



(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 202408472 A

(43) 公開日：中華民國 113 (2024) 年 03 月 01 日

(21) 申請案號：112125144

(22) 申請日：中華民國 112 (2023) 年 07 月 05 日

(51) Int. Cl. : A61K31/135 (2006.01)

A61K9/08 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

(30) 優先權：2022/07/06 日本

2022-109256

(71) 申請人：日商樂敦製藥股份有限公司 (日本) ROHTO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本

(72) 發明人：小川庸子 OGAWA, YOKO (JP) ; 北澤昭太 KITAZAWA, SHOTA (JP)

(74) 代理人：閻啓泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：7 項 圖式數：0 共 17 頁

(54) 名稱

眼科組成物

(57) 摘要

本發明係關於一種眼科組成物，其含有曲馬多 (tramadol) 或其鹽，且該眼科組成物之 pH 為 4.0 ~ 6.8，並收容於容器而成，該容器之與該眼科組成物接觸之部分的一部分或全部由塑膠形成。

無

【發明摘要】

【中文發明名稱】 眼科組成物

【英文發明名稱】 無

【中文】

本發明係關於一種眼科組成物，其含有曲馬多（tramadol）或其鹽，且該眼科組成物之pH為4.0~6.8，並收容於容器而成，該容器之與該眼科組成物接觸之部分的一部分或全部由塑膠形成。

【英文】

無

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 眼科組成物

【英文發明名稱】 無

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種眼科組成物。

【先前技術】

【0002】 曲馬多（tramadol）被分類為弱類鴉片之非麻醉性鎮痛藥，且可用作癌性疼痛等全身性鎮痛藥（非專利文獻1）。

[先前技術文獻]

[非專利文獻]

【0003】 非專利文獻1：Tramal（註冊商標）注100 隨附文件

【發明內容】

[發明所欲解決之課題]

【0004】 另一方面，於將曲馬多用作眼科領域之疾病之治療藥之情形時，要求含有曲馬多之眼科製劑具有一定穩定性，但迄今為止，完全未報告關於含有曲馬多之眼科製劑之穩定性之見解。本發明之目的在於提供一種穩定性優異之新穎之含有曲馬多之眼科組成物。

[解決課題之技術手段]

【0005】 本發明人等為了解決上述課題而進行了積極研究，結果發現，藉由使含有曲馬多之眼科組成物之pH處於特定範圍，而即便於將其收容於由塑膠形成之容器中之情形時，該眼科組成物之穩定性亦顯著提升。本發明係基於該見

解而成者，提供以下各發明。

【0006】 [1]

一種眼科組成物，其含有曲馬多或其鹽，且該眼科組成物之pH為4.0~6.8，並收容於容器而成，該容器之與該眼科組成物接觸之部分的一部分或全部由塑膠形成。

[2]

如[1]中所記載之眼科組成物，其中，上述塑膠為選自由聚乙烯、聚丙烯及環狀烯烴共聚物所組成之群中之至少1種。

[3]

如[1]或[2]中所記載之眼科組成物，其進而含有緩衝劑。

[4]

如[1]至[3]中任一項所記載之眼科組成物，其中，以眼科組成物之總量作為基準，上述曲馬多或其鹽之含量為0.01 w/v%~10 w/v%。

[5]

一種提升眼科組成物中之曲馬多或其鹽之穩定性之方法，其包括：將收容於由塑膠形成之容器而成之含有曲馬多或其鹽之該眼科組成物的pH設為4.0~6.8。

[6]

如[5]中所記載之方法，其中，上述塑膠為選自由聚乙烯、聚丙烯及環狀烯烴共聚物所組成之群中之至少1種。

[7]

如[5]或[6]中所記載之方法，其中，上述眼科組成物進而含有緩衝劑。

[發明之效果]

【0007】 根據本發明，可提供一種穩定性優異之新穎之含有曲馬多之眼科組成物。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0008】 以下，對本發明之實施方式進行詳細說明。但是，本發明並不限定於以下實施方式。

