

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680004794.2

[51] Int. Cl.

A61K 9/06 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61M 35/00 (2006.01)

[43] 公开日 2008年2月13日

[11] 公开号 CN 101123948A

[22] 申请日 2006.2.10

[21] 申请号 200680004794.2

[30] 优先权

[32] 2005.2.17 [33] JP [31] 041368/2005

[86] 国际申请 PCT/JP2006/302321 2006.2.10

[87] 国际公布 WO2006/087968 日 2006.8.24

[85] 进入国家阶段日期 2007.8.13

[71] 申请人 千寿制药株式会社

地址 日本大阪府

共同申请人 东條角治

[72] 发明人 东條角治 木村千春

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 徐 迅

权利要求书 2 页 说明书 20 页 附图 3 页

[54] 发明名称

眼科用固体外用药剂

[57] 摘要

本发明揭示可以对眼局部持续且简便地投与药理活性成分的固体的眼科用外用药剂。所述药剂是在可包含油性固形基剂的基剂中含有药理活性成分而得的眼科用固体外用药剂，该通过将其涂抹于包括眼睑的表面的皮肤表面来进行涂布，该药理活性成分透过眼睑皮肤，被供给到存在于眼睑内面侧的眼局部组织。

1. 眼科用固体外用药剂，它是在基剂中含有药理活性成分而得的固体药剂，其特征在于，通过将其涂抹于包括眼睑表面的皮肤表面来进行涂布，该药理活性成分透过眼睑皮肤，被供给到存在于眼睑内面侧的眼局部组织。

2. 如权利要求1所述的眼科用固体外用药剂，其特征在于，所述基剂包含油性固体基剂。

3. 如权利要求2所述的眼科用固体外用药剂，其特征在于，所述油性固体基剂为蜡或凡士林。

4. 如权利要求3所述的眼科用固体外用药剂，其特征在于，所述蜡为动物蜡或植物蜡。

5. 如权利要求1~4中任一项所述的眼科用固体外用药剂，其特征在于，含有皮肤渗透促进剂。

6. 如权利要求5所述的眼科用固体外用药剂，其特征在于，所述皮肤渗透促进剂选自脂肪酸与低级脂肪族醇的酯以及表面活性剂。

7. 如权利要求6所述的眼科用固体外用药剂，其特征在于，所述药剂中的所述酯的含量为30~60重量%。

8. 如权利要求6或7所述的眼科用固体外用药剂，其特征在于，所述酯为肉豆蔻酸异丙酯或棕榈酸异丙酯，所述表面活性剂为非离子类表面活性剂。

9. 如权利要求1~8中任一项所述的眼科用固体外用药剂，其特征在于，所述基剂包含油性固体基剂，所述药剂中的所述油性固体基剂的含量为15~60重量%。

10. 如权利要求1~9中任一项所述的眼科用固体外用药剂，其特征在于，所述药理活性成分选自非类固醇类抗炎药、抗过敏药、抗青光眼药、抗白内障药、抗菌药、抗病毒药、抗真菌药、抗生素、磺胺剂、类固醇类抗炎药、缩瞳药、扩瞳药、局部收敛剂、血管收缩药、胆碱酯酶抑制剂、表面麻醉药和维生素类。

11. 如权利要求1~10中任一项所述的眼科用固体外用药剂，其特征在于，药剂的形状为短棒状。

12. 棒状眼科用剂，其特征在于，包含具备一可开放端的整体呈筒状的容

器主体、嵌于所述容器主体内部的可向所述可开放端的方向移动的可动底部部件和用于使所述可动底部部件向所述开放端的方向移动的驱动装置，权利要求1~11中任一项所述的眼科用固体外用药剂在所述容器主体内被收容于所述可开放端和所述可动底部部件之间，通过基于所述驱动装置的可动底部部件的前进，可以使所述眼科用固体外用药剂从所述容器主体突出。

13. 用于向存在于眼睑内面侧的眼局部组织供给药理活性成分的方法，其特征在于，包括将在基剂中含有所述药理活性成分而得的眼科用固体外用药剂涂抹于包括眼睑表面的皮肤表面来进行涂布。

14. 如权利要求13所述的方法，其特征在于，所述基剂包含油性固体基剂。

15. 如权利要求14所述的方法，其特征在于，所述油性固体基剂为蜡或凡士林。

16. 如权利要求13~15中任一项所述的方法，其特征在于，所述眼科用固体外用药剂含有皮肤渗透促进剂。

17. 油性固体基剂在制造用于向存在于眼睑内面侧的组织供给药理活性成分的含有所述药理活性成分的眼科用固体外用药剂中的应用。

18. 油性固体基剂和皮肤渗透促进剂在制造用于向存在于眼睑内面侧的组织供给药理活性成分的含有所述药理活性成分的眼科用固体外用药剂中的应用。

19. 如权利要求17或18所述的应用，其特征在于，所述油性固体基剂为蜡或凡士林。

眼科用固体外用药剂

技术领域

本发明涉及眼科用的新形态的外用药剂，具体涉及眼科用的固体外用药剂，更具体涉及通过将固体药剂本身直接涂抹于包括眼睑的正表面的皮肤表面而将药剂的一部分用于该皮肤表面，然后通过该皮肤使药理活性成分移行至结膜、角膜等眼局部组织的眼科用固体外用药剂。

背景技术

作为被局部用于眼部的眼科用外用药剂的形态，以往最普遍的是滴眼剂，除此之外还使用眼软膏剂。这些药剂形态都是使药剂直接接触于眼的角膜或结膜，使药理活性成分移行至这些部位。滴眼剂易于给药，而且起效快，但容易被泪液冲去，因此要长时间维持局部的药理活性成分浓度时，可能需要频繁的滴眼。此外，滴眼剂为了防止微生物的繁殖而几乎都含有保存剂，但保存剂不仅容易引起对结膜或角膜的刺激，而且睡眠中没有泪液的持续分泌，滴眼剂不会被其冲去，因此存在含有保存剂的滴眼剂无法在睡前使用的限制。另一方面，眼软膏剂虽然起效与滴眼剂同样快，效果的持续性通常稍高于滴眼剂，但存在如下的难点：难以由患者本人给药，给药后暂时形成眼软膏被泪液层覆盖的状态，因此看不清东西，而且眼睑的边缘发黏等。

