[1]或[2]所述的水性组合物,其中,以水性组合物的总量为基准,(B)成分的含量为0.0001质量%~1质量%。

[0014] [4]如[1]~[3]中任一项所述的水性组合物,其用于眼科。

[0015] 发明的效果

[0016] 根据本发明,能够提供即使在混入了微量的铁的情况下稳定性也优异的、含有迪高替尼或其盐作为有效成分的水性组合物。

## 具体实施方式

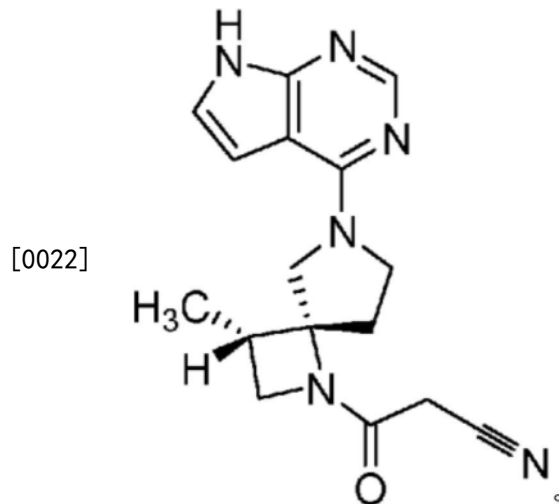
[0017] 以下,对用于实施本发明的方式详细地进行说明。但是,本发明不限于以下的实施方式。需要说明的是,本说明书中,“质量%”与“w/v%”的含义相同。

[0018] 本实施方式涉及的水性组合物含有:(A)迪高替尼或其盐(也称为“(A)成分”);和(B)选自由柠檬酸、磷酸、及它们的盐组成的组中的至少1种(也称为“(B)成分”)。

[0019] (A)成分)

[0020] 迪高替尼也称为3-[(3S,4R)-3-甲基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-1-基]-3-氧代丙腈,是由下式表示的已知化合物:

[0021] [化学式1]



[0023] 迪高替尼或其盐例如可以由国际公开第2017/006968号、国际公开第2018/117151号中记载的方法制造。

[0024] 迪高替尼的盐只要为医药上、药理学上(制药上)或生理学上容许的物质,就没有特别限制。作为这样的盐,具体而言,可举出与无机酸的盐、与有机酸的盐、与无机碱的盐、与有机碱的盐、与酸性氨基酸的盐、与碱性氨基酸的盐等。

[0025] 与无机酸的盐例如可举出与盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等的盐。与有机酸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、对甲苯磺酸等的盐。与无机碱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-二苄基乙二胺等的盐。与酸性氨基酸的盐例如可举出与天冬氨酸、谷氨酸等的盐。与碱性氨基酸的盐例如可举出与精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等的盐。

[0026] 本实施方式涉及的水性组合物含有迪高替尼或其盐作为有效成分,例如,能够用于治疗由于干眼症(眼干燥综合症)、舍格伦综合征、史提芬强生症候群等内源性疾病引起的角结膜上皮病变、或者由术后、药物性、外伤、佩戴隐形眼镜等所导致的外源性疾病引起的角结膜上皮病变。

[0027] 另外,本实施方式涉及的水性组合物通过含有迪高替尼或其盐,从而促进泪液的分泌,因此也能够用于改善干眼症。干眼症可以由舍格伦综合征等自身免疫性疾病引起的干眼症,也可以为由自身免疫性疾病以外的因素引起的干眼症。

[0028] 本实施方式涉及的水性组合物中的(A)成分的含量没有特别限定,根据其他配合

成分的种类及含量、制剂形态等来适当设定。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,例如,以本实施方式涉及的水性组合物的总量为基准,(A)成分的总含量可以为0.003质量%~3质量%、0.005质量%~1质量%、0.01质量%~0.5质量%、0.015质量%~0.4质量%、或0.03质量%~0.3质量%。

[0029] (B)成分)

[0030] 作为(B)成分的柠檬酸、磷酸、及它们的盐只要为医药上、药理学上(制药上)或生理学上容许的物质,就没有特别限定。

[0031] 作为柠檬酸盐及磷酸盐,例如,可举出与无机碱的盐(例如,铵盐;与碱金属(钠、钾等)、碱土金属(钙、镁等)、铝等金属的盐等)、与有机碱的盐(例如,与甲胺、三乙胺、三乙醇胺、吗啉、哌嗪、吡咯烷、三吡啶、甲基吡啶等有机胺的盐等)等。

[0032] 作为柠檬酸或其盐,优选柠檬酸及柠檬酸的碱金属盐,更优选柠檬酸及柠檬酸钠,进一步优选柠檬酸。柠檬酸及其盐可以为水合物,也可以为无水物。柠檬酸或其盐可以单独使用1种,或者也可以组合2种以上而使用。