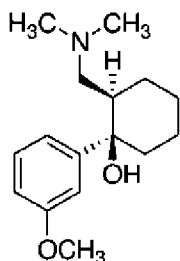
【0009】 於本說明書中，只要未特別記載，則含量之單位「%」意指「w/v%」，與「g/100 mL」同義。

【0010】 [1.眼科組成物]

本實施方式之眼科組成物含有(A)曲馬多或其鹽(亦簡稱為「(A)成分」)。

【0011】 [(A)成分]

曲馬多為下式所表示之公知之化合物。



再者，為了方便起見，上述式顯示鏡像異構物中之一種，但本發明亦包括其他鏡像異構物。

【0012】 曲馬多之鹽只要為醫藥上、藥理學上(製藥上)或生理學上所容許者即可，並無特別限制。作為此種鹽，具體而言，可例舉：與無機酸之鹽、與有機酸之鹽、與無機鹼之鹽、與有機鹼之鹽、與酸性胺基酸之鹽、與鹼性胺基酸之鹽等。

【0013】 與無機酸之鹽例如可例舉：與鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等之鹽。與有機酸之鹽例如可例舉：與乙酸、琥珀酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、

酒石酸、檸檬酸、乳酸、硬脂酸、苯甲酸、甲磺酸 (mesylate)、乙磺酸、對甲苯磺酸等之鹽。與無機鹼之鹽例如可例舉：鈉鹽、鉀鹽等鹼金屬鹽、鈣鹽、鎂鹽等鹼土類金屬鹽、鋁鹽、銨鹽等。與有機鹼之鹽例如可例舉：與二乙胺、二乙醇胺、葡甲胺 (meglumine)、N,N-二苄基乙二胺等之鹽。與酸性胺基酸之鹽例如可例舉：與天冬胺酸、麩胺酸等之鹽。與鹼性胺基酸之鹽例如可例舉：與精胺酸、離胺酸、鳥胺酸等之鹽。作為曲馬多之鹽，較佳為與無機酸之鹽，更佳為鹽酸鹽。

【0014】 本實施方式之眼科組成物含有曲馬多或其鹽作為有效成分，且例如可用於抑制疼痛。

【0015】 本實施方式之眼科組成物中之 (A) 成分之含量並無特別限定，可根據其他摻合成分之種類及含量、製劑形態等而適宜地設定。就更加顯著地發揮本發明之效果之觀點而言，作為 (A) 成分之含量，以本實施方式之眼科組成物之總量作為基準，可為 0.01 w/v%~10 w/v%、0.05 w/v%~5 w/v%、0.1 w/v%~4 w/v%、或 3 w/v%。

【0016】 [緩衝劑]

本實施方式之眼科組成物較佳為進而含有緩衝劑。藉由使眼科組成物進而含有緩衝劑，可以更加顯著地發揮本發明之效果。緩衝劑只要為醫藥上、藥理學上 (製藥上) 或生理學上所容許者即可，並無特別限制。作為緩衝劑，例如可例舉：源自無機酸之緩衝劑即無機緩衝劑、及源自有機酸或有機鹼之緩衝劑即有機緩衝劑。

【0017】 作為無機緩衝劑，例如可例舉：硼酸緩衝劑、磷酸緩衝劑、碳酸緩衝劑等。作為硼酸緩衝劑，可例舉：硼酸或其鹽 (硼酸鹼金屬鹽、硼酸鹼土類金屬鹽等)。作為磷酸緩衝劑，可例舉：磷酸或其鹽 (磷酸鹼金屬鹽、磷酸鹼土類金屬鹽等)。作為碳酸緩衝劑，可例舉：碳酸或其鹽 (碳酸鹼金屬鹽、碳酸鹼土類金屬鹽等)。又，作為硼酸緩衝劑、磷酸緩衝劑或碳酸緩衝劑，亦可使用硼