作为关于眼科用外用药剂的形态的一种新的尝试而提出的技术方案可以例举由支承层和由含有毛果芸香碱的聚合物材料形成的压敏性粘接性贮藏层构成的经皮治疗系统(专利文献1)。该系统是将其贴附于皮肤表面，使得通过皮肤进行吸收毛果芸香碱，一旦浸入到全身的血流后，籍此移行至眼部。

此外，为了向晶状体、玻璃体、脉络膜、视网膜等一般通过滴眼和结膜下注射非常难以使药理活性成分到达的眼后部组织的药物递送和患者的顺度确保的容易化，也提出了以具有在基剂基质中均质地含有药物和经皮吸收促进剂的药物含有层为特征的眼科用经皮吸收贴附剂(专利文献2)。

此外，作为一种对于干眼病综合征的治疗法，提出了使用经皮贴片或垫的

方法(专利文献3)。

另外,提出了可以使眼病治疗药经皮肤以较短时间移行至结膜、泪液组织、角膜等眼外部组织并持续地发挥药效,在支承体上设置了含药物的膏体层,用于贴附在包括眼睑的正表面的皮肤表面的眼病治疗用经皮吸收型制剂(专利文献4)。该制剂通过在接近眼外部的包括眼睑的正表面的皮肤表面贴附制剂,可以实质上不经过全身血流,而以皮肤渗透将药物投与眼的局部组织。

然而,贴附于皮肤使用的形态的上述制剂为了支承含药物的层都必须具有布或其它某种支承体,药物投与过程中必须保持与支承体一起贴附于皮肤的状态。为了使药物尽可能集中并移行至作为目标的眼局部组织,必须将制剂贴附在包括眼睑的表面的皮肤表面,但这非常显眼在外观方面存在问题,而且存在根据贴附位置和面积大小而可能给使用它的人带来不适感或者妨碍眼睑的动作(睁眼、闭眼、眨眼)。

专利文献1:日本专利特表平8-509716号公报

专利文献2:WO 01/26648号公报

专利文献3:美国专利第6277855号公报

专利文献4:WO 2004/064817号公报

发明的揭示

在上述背景下,本发明的目的在于提供对眼局部组织的新形态的药理活性成分供给方法及新形态的眼科用外用药剂,其特征在于,使用时不会产生外观上的问题,使用者也不会感到眼睑不适或妨碍眼睑的动作,可以对眼局部组织持续且非常简便地投与药理活性成分。

为了实现上述目的而反复研究的结果是,本发明人发现如果使用可形成具有可通过涂抹于皮肤表面来进行涂布的程度的柔软性的固体物质的材料,调制含有药理活性成分的固体药剂,则可以将其手持并涂抹于包括眼睑的正表面的皮肤表面来涂布药剂,由此可以通过眼睑皮肤持续地投与眼前部。即,本发明提供以下的技术内容。

(1)眼科用固体外用药剂,它是在基剂中含有药理活性成分而得的固体药剂,通过将其涂抹于包括眼睑的表面的皮肤表面来进行涂布,该药理活性成分透过眼睑皮肤,被供给到存在于眼睑内面侧的眼局部组织。

(2)如上述1的眼科用固体外用药剂,其中,所述基剂包含油性固体基剂。

(3)如上述2的眼科用固体外用药剂，其中，所述油性固体基剂为蜡或凡士林。

(4)如上述3的眼科用固体外用药剂，其中，所述蜡为动物蜡或植物蜡。

(5)如上述1~4中任一项的眼科用固体外用药剂，其中，含有皮肤渗透促进剂。

(6)如上述5的眼科用固体外用药剂，其中，所述皮肤渗透促进剂选自脂肪酸与低级脂肪族醇的酯以及表面活性剂。

(7)如上述6的眼科用固体外用药剂，其中，所述药剂中的所述酯的含量为30~60重量%。

(8)如上述6或7的眼科用固体外用药剂，其中，所述酯为肉豆蔻酸异丙酯或棕榈酸异丙酯，所述表面活性剂为非离子类表面活性剂。

(9)如上述1~8中任一项的眼科用固体外用药剂，其中，所述基剂包含油性固体基剂，所述药剂中的所述油性固体基剂的含量为15~60重量%。

(10)如上述1~9中任一项的眼科用固体外用药剂，其中，所述药理活性成分选自非类固醇类抗炎药、抗过敏药、抗青光眼药、抗白内障药、抗菌药、抗病毒药、抗真菌药、抗生素、磺胺剂、类固醇类抗炎药、缩瞳药、扩瞳药、局部收敛剂、血管收缩药、胆碱酯酶抑制剂（anticholinesterases）、表面麻醉药和维生素类。

(11)如上述1~10中任一项的眼科用固体外用药剂，其中，药剂的形状为短棒状。

(12)棒状眼科用剂，其特征在于，包含具备一可开放端的整体呈筒状的容器主体、嵌于所述容器主体内部的可向所述可开放端的方向移动的可动底部部件和用于使所述可动底部部件向所述开放端的方向移动的驱动装置，上述1~11中任一项的眼科用固体外用药剂在所述容器主体内被收容于所述可开放端和所述可动底部部件之间，通过基于所述驱动装置的可动底部部件的前进，可以使所述眼科用固体外用药剂从所述容器主体突出。

(13)用于向存在于眼睑的背面侧的眼局部组织供给药理活性成分的方法，其中，包括将在基剂中含有所述药理活性成分而得的眼科用固体外用药剂涂抹于包括眼睑的表面的皮肤表面来进行涂布。