[0033] 作为磷酸或其盐,优选磷酸及磷酸的碱金属盐,更优选磷酸、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸二氢钾及磷酸氢二钾,进一步优选磷酸。磷酸及其盐可以为水合物,也可以为无水物。磷酸或其盐可以单独使用1种,或者也可以组合2种以上而使用。

[0034] 本实施方式涉及的水性组合物中的(B)成分的含量没有特别限定,根据其他配合成分的种类及含量、制剂形态等来适当设定。作为(B)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,例如,以本实施方式涉及的水性组合物的总量为基准,(B)成分的总含量可以为0.00001质量%以上、0.00005质量%以上、0.0001质量%以上、0.0005质量%以上,可以为0.05质量%以下、0.04质量%以下、0.03质量%以下、0.02质量%以下。另外,可以为0.000001质量%~10质量%、0.00001质量%~1质量%、0.0001质量%~0.1质量%、0.0005质量%~0.05质量%、0.0001质量%~0.05质量%、0.00001质量%~0.1质量%或0.00001质量%~0.05质量%。

[0035] 本实施方式涉及的水性组合物中的、(B)成分相对于(A)成分的含有比率没有特别限定,根据(B)成分的种类、其他配合成分的种类及含量、制剂形态等来适当设定。作为(B)成分相对于(A)成分的含有比率,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水性组合物中包含的(A)成分的总含量1质量份,(B)成分的总含量可以为0.0000003质量份~4000质量份、0.00001质量份~200质量份、0.0002质量份~10质量份、或0.001~4质量份。

[0036] (缓冲剂)

[0037] 本实施方式涉及的水性组合物可以还含有(B)成分以外的缓冲剂。通过使水性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。缓冲剂只要为医药上、药理学上(制药上)或生理学上容许的物质,就没有特别限制。

[0038] 作为缓冲剂,没有限定,例如,可举出硼酸缓冲剂(例如,硼酸、硼酸与硼砂的组合等)、碳酸缓冲剂、乙酸缓冲剂、Tris缓冲剂、天冬氨酸、天冬氨酸盐等。缓冲剂可以使用市售的物质。缓冲剂可以单独使用1种,或者也可以组合2种以上而使用。作为缓冲剂,优选为硼酸。

[0039] 本实施方式涉及的水性组合物中的缓冲剂的含量没有特别限定,根据缓冲剂的种

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来适当设定。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,以水性组合物的总量为基准,缓冲剂的总含量可以为0.01质量%~10质量%、0.05质量%~5质量%、或0.1质量%~3质量%。

[0040] 本实施方式涉及的水性组合物中的、缓冲剂相对于(A)成分的含有比率没有特别限定,根据(B)成分及缓冲剂的种类、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来适当设定。作为缓冲剂相对于(A)成分的含有比率,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水性组合物中包含的(A)成分的总含量1质量份,缓冲剂的总含量可以为0.03质量份~500质量份、0.1质量份~250质量份、或0.3质量份~150质量份。

[0041] 本实施方式涉及的水性组合物中的、缓冲剂相对于(B)成分的含有比率没有特别限定,根据缓冲剂的种类、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来适当设定。作为缓冲剂相对于(B)成分的含有比率,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水性组合物中包含的(B)成分的总含量1质量份,缓冲剂的总含量可以为0.01质量份~1000000质量份、0.5质量份~50000质量份、或2质量份~6000质量份。

[0042] (无机盐类)

[0043] 本实施方式涉及的水性组合物可以还含有无机盐类。通过使水性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。无机盐类只要为医药上、药理学上(制药上)或生理学上容许的物质,就没有特别限定。

[0044] 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。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,或者也可以组合2种以上而使用。作为无机盐类,优选为氯化钠、氯化钾。

[0045] 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,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来适当设定。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,以水性组合物的总量为基准,无机盐类的总含量可以为0.00001质量%~3质量%、0.0001质量%~2质量%、或0.001质量%~1.5质量%。

[0046] 本实施方式涉及的水性组合物的pH为5.0~6.5。通过使水性组合物的pH在该范围内,含有迪高替尼或其盐作为有效成分的水性组合物的稳定性显著提高。从更进一步显著提高水性组合物的稳定性的观点考虑,水性组合物的pH优选为5.0~6.0。另外,水性组合物的pH可以为4.0~6.0、4.2~5.8、4.3~5.7、或4.5~5.5。