酸鹽、磷酸鹽或碳酸鹽之水合物。作為更具體之例，可例示：作為硼酸緩衝劑之硼酸或其鹽（硼酸鈉、四硼酸鉀、偏硼酸鉀、硼酸銨、硼砂等）；作為磷酸緩衝劑之磷酸或其鹽（磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉、磷酸二氫鉀、磷酸三鈉、磷酸三鉀、磷酸氫鈣、磷酸二氫鈣等）；作為碳酸緩衝劑之碳酸或其鹽（碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸銨、碳酸鉀、碳酸鈣、碳酸氫鉀、碳酸鎂等）等。

【0018】 作為有機緩衝劑，例如可例舉：檸檬酸緩衝劑、乙酸緩衝劑、乳酸緩衝劑、琥珀酸緩衝劑、三羥甲基胺基甲烷（tris）緩衝劑、AMPD緩衝劑等。作為檸檬酸緩衝劑，可例舉：檸檬酸或其鹽（檸檬酸鹼金屬鹽、檸檬酸鹼土類金屬鹽等）。作為乙酸緩衝劑，可例舉：乙酸或其鹽（乙酸鹼金屬鹽、乙酸鹼土類金屬鹽等）。作為乳酸緩衝劑，可例舉：乳酸或其鹽（乳酸鹼金屬鹽、乳酸鹼土類金屬鹽等）。作為琥珀酸緩衝劑，可例舉：琥珀酸或其鹽（琥珀酸鹼金屬鹽等）。又，檸檬酸緩衝劑、乙酸緩衝劑、乳酸緩衝劑或琥珀酸緩衝劑亦可使用檸檬酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽或琥珀酸鹽之水合物。作為更具體之例，可例示：作為檸檬酸緩衝劑之檸檬酸或其鹽（檸檬酸鈉、檸檬酸鉀、檸檬酸鈣、檸檬酸二氫鈉、檸檬酸二鈉等）；作為乙酸緩衝劑之乙酸或其鹽（乙酸銨、乙酸鈉、乙酸鉀、乙酸鈣等）；作為乳酸緩衝劑之乳酸或其鹽（乳酸鈉、乳酸鉀、乳酸鈣等）；作為琥珀酸緩衝劑之琥珀酸或其鹽（琥珀酸一鈉、琥珀酸二鈉等）等。作為三羥甲基胺基甲烷緩衝劑，例如可例舉：胺丁三醇（trometamol）或其鹽（胺丁三醇鹽酸鹽等）。作為AMPD緩衝劑，例如可例舉：2-胺基-2-甲基-1,3-丙二醇或其鹽。

【0019】 作為緩衝劑，較佳為硼酸緩衝劑、磷酸緩衝劑、檸檬酸緩衝劑，更佳為硼酸緩衝劑、磷酸緩衝劑，進而較佳為硼酸或其鹽、磷酸或其鹽。

【0020】 緩衝劑亦可使用市售者。緩衝劑可單獨使用1種，或亦可組合2種以上使用。

【0021】 本實施方式之眼科組成物中之緩衝劑之含量並無特別限定，可根

據緩衝劑之種類、其他摻合成分之種類及含量、眼科組成物之用途及製劑形態等而適宜地設定。作為緩衝劑之含量，就更加顯著地發揮本發明之效果之觀點而言，例如以眼科組成物之總量作為基準，較佳為0.01 w/v%~10 w/v%，更佳為0.05 w/v%~5 w/v%，進而較佳為0.1 w/v%~3 w/v%。於緩衝劑為硼酸緩衝劑之情形時，較佳為0.01 w/v%~10 w/v%，更佳為0.05 w/v%~5 w/v%，進而較佳為0.1 w/v%~3 w/v%，尤佳為0.5 w/v%~2.0 w/v%。於緩衝劑為檸檬酸緩衝劑或磷酸緩衝劑之情形時，較佳為0.01 w/v%~10 w/v%，更佳為0.05 w/v%~5 w/v%，進而較佳為0.1 w/v%~3 w/v%，進而更佳為0.1 w/v%~1 w/v%，尤佳為0.1 w/v%~0.3 w/v%。