(14)如上述13的方法，其中，所述基剂包含油性固体基剂。

(15)如上述14的方法，其中，所述油性固体基剂为蜡或凡士林。

(16)如上述13~15中任一项的方法,其中,所述眼科用固体外用药剂含有皮肤渗透促进剂。

(17)油性固体基剂在制造用于向存在于眼睑内面侧的组织供给药理活性成分的含有所述药理活性成分的眼科用固体外用药剂中的应用。

(18)油性固体基剂和皮肤渗透促进剂在制造用于向存在于眼睑内面侧的组织供给药理活性成分的含有所述药理活性成分的眼科用固体外用药剂中的应用。

(19)上述17或18的应用,其中,所述油性固体基剂为蜡或凡士林。

本发明的眼科用固体外用药剂通过将其手持并涂抹于包括眼睑的正表面的皮肤表面,可以将药理活性成分与基剂一起涂布到该皮肤表面。被涂布的药剂中的药理活性成分透过眼睑皮肤,实质上不经过基于血液循环的全身分布和代谢而高效地移行至投与侧的结膜、角膜及其它眼局部组织。由此,可以在实现药理活性成分向眼局部组织的供给,且防止药理活性成分全身投与时的副作用的同时,能够持续地供给药理活性成分,使其长时间发挥药效。另外,本发明不需要如贴附剂等支承体,所以即使用于包括眼睑的正表面的皮肤表面,也不会有外观上的问题,也不会产生使用者的不适感或妨碍眼睑的动作,因此可以在日常生活中于任何地方使用,有利于提高患者的顺度,充分发挥出药剂的效力。此外,药效的持续时间也可以通过调节药剂的涂布次数为1~10次等来进行控制。

此外,如果采用本发明,则不会像滴眼剂或眼软膏的情况那样,高浓度的生理活性物质瞬时与角膜和结膜接触,而是通过眼睑的皮肤慢慢地逐渐渗透,这样即使是高浓度下具有眼刺激性的生理活性物质也可以使用。

附图的简单说明

图1为立式扩散池的正视图。

图2为表示体外皮肤渗透试验1的结果的图。

图3为表示体外皮肤渗透试验2的结果的图。

图4为表示体外皮肤渗透试验3的结果的图。

图5为表示体外皮肤渗透试验4的结果的图。

图6为表示药剂涂布后的泪液中药物浓度的变化的图。

图7为表示药剂涂布后的结膜中药物浓度的变化的图。

图8为表示药剂涂布后的血浆中药物浓度的变化的图。

图9为固体药剂的涂布和滴眼剂的滴眼之间的结膜中的药物浓度的变化的比较图。

符号的说明

1:立式扩散池, 2:供给池, 3:供给池侧隔室, 4:接收池, 5:接收池侧隔室, 6:磁性搅拌子, 7:夹子。

实施发明的最佳方式

本发明中,“包括眼睑的表面的皮肤表面”是指构成上下眼睑的表面(正面)的皮肤表面及其周围的皮肤表面。涂布本发明的药剂的特别优选的区域虽然是构成上下眼睑的表面的皮肤表面,但也可以涂布于其周围的皮肤表面,这样可以进一步提高生理活性物质的透过量,因此比较理想。本发明中,“存在于眼睑内面侧的眼局部组织”是指包括角膜、球结膜、巩膜、眼房水、虹膜、晶状体、睫状体、脉络膜、视网膜和玻璃体的眼窝内组织以及睑结膜和泪液。

本发明中,药剂为“固体”是指实质上没有流动性,具有可以保持药剂(组合物)本身并将露出部分涂抹于皮肤的程度的硬度。

如果采用本发明,本发明的药剂的基剂成分不直接与眼前部组织(结膜、角膜等)接触,所以即使是因眼刺激性等而无法用于滴眼剂的成分,只要不对皮肤表面产生影响,也可以使用。作为这样的成分,例如有促进药理活性成分的经皮吸收性的各种化合物,通过使用它们来调制本发明的药剂,可以促进药理活性成分的经皮吸收,使治疗所需量的该成分较迅速且持续地移行至眼外部组织。

本发明的药剂涂布于皮肤表面(原本存在大量杂菌),所以不需要是无菌的,而且只要不选择那些允许杂菌的增殖的组成,也可以不含有保存剂。

本发明的药剂中,基剂可以使用能含有药理活性成分并形成具有可涂抹于皮肤表面进行涂布的程度的柔软性的固体物质的油性或水性的各种基剂。此外,各种经皮吸收促进剂是本领域的技术人员所公知的,可以使从中适当选择的皮肤吸收促进剂根据要供给于眼局部组织的生理活性成分的皮肤渗透性和眼局部组织的药效显现浓度等以所需的浓度含于基剂中。

本发明中,基剂的例子可以例举蜡类,即作为天然蜡的植物蜡(例如巴西

棕榈蜡、木蜡、小炷树蜡)、动物蜡(例如蜂蜡、鲸蜡、羊毛蜡)、石油蜡(石蜡、微晶蜡等)、矿物蜡(例如褐煤蜡、地蜡)和合成蜡(carbowax等)等,以及凡士林、羊毛脂、氢化玫瑰酸/二异硬脂酸甘油酯、氢化聚异丁烯、聚乙烯、脂肪酸胆甾醇酯、高级脂肪酸酯(例如肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、油酸丙二醇酯、月桂酸己酯、油酸癸酯、单硬脂酸甘油酯)、高级脂肪族醇(例如十六烷醇、异十八烷醇、月桂醇、油醇)、角鲨烯、三十碳烷、聚乙二醇、高级脂肪酸(例如异硬脂酸、月桂酸、油酸、亚油酸、亚麻酸)、动物油(例如猪油)、植物油(例如蓖麻籽油)等,但并不局限于这些基剂,可以适当使用可形成固体药剂的基剂或它们的组合。这些基剂中,作为特别优选的一例,可以例举作为油性的固体基剂的蜡类、凡士林、三十碳烷以及它们与肉豆蔻酸异丙酯或棕榈酸异丙酯等高级脂肪酸酯的组合。其中,肉豆蔻酸异丙酯和棕榈酸异丙酯等高级脂肪酸酯在本发明作为用于形成固体药剂的基剂的同时,还起到提高药理活性成分的皮肤渗透性的皮肤渗透促进剂的作用,所以比较理想。

此外,为了调节固体药剂的性状等目的,基剂中可以使用其它各种成分。作为这些成分的例子,可以例举Plastibase(商品名)、聚羧乙烯、聚丙烯酸、聚丙烯酸钠、纤维素衍生物(甲基纤维素、丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素等)、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酰胺、褐藻酸、褐藻酸钠、明胶、增粘多糖类(例如阿拉伯胶、西黄蓍胶、瓜耳胶、黄原酸胶)、甘油、山梨糖醇、乙二醇、丙二醇等。