[0047] 本实施方式涉及的水性组合物可以根据需要调节至生物体所容许的范围内的渗透压比。适宜的渗透压比可根据水性组合物的用途、制剂形态、使用方法等来适当设定,例如,可以设为0.4~5.0,优选设为0.6~3.0,更优选设为0.8~2.2,进一步优选设为0.8~2.0。渗透压比是基于日本药典第十七次修订版,设为试样的渗透压相对于286mOsm(0.9w/v%氯化钠水溶液的渗透压)之比,渗透压是以日本药典记载的渗透压测定法(凝固点降低法)为参考而测定的。需要说明的是,就渗透压比测定用标准液(0.9w/v%氯化钠水溶液)而言,将氯化钠(日本药典标准试剂)于500~650℃干燥40~50分钟后,在干燥器(硅胶)中放

置冷却,准确地称量出0.900g,溶解于纯化水中,准确地制成100mL而制备,或者可以使用市售的渗透压比测定用标准液(0.9w/v%氯化钠水溶液)。

[0048] 本实施方式涉及的水性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,就没有特别限定。作为本实施方式涉及的水性组合物的粘度,例如,利用旋转粘度计(RE550型粘度计,东机产业公司制,转子;1°34' × R24)测定的20℃时的粘度优选为0.5~10mPa·s,更优选为1~5mPa·s,进一步优选为1~3mPa·s。

[0049] 本实施方式涉及的水性组合物例如可以通过将(A)成分、(B)成分、及根据需要添加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来制备。具体而言,例如,可以通过下述方式制备:利用纯化水使上述成分溶解或悬浮,利用过滤灭菌等进行灭菌处理。

[0050] 本实施方式涉及的水性组合物可以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。

[0051] 本实施方式涉及的水性组合物能够用于眼科用途。另外,本实施方式涉及的水性组合物例如能够作为滴眼剂(也称为滴眼液或滴眼药。另外,滴眼剂包括人工泪液、佩戴隐形眼镜期间能够滴加的滴眼剂)使用。

[0052] 本实施方式涉及的水性组合物为滴眼剂的情况下,作为其用法·用量,只要为发挥效果、副作用少的用法·用量,就没有特别限定,例如成人(15岁以上)及7岁以上的儿童的情况下,可示例下述方法:1天滴眼4次,每次1滴或1~2滴而使用的方法;1天滴眼5~6次,每次1滴或1~2滴而使用的方法。

[0053] 实施例

[0054] 以下,基于试验例来具体地说明本发明,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质量%。

[0055] (实施例1:基于目视的稳定性评价)

[0056] 以表1所示的组成,按照常规方法制备水性组合物。所有水性组合物均利用盐酸及氢氧化钠调节成pH为5.5。将制备的各水性组合物以各5mL分注于3个玻璃制容器中,向分注的各水性组合物中以成为4ppm的浓度的方式添加硫酸铁七水合物,然后于60℃静置3周。

[0057] 针对以上述条件静置的各水性组合物,按照日本药典第十七次修订版的性状试验,以液层成为30mm的方式注入无色的试验管(内径15mm:Fisherbrand Disposable Cultur Tubes Borosilicate Glass16×150mm(Cat.No.14-961-31))中,经训练的4名评价人员在白色光源下(照度3000~5000勒克司(实测值4680勒克司),作为光源使用Hiroki公司Lux Meter FT3424)通过目视对各水性组合物(n=3)的着色程度进行评价。评价通过下述方式进行:各评价人员按照下述基准给出0~3分的评分,算出4人的评分的平均值。将结果示于表1。

[0058] 评分

[0059] 0:在白色背景下未观察到着色(无色)

[0060] 1:在白色背景下略微观察到着色(若与纯化水并排进行比较则能够确认到着色的程度)

[0061] 2:在白色背景下观察到着色(即使不与纯化水并排进行比较,也能够确认到着色的程度)

[0062] 3:即使不在白色背景下也明显地观察到着色

[0063] [表1]

[0064]

	试验例1	试验例2	试验例3	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	试验例11	试验例12	试验例13
迪高替尼	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
硼酸	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
氯化钠	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
柠檬酸	-	0.01	-	-	-	-	0.001	0.01	0.1	-	-	-	-
磷酸	-	-	0.01	-	-	-	-	-	-	0.01	0.1	-	-
乙酸	-	-	-	0.01	-	-	-	-	-	-	-	0.01	-
依地酸	-	-	-	-	0.01	-	-	-	-	-	-	-	0.01
纯化水	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量
评分的平均值	0.5	0.0	0.0	1.0	1.0	2.8	0.5	0.8	1.8	0.3	0.4	3.0	3.0

[0065] (实施例2:基于吸光度测定的稳定性评价)