【0022】 本實施方式之眼科組成物中之緩衝劑相對於(A)成分之含有比率並無特別限定，可根據(A)成分及緩衝劑之種類、其他摻合成分之種類及含量、眼科組成物之用途及製劑形態等而適宜地設定。關於緩衝劑相對於(A)成分之含有比率，就更進一步提高本發明之效果之觀點而言，例如緩衝劑相對於本實施方式之眼科組成物中所包含之(A)成分之總含量1質量份，可為0.001~1000質量份、0.01~100質量份或0.025~30質量份。

【0023】 [無機鹽類]

本實施方式之眼科組成物亦可進而含有無機鹽類。藉由使眼科組成物進而含有無機鹽類，可更加顯著地發揮本發明之效果。無機鹽類只要為醫藥上、藥理學上(製藥上)或生理學上所容許者即可，並無特別限制。

【0024】 作為無機鹽類，可例舉：氯化鈉、氯化鉀、氯化鈣、氯化鎂等氯化物鹽。作為無機鹽類，較佳為氯化鈉、氯化鉀。

【0025】 無機鹽類亦可使用市售者。無機鹽類可單獨使用1種，或亦可組合2種以上使用。

【0026】 本實施方式之眼科組成物中之無機鹽類之含量並無特別限定，可

根據無機鹽類之種類、其他摻合成分之種類及含量、眼科組成物之用途及製劑形態等而適宜地設定。作為無機鹽類之含量，就更加顯著地發揮本發明之效果之觀點而言，例如以眼科組成物之總量作為基準，較佳為0.00001 w/v%~3 w/v%，更佳為0.0001 w/v%~2 w/v%，進而較佳為0.001 w/v%~1.5 w/v%。

【0027】 [防腐劑]

本實施方式之眼科組成物亦可進而含有防腐劑。藉由進而含有防腐劑，可以更加顯著地發揮本發明之效果。

【0028】 作為防腐劑，可例舉：洛赫西定（chlorhexidine）、阿來西定（alexidine）、聚六亞甲基雙胍（polyhexanide）或其等之鹽等雙胍系防腐劑；氯化苄烷銨、氯化本索寧等四級銨鹽系防腐劑；對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸丙酯、對羥基苯甲酸丁酯等對羥基苯甲酸酯系防腐劑等。

【0029】 作為防腐劑，就更加顯著地發揮本發明之效果之觀點而言，較佳為雙胍系防腐劑，更佳為洛赫西定或其鹽，進而較佳為葡萄糖酸洛赫西定。

【0030】 防腐劑亦可使用市售者。防腐劑可單獨使用1種，或亦可組合2種以上使用。

【0031】 本實施方式之眼科組成物中之防腐劑之含量並無特別限定，可根據防腐劑之種類、其他摻合成分之種類及含量、眼科組成物之用途及製劑形態等而適宜地設定。作為防腐劑之含量，就更加顯著地發揮本發明之效果之觀點而言，以眼科組成物之總量作為基準，較佳為0.00001 w/v%~2 w/v%，更佳為0.00005 w/v%~1 w/v%，尤佳為0.00008 w/v%~0.8 w/v%。作為另一態樣，0.00005 w/v%~0.5 w/v%、0.0001 w/v%~0.025 w/v%亦可作為較佳含量而呈現。

【0032】 本實施方式之眼科組成物之pH為4.0~6.8。藉由使眼科組成物之pH處於該範圍，含有曲馬多或其鹽作為有效成分之眼科組成物之穩定性顯著提升。就眼科組成物之穩定性更加顯著地提升之觀點而言，眼科組成物之pH較佳