本发明的药剂中的油性固体基剂的含量较好是15~60重量%,更好是20~60重量%,特别好是35~55重量%。例如,将蜡类(蜂蜡等动物蜡、小炷树蜡等植物蜡等)和肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯等高级脂肪酸酯组合使用的情况下,药剂中的蜡类的含量较好是15~60重量%,更好是20~60重量%,特别好是35~55重量%。此外,高级脂肪酸酯的含量较好是30~60重量%,更好是35~55重量%。

本发明的药剂中可以还含有皮肤渗透促进剂。作为皮肤渗透促进剂,例如可以例举脂肪族醇、脂肪酸及其盐、脂肪酸酯、多元醇烷基醚、甘油酯、多元醇中链脂肪酸酯、乳酸烷基酯、二元酸烷基酯、酰基化氨基酸、吡咯烷酮类、羟基二羧酸或二羧酸、单萜烯类以及各种表面活性剂等,但并不局限于此。这些皮肤渗透促进剂可以单独使用,也可以2种以上组合使用。其中也有还可用于调节基剂的物理性状(硬度、粘性、塑性等)的成分。

作为上述脂肪族醇的例子，可以例举乙醇，甘油、二甘醇、丙二醇、聚乙二醇等多元醇以及高级脂肪醇类。高级脂肪醇类中，特别好是如油醇和月桂醇等碳数12~22的饱和或不饱和的高级脂肪醇。

作为上述脂肪酸及其盐的例子，可以例举癸酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、月桂酸、硬脂酸、异硬脂酸、棕榈烯酸、油酸、异油酸、亚油酸、亚麻酸等的盐(钠盐、钾盐、镁盐、钙盐、铝盐等)，但并不局限于此。

作为上述脂肪酸酯的例子，可以例举如癸酸、月桂酸、棕榈酸、硬脂酸等碳数10以上的脂肪酸与如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、己醇、戊醇、庚醇等碳数不到12的低级脂肪族醇的酯，但并不局限于此。作为具体例子，可以例举肉豆蔻酸异丙酯、己二酸二异丙酯、棕榈酸异丙酯等。

作为上述多元醇烷基醚的例子，可以例举如甘油、乙二醇、丙二醇、1,3-丁二醇、双甘油、聚甘油、二甘醇、聚乙二醇、二丙二醇、聚丙二醇、脱水山梨糖醇、山梨糖醇、异山梨醇、甲基葡萄糖苷、低聚糖、还原低聚糖等多元醇与烷基醇的醚(例如聚氧乙烯烷基醚)，但并不局限于此。烷基醇部分的碳数较好是6~20。

作为聚氧乙烯烷基醚，较好是烷基部分的碳数为6~20且聚氧乙烯链的重复单元(-O-CH₂CH₂-)的个数为1~9的聚氧乙烯烷基醚。作为这样的聚氧乙烯烷基醚的具体例子，可以例举聚氧乙烯油基醚、聚氧乙烯月桂基醚、聚氧乙烯鲸蜡基醚、聚氧乙烯硬脂基醚等。

作为甘油酯，可以使用单甘油酯、二甘油酯和三甘油酯中的任一种，也可以混合使用。作为甘油酯的构成要素的脂肪酸较好是碳数为6~18。作为这样的脂肪酸的例子，可以例举辛酸、癸酸、十二烷酸、十四烷酸、十六烷酸、硬脂酸、油酸等。

此外，也可以将乳酸、酒石酸、1,2,6-己三醇、苜醇、羊毛脂、氢氧化钾、三(羟甲基)氨基甲烷作为皮肤渗透促进剂使用。

作为上述单萜烯类的例子，可以例举d-柠檬烯和l-薄荷醇等。

作为上述表面活性剂，可以使用阴离子型表面活性剂、阳离子型表面活性剂、非离子型表面活性剂、两性表面活性剂。

作为阴离子型表面活性剂的例子，可以例举脂肪酸盐、烷基硫酸盐、聚氧乙烯烷基硫酸盐、烷基硫代碳酸盐、烷基醚羧酸盐、N-月桂酰肌氨酸等。

作为阳离子型表面活性剂的例子，可以例举胺盐、季铵盐等。

作为非离子型表面活性剂的例子，可以例举聚氧乙烯硬化蓖麻籽油、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯等。

作为两性表面活性剂的例子，可以例举烷基甜菜碱、二甲基烷基甘氨酸、卵磷脂等。

除此之外，作为皮肤渗透促进剂的例子，还可以例举1-十二烷基氮杂环庚-2-酮、1-[2-(癸硫基)乙基]氮杂环戊-2-酮(pyrothiodecane)、2-吡咯烷酮、1-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、癸基甲基亚砜、富马酸、马来酸、乳酸肉豆蔻酯、乳酸鲸蜡酯、月桂酸二乙醇酰胺等。

上述皮肤渗透促进剂中，特别好是使用月桂醇等脂肪族高级醇、异硬脂酸等脂肪酸、肉豆蔻酸异丙酯和棕榈酸异丙酯等高级脂肪酸酯、聚氧乙烯油基醚等聚氧乙烯烷基醚、氢氧化钾、三(羟甲基)氨基甲烷等以及它们的2种以上的混合物。

皮肤渗透促进剂只要不对固体药剂的物理性状产生不良影响，可以以适当的重量比例含于固体药剂中。通常，相对于固体药剂整体，含量为1~60重量%，较好是10~60重量%，更好是30~60重量%。将肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯等高级脂肪酸酯用作皮肤渗透促进剂时，相对于固体药剂整体，这些酯的含量较好是30~60重量%，更好是35~55重量%。

例如可在本发明中使用的聚氧乙烯油基醚，相对于油基部分的环氧乙烷的平均加成个数较好是4.5~5.5个，特别好是约5个。此外，可以使通过第13修订版日本药典的油脂试验法中的“羟值”的项所记载的方法测得的羟值为4.5~5.5的环氧乙烷与油醇反应而获得。作为这样的聚氧乙烯油基醚，优选使用例如日本油脂制NONION E-205S。