[0066] 以表2及3所示的组成,按照常规方法,将水性组合物注入玻璃制容器(试验例14~21)及聚乙烯制容器(试验例22~32)中而制备。需要说明的是,表2及3中,“磷酸”为磷酸二氢钠,“依地酸”为依地酸钠。所有水性组合物均利用盐酸及氢氧化钠调节成pH为5.5。向制备的各水性组合物中以成为4ppm的浓度的方式添加硫酸铁七水合物,然后于60℃静置10天。

[0067] 针对以上述条件静置的各水性组合物,利用酶标仪测定各水性组合物在420nm处的吸光度。接着,根据测定的吸光度,按照下述(式1)、(式2)或(式3),算出迪高替尼的稳定性改善率。将结果示于表2及3。需要说明的是,分别地,关于试验例15~21,使用下述(式1),关于试验例23~25,使用下述(式2),关于试验例27~32,使用下述(式3)。

[0068] (式1) 稳定性改善率(%) = 100 × {(试验例14的吸光度) - (各试验例的吸光度)} / (试验例14的吸光度)

[0069] (式2) 稳定性改善率(%) = 100 × {(试验例22的吸光度) - (各试验例的吸光度)} / (试验例22的吸光度)

[0070] (式3) 稳定性改善率(%) = 100 × {(试验例26的吸光度) - (各试验例的吸光度)} / (试验例26的吸光度)

[0071] [表2]

[0072]

	试验例14	试验例15	试验例16	试验例17	试验例18	试验例19	试验例20	试验例21
迪高替尼	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
硼酸	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
氯化钠	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
柠檬酸	-	0.001	0.01	0.1	-	-	-	-
磷酸	-	-	-	-	0.001	0.1	-	-
乙酸	-	-	-	-	-	-	0.01	-
依地酸	-	-	-	-	-	-	-	0.01
纯化水	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量
稳定性改善率(%)	-	77.3	66.9	52.3	65.5	44.2	-5.1	-305.8

[0073] [表3]

[0074]

	试验例22	试验例23	试验例24	试验例25	试验例26	试验例27	试验例28	试验例29	试验例30	试验例31	试验例32
迪高替尼	0.03	0.03	0.03	0.03	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
硼酸	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
氯化钠	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
柠檬酸	-	0.01	-	-	-	0.001	0.01	0.1	-	-	-
磷酸	-	-	0.01	-	-	-	-	-	0.001	0.01	-

乙酸	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.01
依地酸	-	-	-	0.01	-	-	-	-	-	-	-
纯化水	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量
稳定性改善率(%)	-	40.0	67.8	-20.9	-	87.6	82.6	80.2	81.5	81.1	-67.4

[0075] 确认到:若向含有迪高替尼的水性组合物中添加微量的铁,则会发生着色、即稳定性下降。与此相对,对于在含有迪高替尼的水性组合物中配合有柠檬酸或磷酸的试验例的水性组合物而言,确认到:即使在添加了微量的铁的情况下,也可抑制着色,即稳定性改善。另一方面,对于在含有迪高替尼的水性组合物中配合有依地酸或乙酸的试验例的水性组合物而言,确认到:若添加微量的铁,则与配合有柠檬酸或磷酸的试验例的水性组合物相比观察到着色,稳定性几乎未改善、或者变差。

[0076] (制剂例)

[0077] 在以下的表4及5中示出制剂例。就表4及5中的各成分的单位而言,除了表中明确记载的以夕卜,均为质量%。需要说明的是,所有制剂例均是以5mL填充于聚乙烯制的滴眼容器而成的。

[0078] [表4]

[0079]

	制剂例1	制剂例2	制剂例3	制剂例4	制剂例5	制剂例6	制剂例7	制剂例8	制剂例9
迪高替尼	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.1	0.1	0.1
硼酸	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
氯化钠	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
柠檬酸	0.001	0.01	0.1	-	-	-	0.001	0.01	0.1
磷酸二氢钠	-	-	-	0.001	0.01	0.1	-	-	-
氯己定葡萄糖酸钠	0.00094	0.00094	0.00094	0.00094	0.00094	0.00094	0.00094	0.00094	0.00094
纯化水	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量
pH	4.5	5	5.5	4.5	5	5.5	4.5	5	5.5

[0080] [表5]

[0081]

	制剂例10	制剂例11	制剂例12	制剂例13	制剂例14	制剂例15	制剂例16	制剂例17	制剂例18
迪高替尼	0.1	0.1	0.1	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
硼酸	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
氯化钠	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
柠檬酸	-	-	-	0.001	0.01	0.1	-	-	-
磷酸二氢钠	0.001	0.01	0.1	-	-	-	0.001	0.01	0.1
氯己定葡萄糖酸钠	0.00094	0.00094	0.00094	0.00094	0.00094	0.00094	0.00094	0.00094	0.00094
纯化水	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量
pH	4.5	5	5.5	4.5	5	5.5	4.5	5	5.5