為4.3~6.7，更佳為4.5~6.6，進而較佳為5.0~6.6，進而更佳為5.0~6.5，尤佳為5.5~6.5，最佳為5.8~6.2。又，本實施方式之眼科組成物之pH可為4.0以上、4.5以上、5.0以上、5.5以上、5.7以上、5.8以上，亦可為6.8以下、6.5以下、6.3以下、6.2以下、6.0以下。

【0033】 本實施方式之眼科組成物視需要可調節為生物體所容許之範圍內之滲透壓比。適當之滲透壓比可根據眼科組成物之用途、製劑形態、使用方法等而適宜地設定，例如可設為0.4~5.0。滲透壓比基於第十八修訂版日本藥典，設為試樣之滲透壓相對於286 mOsm（0.9 w/v%氯化鈉水溶液之滲透壓）之比，滲透壓係參考日本藥典所記載之滲透壓測定法（凝固點降低法）來進行測定。再者，滲透壓比測定用標準液（0.9 w/v%氯化鈉水溶液）可將氯化鈉（日本藥典標準試劑）於500~650°C乾燥40~50分鐘後，於乾燥器（矽膠）中放置冷卻，準確地稱量其0.900 g，溶解於純化水中，準確地製備為100 mL；或使用市售之滲透壓比測定用標準液（0.9 w/v%氯化鈉水溶液）。

【0034】 本實施方式之眼科組成物之黏度只要處於醫藥上、藥理學上（製藥上）或生理學上所容許之範圍內即可，並無特別限定。關於本實施方式之眼科組成物之黏度，例如，利用旋轉黏度計（TV-20型黏度計，東機產業公司製造，轉子：1°34'×R24）所測得之於20°C之黏度可為1~10000 mPa·s。

【0035】 本實施方式之眼科組成物例如可藉由將（A）成分、及視需要使用之其他含有成分以成為所需含量之方式進行添加及混合而製備。具體而言，例如可藉由以下方法製備：利用純化水使上述成分溶解或懸浮，並藉由過濾殺菌等進行殺菌處理。

【0036】 本實施方式之眼科組成物可根據目的而採用各種劑型，例如可例舉：液劑、凝膠劑、半固體劑（軟膏等）等。

【0037】 於本實施方式之眼科組成物為液劑之情形時，例如可用作滴眼劑

(亦稱為滴眼液或滴眼藥。又，滴眼劑包括於隱形眼鏡配戴時能夠滴眼之滴眼劑)、人工淚液、洗眼劑(亦稱為洗眼液或洗眼藥。又，洗眼劑包括於隱形眼鏡配戴時能夠洗眼之洗眼劑)。再者，「隱形眼鏡」包括硬性隱形眼鏡、軟性隱形眼鏡(包含離子性及非離子性這兩者，且包含聚矽氧水凝膠隱形眼鏡及非聚矽氧水凝膠隱形眼鏡這兩者)。

【0038】 就可更加顯著地發揮本發明之效果之方面而言，本實施方式之眼科組成物較佳為滴眼劑(包括於隱形眼鏡配戴時能夠實現滴眼之滴眼劑)。於本實施方式之眼科組成物為滴眼劑之情形時，作為其用法、用量，只要為發揮效果且副作用較少之用法、用量即可，並無特別限定，例如於成人(15歲以上)及7歲以上之兒童之情形時，可例示以如下方式使用之方法：1次1~3滴、1~2滴、或2~3滴，1天滴眼1~4次、或5~6次。

【0039】 [容器]

本實施方式之眼科組成物係以收容於下述容器(亦簡稱為「塑膠容器」)而成之形式提供，即，上述容器之與該眼科組成物接觸之部分的一部分或全部由塑膠形成。

【0040】 作為構成塑膠之聚合物，例如可例舉：聚對苯二甲酸乙二酯(PET)、聚對苯二甲酸丁二酯(PBT)、聚萘二甲酸乙二酯、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)、直鏈狀低密度聚乙烯(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)、聚醯亞胺(PI)、環狀烯烴聚合物(COP)、環狀烯烴共聚物(COC)、及構成其等之單體之共聚物、以及混合該等2種以上而成者。作為構成塑膠之聚合物，較佳為聚乙烯(PE)、聚丙烯(PP)、環狀烯烴共聚物(COC)。又，塑膠亦可包含彈性體。