作为药理活性成分，针对眼部疾病以往被局部使用或已知可以使用的药物在本发明中也可以使用。作为这样的药物，包括非类固醇类抗炎药、抗过敏药(H1阻滞药等)、抗青光眼药(α 1阻滞药、 β 1阻滞药、碳酸酐酶抑制剂等)、抗白内障药、抗菌药、抗病毒药、抗真菌药、抗生素、磺胺剂、类固醇类抗炎药、缩瞳药、扩瞳药、局部收敛剂、血管收缩药、胆碱酯酶抑制剂、表面麻醉药和维生素类(维生素B₁₂、辅酶型维生素B₂等)等。

作为具体的化合物，可以例举以下的化合物。阿昔洛韦、葡环烃、氨基酸、抗坏血酸、氨来克司、乌诺前列酮异丙酯、碘苷、异丁舒、吲哚美辛、肾上腺

素、红霉素、盐酸溶菌酶、盐酸对氨基可乐定、盐酸奥布卡因、盐酸卡替洛尔、盐酸环喷托酯、盐酸地匹福林、盐酸头孢甲肟、盐酸多佐胺、盐酸毛果芸香碱、盐酸苯福林、盐酸布那唑嗪、盐酸倍他洛尔、盐酸苯呋洛尔、盐酸左卡巴斯汀、盐酸左布诺洛尔、盐酸洛美沙星、氧氟沙星、卡巴可、甘草酸二钾、谷胱甘肽、色甘酸二钠、氯霉素、醋酸氢化可的松、醋酸氢化泼尼松、氰钴胺、双氯灭酸钠、溴地斯的明、氢溴酸后马托品、硝酸萘甲唑啉、二碘硬脂酸钾、磺胺二甲异噻唑、磺苄青霉素钠、他扎司特、地塞米松、妥布霉素、曲尼司特、托品酰胺、尼普地洛、诺氟沙星、匹马利星、吡诺克辛、酮替芬、普拉洛芬、腺嘌呤黄素二核苷酸、氟甲孕松、氢化泼尼松、溴芬酸钠、倍米司特钾、堆心菊素、马来酸噻吗洛尔、Miopin(商品名)、地塞米松间苯磺酸钠、依可碘酯、拉坦前列素、利多卡因、硫酸阿托品、硫酸庆大霉素、硫酸西索米星、硫酸地贝卡星、硫酸小诺米星、地塞米松磷酸酯二钠、磷酸倍他美松、左旋氧氟沙星、盐酸奥洛他定、盐酸依匹斯汀等。

这些眼部疾病治疗药中，从经皮吸收性和皮肤渗透性的角度来看，理想的是由分子量1000以下的化合物构成的药物，较好是分子量800以下的化合物，更好是分子量600以下的化合物，特别好是分子量500以下的化合物。这些药物中，较好是抗菌药、抗过敏药、抗炎药(类固醇类、非类固醇类)、抗青光眼药、抗白内障药，特别好是抗过敏药和非类固醇类抗炎药。作为它们的例子，可以例举酮替芬(抗过敏药、抗组胺药；分子量425.51)和双氯灭酸钠(非类固醇类抗炎药；分子量318.13)。

本发明的药剂的形状为短棒状、长方体状、圆盘状等任意形状。较好是收容于容器中，制成棒状的形态，使得可以在手指不直接接触药剂的情况下进行涂布。特别优选的形态为，作为前端可开放的整体呈筒状的容器，其底部由可从外部向前端的方向前后滑动的可动底部部件构成，固体药剂被收容于由容器主体的筒状内侧面和所述可动底部部件围成的空间内。这样的可动底部部件的构成方法可以适当选择，可以是与唇膏、胶棒等中所公知惯用的结构同样的结构。即，若举一例说明，其结构为可动底部部件在筒状的容器主体内通过贯通沿容器的中心轴延伸的螺栓旋合安装，而且以不能相对于容器主体旋转的状态与容器主体的侧壁内表面形状契合，螺栓在其基部侧末端于所述容器主体的基部侧末端被固定在从外部可旋转地安装于所述容器主体的轴周围的旋转部件的中心，与旋转部件一起构成可动底部的移动装置。该情况下，可以通过

转动旋转部件而使螺栓旋转，从而使与之旋合的可动底部(旋转通过与容器主体的契合而被阻止)通过与螺栓的螺旋机构在容器主体内沿前后方向移动。

实施例

以下，基于实施例对本发明进行更具体的说明，但并不表示本发明受到这些具体例子的限定。

(固体药剂的调制)

按照下述的处方，作为药理活性成分的一例，选择酮替芬(SIGMA CHEMICAL)，基剂使用蜂蜡(和光纯药工业株式会社)和同时具有作为皮肤渗透促进剂的作用的肉豆蔻酸异丙酯(和光纯药工业株式会社)。作为在这些成分中追加的皮肤渗透促进剂的候选化合物，选择月桂酸、油酸、L-薄荷醇、柠檬烯、聚氧乙烯月桂基醚、月桂基硫酸钠(以上均为和光纯药工业株式会社生产)、聚氧乙烯油基醚(NOFABLE EA0-9905；日本油脂株式会社)和单油酸甘油酯(日本油脂株式会社)，调制表1中所示的各处方的固体药剂。即，按照各处方，在量取加入了酮替芬的烧杯中加入肉豆蔻酸异丙酯和追加的皮肤渗透促进剂，充分搅拌。在其中加入蜂蜡，在约75℃充分混合后，迅速倒入图1中所示的立式扩散池(改良的Franz扩散池)1的供给体侧(供给池2)的隔室3内，将其用作模具，在其中固化。

[表1]

	处方 A1	处方 A2	处方 A3	处方 A4	处方 A5	处方 A6	处方 A7	处方 A8	处方 A9	处方 A10
酮替芬	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
蜂蜡	51	46	46	46	46	46	46	50	46	46
IPM	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
月桂酸		5								
油酸				5						
L-薄荷醇					5					
柠檬烯						5				
POEL							5			
SDS			5					1		
POEO									5	
GO										5

数值为重量%；IPM=肉豆蔻酸异丙酯，POEL=聚氧乙烯月桂基醚，SDS=月桂基硫酸钠，POEO=聚氧乙烯油基醚，GO=单油酸甘油酯

(体外皮肤渗透试验1)