【0041】 塑膠亦可包含穩定劑等添加劑。又，塑膠亦可為包含玻璃纖維等

補強劑且經強化者。

【0042】 塑膠可無特別限制地使用市售者。

【0043】 作為收容眼科組成物之塑膠容器，可為眼科領域中一般使用之容器，具體而言，例如可為滴眼容器、洗眼液容器。容器之種類較佳為滴眼容器。

【0044】 本實施方式之塑膠容器之與眼科組成物接觸之部分的一部分或全部由塑膠形成。例如，於塑膠容器為具有開孔內塞（噴嘴）之容器之情形時，可僅開孔內塞部分由塑膠形成，亦可除開孔內塞以外之收容部分等由塑膠形成，又，還可容器整體由塑膠形成。

【0045】 本實施方式之塑膠容器只要與眼科組成物接觸之部分的一部分由塑膠形成即可，但就更加顯著地發揮本發明之效果之觀點而言，較佳為與眼科組成物接觸之部分全部由塑膠形成。又，塑膠容器可單獨由1種塑膠形成，亦可由2種以上之塑膠形成。

【0046】 容器之形狀及容量並無特別限定，根據用途而適宜地設定即可。又，容器可為收容複數次使用量之眼科組成物之容器（多劑量（multi-dose）型容器），亦可為收容單次使用量之眼科組成物之容器（單一劑量型容器）。

【0047】 於容器為多劑量型容器之情形時，例如，容量可為1.5~7.5 mL、2~6 mL、或2.5~5.0 mL。又，於容器為單一劑量型容器之情形時，例如，容量可為0.1~1.0 mL、0.2~0.9 mL、或0.3~0.8 mL。

【0048】 本實施方式之眼科組成物亦能夠以裝入容器之眼科組成物之形式提供。又，本發明亦可理解為於容器中收容有本發明之眼科組成物之眼科用製品（滴眼劑等）。

【0049】 [2.提升眼科組成物中之曲馬多或其鹽之穩定性之方法]

於一實施方式中，於含有（A）曲馬多或其鹽之眼科組成物被收容於由塑膠形成之容器中之情形時，藉由將該眼科組成物之pH設為4.0~6.8，使得該眼科組

成物中之曲馬多或其鹽之穩定性提升。因此，作為本發明之一實施方式，提供一種提升該眼科組成物中之(A)曲馬多或其鹽之穩定性之方法，其包括：將收容於由塑膠形成之容器而成之含有(A)曲馬多或其鹽之眼科組成物的pH設為4.0~6.8。

【0050】 該方法中之(A)成分之種類及含量等、其他成分之種類及含量等、眼科組成物之製劑形態及用途等如[1.眼科組成物]中說明所示。

[實施例]

【0051】 以下，基於試驗例具體地對本發明進行說明，但本發明並不限定於其等。又，只要未特別記載，則表中之各成分之單位為w/v%。

【0052】 [試驗例1：熱巖酷試驗]

以表1~3所示之組成，按照常規方法製備眼科組成物。利用0.2 μm膜濾器對所製備之各眼科組成物進行過濾並殺菌。其後，將眼科組成物填充於玻璃安瓿及滴眼瓶(材質：聚乙烯、聚丙烯或COC；容量：5 mL)中，並於表之上欄中所記載之條件下存放。藉由HPLC法測定剛製備後之眼科組成物及存放後之眼科組成物中所包含之曲馬多鹽酸鹽之含量，根據下式算出曲馬多鹽酸鹽殘存率。又，對於試驗例4~10，基於該曲馬多鹽酸鹽殘存率，根據下式求出殘存改善(%)。將結果示於表1~3。

曲馬多鹽酸鹽殘存率(%) = (存放品之曲馬多鹽酸鹽含有率 / 剛製備後之曲馬多鹽酸鹽含有率 × 100)

試驗例5及6之殘存改善(%) = 各試驗例之殘存率 - 試驗例4之殘存率

試驗例8之殘存改善(%) = 試驗例8之殘存率 - 試驗例7之殘存率

試驗例10之殘存改善(%) = 試驗例10之殘存率 - 試驗例9之殘存率

【0053】 [表1]

	50°C、2 個月		
	試驗例 1	試驗例 2	試驗例 3
曲馬多鹽酸鹽	0.1	0.1	0.1
硼酸	1	1	1
硼砂	-	0.005	0.006
氯化鈉	0.3	0.3	0.3
鹽酸	適量	適量	適量
氫氧化鈉	適量	適量	適量
純化水	餘量	餘量	餘量
總量	100 mL	100 mL	100 mL
pH	4.7	5.9	7.0
容器	玻璃	玻璃	玻璃
殘存率 (%)	99.7	99.9	100

【0054】 [表2]

	50°C、2 個月			50°C、1 個月			
	試驗例 4	試驗例 5	試驗例 6	試驗例 7	試驗例 8	試驗例 9	試驗例 10
曲馬多鹽酸鹽	0.1	0.1	0.1	0.3	0.3	0.3	0.3
磷酸二氫鈉水合物	-	-	-	-	0.3	-	0.3
磷酸氫鈉水合物	-	-	-	0.14	0.14	0.14	0.14
硼酸	1	1	1	-	-	-	-
硼砂	0.006		0.005	-	-	-	-
氯化鈉	0.3	0.3	0.3	0.65	0.65	0.65	0.65
氯化鉀	-	-	-	0.1	0.1	0.1	0.1
葡萄糖酸洛赫西定液	-	-	-	0.01	0.01	0.01	0.01
鹽酸	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
氫氧化鈉	適量	適量	適量	添加	適量	添加	適量
純化水	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量	餘量
總量	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
pH	6.9	4.8	5.9	7.0	6.0	7.0	6.0
容器	PE	PE	PE	PE	PE	COC	COC
殘存改善 (%)	-	5.9	5.7	-	7.4	-	8.3

【0055】 [表3]

	50°C、1 個月	
	試驗例 13	試驗例 14
曲馬多鹽酸鹽	0.1	0.1
硼酸	1	1
硼砂	0.005	0.02
氯化鈉	0.3	0.3
鹽酸	適量	適量
氫氧化鈉	適量	適量
純化水	餘量	餘量
總量	100 mL	100 mL
pH	6.0	6.5
容器	PE	PE
殘存率 (%)	100	99.8

【0056】 於將含有曲馬多鹽酸鹽之眼科組成物收容於玻璃容器之情形時，於任一pH，曲馬多鹽酸鹽殘存率均較高且穩定。另一方面，於將含有曲馬多鹽酸鹽之眼科組成物收容於聚乙烯製容器或COC製容器中之情形時，於6.9~7.0之pH，可觀察到曲馬多鹽酸鹽殘存率降低，但可藉由將pH設定為6.8以下，而改善曲馬多之穩定性。

【0057】 [試驗例2：熱嚴酷試驗2]

以表4~6所示之組成，按照常規方法製備眼科組成物。利用0.2 μm膜濾器對所製備之各眼科組成物進行過濾並殺菌。其後，將眼科組成物填充於滴眼瓶（材質：聚乙烯、聚丙烯或聚對苯二甲酸乙二酯；容量：5 mL）中，於表之上欄中所記載之條件下存放。藉由HPLC法測定剛製備後之眼科組成物及存放後之眼科組成物中所包含之曲馬多鹽酸鹽之含量，根據下式算出曲馬多鹽酸鹽殘存率。又，對於試驗例15~17及20~24，基於該曲馬多鹽酸鹽殘存率，根據下式求出殘存改善（%）。將結果示於表4~6。