对于表1的处方的各固体药剂，参照图1，在立式扩散池1的接收体侧(接收池4)隔室5内充满约10ml不含药物的磷酸缓冲液(pH7.4)。以无损伤的状态切取裸小鼠的腹部皮肤，将表面侧向上，覆盖接收池4的口部蒙住(有效扩散面积 1.72cm^2)。在该状态下，使皮肤的下表面一直接触接收池4内的磷酸缓冲液。在使以供给池侧隔室3作为模具制成的上述处方A1~A10的各固体药剂(其中A1为对照)从接收池2的口部向下方突出约1mm的状态下，在蒙于接收池4的口部的皮肤上承载供给池2，以夹子7固定，开始皮肤渗透实验。将缓冲液一直以磁性搅拌子6进行搅拌的同时，以规定的时间间隔从接收池4侧进行 $200\mu\text{l}$ 的取样，为了使接收体溶液的体积保持一定，立即补充同样量的不含药物的磷酸缓冲液。实验中，温度维持在 37°C 。样品中的酮替芬的定量分析通过下述的条件用HPLC进行。结果示于图2和表2。

<HPLC条件>

检测器:紫外吸光光度计(测定波长 300nm)

柱:Capcell pak C18 MG S5 μm , $4.5\times 250\text{mm}$, 资生堂制

保护柱:TSK-GEL ODS-80Ts, 东曹制

柱温: 40°C 附近的恒定温度

流动相:0.1M三(羟甲基)氨基甲烷(和光纯药工业株式会社)缓冲液(pH9):
乙腈=30:70

流速:1.0ml/分钟

注入量: $30\mu\text{l}$

[表2]

	处方 A1	处方 A2	处方 A3	处方 A4	处方 A5	处方 A6	处方 A7	处方 A8	处方 A9	处方 A10
dQ/dt	0.63	0.52	1.72	0.67	0.62	0.53	0.89	1.25	6.23	2.34
td	3.17	3.63	5.72	4.42	4.04	4.7	2.94	7.04	8.14	5.91

$dQ/dt[\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{小时}]$ = 药物的单位面积的皮肤渗透速度, $td[\text{小时}]$ = 时间延迟

图2(Q-t时间曲线)中，纵轴表示单位面积的累积透过量(Q)，横轴表示时间(t)。表2中，时间延迟($td[\text{小时}]$)是将图2的Q-t时间曲线的直线部延长而得到的时间切片。此外， dQ/dt 是单位面积(1cm^2)且单位时间(1小时)的药理活性成分透过量(μg)。由图2和表2可知，所有处方的固体药剂都发现酮替芬向接

收体侧的持续渗透，与作为皮肤渗透促进剂仅含有肉豆蔻酸异丙酯(也是基剂)的处方A1的固体药剂(对照)相比，除了肉豆蔻酸异丙酯，还加入月桂基硫酸钠、单油酸甘油酯或聚氧乙烯油基醚的情况下，发现皮肤渗透的显著增强，聚氧乙烯油基醚的效果尤其好。

(体外皮肤渗透试验2)

为了更具体地研究聚氧乙烯油基醚的浓度对药理活性成分的皮肤渗透性的影响，按照表3中记载的处方调制含有不同浓度(0、1、5和8重量%)的聚氧乙烯油基醚的固体药剂，与上述试验同样地测定皮肤渗透速度。结果示于图3和表4。本试验中，处方B1为对照。另外，以下的试验例中，聚氧乙烯油基醚(POEO)使用NONION E-205S(油化产业株式会社)。

[表3]

	处方 B1	处方 B2	处方 B3	处方 B4
酮替芬	4	4	4	4
蜂蜡	51	50	46	43
IPM	45	45	45	45
POEO	0	1	5	8

[表4]

	处方 B1	处方 B2	处方 B3	处方 B4
dQ/dt	0.59±0.07	1.02±0.15	4.12±1.19	4.46±0.72
t _d	3.90±1.39	5.51±1.07	7.26±1.75	7.06±0.29

n=3, 数值为平均值±标准差

由图3和表4可知，基于聚氧乙烯油基醚的添加的药理活性成分的皮肤渗透速度的增大是用量依赖性的，聚氧乙烯油基醚在1重量%和5重量%之间，药理活性成分的皮肤渗透速度发生飞跃性的促进。

(体外皮肤渗透试验3)

为了研究药理活性成分本身的浓度对药理活性成分的皮肤渗透性的影响，调制酮替芬的浓度不同的表5的处方的固体药剂，与上述试验同样地在体外研究皮肤渗透速度。结果示于图4和表6。

[表5]

	处方 C1	处方 C2	处方 C3	处方 C4
酮替芬	1	2	4	8
蜂蜡	49	48	46	42
IPM	45	45	45	45
POEO	5	5	5	5

[表6]

	处方 C1	处方 C2	处方 C3	处方 C4
dQ/dt	1.27±0.21	2.24±0.16	4.12±1.19	7.90±2.51
td	4.29±1.85	5.73±0.36	7.26±1.75	9.75±0.53

n=3, 数值为平均值±标准差

由图4和表6可知, 随着将固体药剂中的酮替芬浓度按1、2、4、8重量%提高, 其皮肤渗透速度以浓度1重量%的处方的情况为基准, 2重量%时增大至1.76倍, 4重量%时增大至3.24倍, 8重量%时增大至6.22倍, 其皮肤深度速度以大致与酮替芬的浓度成正比的形式增大。

(体外皮肤渗透试验4)

比较研究不承载于皮肤上涂布含药理活性成分的固体药剂的情况和承载的情况的药理活性成分的皮肤渗透性。按照上述表5的处方C4, 在量取加入了酮替芬的烧杯中加入肉豆蔻酸异丙酯和聚氧乙烯油基醚, 充分搅拌。在其中加入蜂蜡, 在约75℃充分混合。然后, 逐次少量地倒入旋转唇膏管(容量:5ml, H68.0mm×φ16.0mm)的螺栓而形成从容器上部空出约15mm的状态(以容量计为约2ml)的容器中, 在室温下使其固化, 从而获得圆柱状的眼科用固体外用药剂。在采集的小鼠皮肤上涂抹10次来自上述唇膏管的固体药剂, 充分涂布(涂布区域约4cm²), 蒙盖接收池, 在该情况和与上述试验同样地在皮肤表面承载固体药剂的情况下, 研究酮替芬的皮肤渗透性。结果示于图5。