曲馬多鹽酸鹽殘存率（%）=（存放品之曲馬多鹽酸鹽含有率／剛製備後之曲馬多鹽酸鹽含有率×100）

試驗例16及17之殘存改善（%）=試驗例16及17之殘存率－試驗例15之殘存

率

試驗例21～23之殘存改善(%) = 試驗例21～23之殘存率 - 試驗例20之殘存

率

【0058】 [表4]

	50°C、1個月		
	試驗例 15	試驗例 16	試驗例 17
曲馬多鹽酸鹽	1	1	1
硼酸	1	1	1
硼砂	0.008	0.008	0.008
氯化鈉	0.2	0.2	0.2
鹽酸	適量	適量	適量
氫氧化鈉	適量	適量	適量
純化水	餘量	餘量	餘量
總量	100 mL	100 mL	100 mL
pH	8.0	4.0	6.1
容器	PE	PE	PE
殘存改善 (%)	-	22.1	21.9

【0059】 [表5]

	50°C、1個月	
	試驗例 18	試驗例 19
曲馬多鹽酸鹽	3	1
硼酸	1	1
硼砂	0.008	0.008
氯化鈉	-	0.2
鹽酸	適量	適量
氫氧化鈉	適量	適量
純化水	餘量	餘量
總量	100 mL	100 mL
pH	6.1	6.1
容器	PE	PET
殘存率 (%)	100.1	100.4

【0060】 [表6]

	50°C、2 個月			
	試驗例 20	試驗例 21	試驗例 22	試驗例 23
曲馬多鹽酸鹽	0.05	0.05	0.05	0.05
硼酸	1	1	1	1
硼砂	0.008	0.008	0.008	0.008
氯化鈉	0.3	0.3	0.3	0.3
鹽酸	適量	適量	適量	適量
氫氧化鈉	適量	適量	適量	適量
純化水	餘量	餘量	餘量	餘量
總量	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
pH	1.0	4.0	6.1	8.0
容器	PP	PP	PP	PP
殘存改善 (%)	-	3.9	3.5	-10.6

【0061】 於將含有曲馬多鹽酸鹽之眼科組成物收容於聚乙烯製容器或聚丙烯製容器中之情形時，若pH為8.0或1.0，則可觀察到曲馬多鹽酸鹽殘存率降低，但藉由將pH設定為4.0~6.8，而改善了曲馬多之穩定性。又，在pH為1.0時，檢測出曲馬多類似物質（結構未確定），與此相對，在pH為4.0及6.1時，未檢測出曲馬多類似物質。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種眼科組成物，其含有曲馬多（tramadol）或其鹽，且該眼科組成物之pH為4.0~6.8，並收容於容器而成，該容器之與該眼科組成物接觸之部分的一部分或全部由塑膠形成。

【請求項2】如請求項1之眼科組成物，其中，上述塑膠為選自由聚乙烯、聚丙烯及環狀烯烴共聚物所組成之群中之至少1種。

【請求項3】如請求項1或2之眼科組成物，其進而含有緩衝劑。

【請求項4】如請求項1或2之眼科組成物，其中，以眼科組成物之總量作為基準，上述曲馬多或其鹽之含量為0.01 w/v%~10 w/v%。

【請求項5】一種提升眼科組成物中之曲馬多或其鹽之穩定性之方法，其包括：將收容於由塑膠形成之容器而成之含有曲馬多或其鹽之該眼科組成物的pH設為4.0~6.8。

【請求項6】如請求項5之方法，其中，上述塑膠為選自由聚乙烯、聚丙烯及環狀烯烴共聚物所組成之群中之至少1種。

【請求項7】如請求項5或6之方法，其中，上述眼科組成物進而含有緩衝劑。