图5表明, 将固体药剂涂布于皮肤表面的情况的酮替芬的渗透速度与将固体药剂承载于皮肤表面上的情况的酮替芬的渗透速度相比, 为同等或以上。

(体外皮肤渗透试验5)

对于2种基剂不同的固体药剂, 比较研究皮肤渗透速度。即, 按照表7的处方, 在唇膏管(容量:5ml, H68.0mm×φ16.0mm)内调制固体药剂, 涂布于切取

的小鼠皮肤上后，蒙盖在接收池上，测定酮替芬的渗透速度，进行比较。结果示于表8。

[表7]

	处方 C3	处方 D1
酮替芬	4	4
蜂蜡	46	15
小炷树蜡	-	5
三十碳烷	-	26
IPM	45	45
POEO	5	5

[表8]

	处方 C3	处方 D1
dQ/dt	4.25±0.29	4.74±1.04
td	4.27±2.10	4.13±0.73

由表8可知，两处方的固体药剂都表现出持续性的高皮肤渗透性。此外，由于两处方间实质上没有差异，确认可以使用作为基剂可形成易涂布的适度硬度的固体药剂的各种油性基剂。

〔体内药物移行试验〕

如下试验通过将含药理活性成分的固体药剂涂布于家兔的包括眼睑的正表面的皮肤，判断是否出现药理活性成分向眼组织的移行。

〈固体药剂的调制〉药理活性成分使用酮替芬，按照下述的处方在唇膏管内调制圆柱棒状的固体药剂。

（处方C4）

酮替芬……………8g
 蜂蜡……………42g
 肉豆蔻酸异丙酯……45g
 聚氧乙烯油基醚……5g
 总量……………100g

在量取加入了酮替芬的烧杯中加入肉豆蔻酸异丙酯和聚氧乙烯油基醚，充分搅拌。在其中加入蜂蜡，在约75℃充分混合。然后，逐次少量地倒入唇膏管

(容量:5ml, H68.0mm× ϕ 16.0mm)中, 在室温下使其固化, 从而获得棒状的固体药剂。

<固体药剂的投与>在试验前日用电推子进行家兔的左右眼的上下眼睑附近的除毛处理。固定家兔, 在包括下眼睑的一侧眼的下方3.5~4cm²的皮肤区域作上标记, 在该区域通过涂抹10次上述固体药剂来进行涂布。由涂布后的固体药剂的重量减少量和制剂的组成比例算出的酮替芬本身的涂布量为约14.4mg。

<组织采集>固体药剂投与4、8或24小时后, 轻轻抹去附着于皮肤表面的药剂, 为了防止皮肤上的药物产生的污染, 将投与部位用胶带覆盖, 用毛细管采集泪液, 采血后用过量的戊巴比妥钠溶液使兔安乐死。采集的血液离心分离约5分钟, 将血浆移至微量离心管。此外, 将眼前部用生理盐水清洗后, 从下眼睑皮肤抹去药剂, 以带结膜的状态摘出眼球。然后, 在滤纸上从摘出眼采取结膜。采取的结膜在-80℃冷冻保存。

<组织中酮替芬浓度的测定>

(1)泪液中浓度测定:测定采集到微量离心管中的泪液的湿重。在其中加入流动相并将3管样品并作1管, 将总量约160 μ l的样品以14000rpm超离心分离5分钟。将150 μ l上清移至管瓶, 在HPLC中注入50 μ l进行定量。

(2)结膜浓度测定:测定采集到Spitz管的结膜的湿重。加入1ml 10mM磷酸二氢钠缓冲液(pH7.0), 将结膜切细。然后, 加入4ml乙腈, 以300rpm振荡10分钟。以3000rpm离心分离10分钟, 将4ml上清分取到浓缩用试验管后, 用离心蒸发器减压干燥约18小时(最终3管样品浓缩1管)。然后, 在其中加入300 μ l流动相再次溶解, 将全部移至微量离心管。以14000rpm超离心分离5分钟, 将上清用膜滤器(0.22 μ m)过滤。将滤液移至管瓶, 在HPLC中注入50 μ l进行定量。

(3)血浆中浓度测定:将1ml采集到微量离心管中的血浆移至试验管, 加入1ml 10mM磷酸二氢钠缓冲液(pH7.0), 进行搅拌。然后, 加入4ml乙腈, 再次搅拌, 以300rpm振荡10分钟。以3000rpm离心分离10分钟, 将4ml上清分取到浓缩用试验管后, 用离心蒸发器减压干燥约18小时(最终3管样品浓缩1管)。然后, 加入500 μ l流动相再次溶解, 将全部移至微量离心管。以14000rpm超离心分离5分钟, 将上清用膜滤器(0.22 μ m)过滤。将滤液移至管瓶, 在HPLC中注入50 μ l进行定量。

固体药剂涂布的4、8、24小时后的泪液中、结膜中和血浆中的酮替芬浓度分别示于图6、7、8和表9、10、11。

[表9]

投与后时间(小时)	泪液中浓度 [$\mu\text{g/g}$]	
	投与眼	相对眼
4	0.440	0.279
8	0.374	0.269
24	0.216	0.235

[表10]

投与后时间(小时)	结膜中浓度 [$\mu\text{g/g}$]	
	投与眼	相对眼
4	0.353	0.173
8	0.598	0.123
24	0.447	0.151

[表11]

投与后时间(小时)	血浆中浓度 [$\mu\text{g/ml}$]
4	0.046
8	0.030
24	0.017

由图6~8和表9~11可知,通过固体药剂涂布,涂布侧的泪液中的药物浓度在4小时后达到 $0.440\mu\text{g/g}$,虽然之后下降,但24小时后仍具有 $0.216\mu\text{g/g}$ 的值。未涂布固体药剂的相对侧的泪液中的药物浓度在涂布4小时后达到涂布侧的约60%的浓度,然后缓慢降低,涂布的24小时后,达到与涂布侧同等的浓度。

关于结膜(下眼睑结膜)中的药物浓度,在固体药剂涂布眼时,4小时后达到比泪液中的药物浓度稍低的 $0.353\mu\text{g/g}$,涂布的8小时后达到 $0.598\mu\text{g/g}$ 的高浓度,24小时后也维持 $0.447\mu\text{g/g}$ 的值。与之相对,相对眼的结膜中药物浓度一直为 $0.1\mu\text{g/g}$ 的数量级,没有大的变化。

血浆中的药物浓度在涂布的4小时后为 $0.046\mu\text{g/ml}$,但8小时后下降至 $0.030\mu\text{g/ml}$,24小时后下降至 $0.017\mu\text{g/ml}$ 。

在作为药物的皮肤渗透分析用软件的SKIN-CAD(Biocom Systems公司,福冈县,日本)中输入裸小鼠皮肤渗透参数和家兔泪液动态参数,对这些数据进行家兔中的酮替芬的结膜浓度的模拟。使用的参数示于表12。

[表12]

—参数—	值
投药时间(小时)	24, 1次投与量
经皮吸收治疗体系涂布时间	24, 1次投与量
经皮吸收治疗体系尺寸(表面积) (cm ²)	4
—药剂设计—	
药剂厚度 (cm)	0.05
药剂的扩散系数 (cm ² /秒)	1.97×10^{-9}
药剂的初期药物浓度 (μ g/ml)	1.44×10^4
药剂/皮肤分配系数 (—)	5.80×10^{-2}
—皮肤结构—	
角质层厚度 (cm)	0.00075
皮肤总厚度 (cm)	0.125
至血管的距离 (cm)	0.0075
向血液的吸收速度常数 (1/秒)	4.00×10^{-2}
—皮肤渗透—	
角质层中的扩散系数 (cm ² /秒)	1.12×10^{-11}
活的皮肤中的扩散系数 (cm ² /秒)	3.75×10^{-7}
角质层/活的皮肤的分配系数 (—)	2.47×10^2
—泪液药物动态—	
分布体积, V1 (ml)	8.00×10^{-3}
清除速度常数, K10 (1/秒)	3.85×10^{-3}

模拟的结果表明, 假设投与的酮替芬的3%移行至泪液, 预测值与实验值良好地一致。根据文献, 正常的毛细血管中向血管下部组织的吸收药物获取率为3~5%左右(K.Tojo, 《经皮肤表面的药物传送的数学模型(Mathematical models of transdermal and topical drug delivery)》, 第2版, Biocom System, 福冈县, 日本, 2005), 上述3%的移行率(即, 向泪液的获取率)与之大致吻合。以该获取率(3%)作为基础, 对于仅涂抹1次固体药剂而非10次的情况下的结膜中药物浓度的变化, 通过将SKIN-CAD的药剂厚度参数改为前述试验中的值的1/10、即0.005cm, 再进行模拟。

此外, 表13为表示将酮替芬(0.967W/V%)滴眼剂滴入家兔眼后的结膜中的酮替芬浓度的数据(出处:¹⁴C-酮替芬的滴眼投与后的兔眼组织移行性(太田真一, 临床医药第4卷第11号(1988)))。

[表13]

投与后时间(小时)	结膜中浓度 [$\mu\text{g/g}$]	
	平均值	标准差
0.25	2.683	1.098
0.5	0.558	0.065
0.75	0.424	0.229
1	0.246	0.075
2	0.036	0.009
3	0.032	0.015
4	0.045	0.014
6	0.028	0.003
8	0.022	0.001
24	0.028	0.013

由表10和13可知，滴眼的0.25小时后结膜中的药物浓度高，但急速下降，5小时后为约1/5，1小时后为1/10以下。与之相对，如表10和图7所示，固体药剂涂布后的结膜中药物浓度在投与后8小时左右达到高值，然后持续极长时间，而不是刚投与后的急速上升。

对于结膜中的药物浓度，上述试验得到的固体制剂的投与(表10，使用10次)的结果和与其相对应的基于SKIN-CAD的图、上述滴眼投与中的数据(表13)以及仅涂抹1次固体制剂时的SKIN-CAD的上述模拟的结果(使用1次)一并示于图9。

图9显示在投与固体药剂的情况(使用10次)下，与滴眼投与对比，可以在超过24小时的极长时间内维持结膜中的药物浓度。此外，图9中的固体制剂使用1次的情况下的模拟图显示即使仅通过固体制剂的1次涂布，也可以获得与滴眼的情况相比明显更长时间的持续的结膜中药物浓度。综合这些结果可知，通过固体药剂的涂布，可以远比滴眼更持久地维持眼局部组织中的药物浓度。

(制剂实施例1)

酮替芬·····8g
 蜂蜡·····42g
 肉豆蔻酸异丙酯·····45g
 聚氧乙烯油基醚·····5g
 总量·····100g

在量取加入了酮替芬的烧杯中加入肉豆蔻酸异丙酯和聚氧乙烯油基醚，充

分搅拌。在其中加入蜂蜡，在约75℃充分混合。然后，逐次少量地倒入规定的模具中，使其固化，获得固体药剂。

〔制剂实施例2〕

酮替芬·····	8g
蜂蜡·····	14g
小炷树蜡·····	5g
三十碳烷·····	23g
肉豆蔻酸异丙酯·····	45g
聚氧乙烯油基醚·····	5g
总量·····	100g

在量取加入了酮替芬的烧杯中加入三十碳烷、肉豆蔻酸异丙酯和聚氧乙烯油基醚，充分搅拌。在其中加入蜂蜡、小炷树蜡，在约75℃充分混合。然后，逐次少量地倒入规定的模具中，使其固化，获得固体药剂。

〔制剂实施例3〕

酮替芬·····	10g
凡士林·····	40g
月桂醇·····	5g
棕榈酸异丙酯·····	45g
聚氧乙烯油基醚·····	5g
总量·····	100g

在量取加入了酮替芬的烧杯中加入棕榈酸异丙酯和聚氧乙烯油基醚，充分搅拌，再加入月桂醇，充分混合。在其中加入凡士林，在约60℃充分混合。然后，逐次少量地倒入规定的模具中，使其固化，获得固体药剂。

〔制剂实施例4〕

双氯灭酸钠·····	10g
凡士林·····	40g
棕榈酸异丙酯·····	45g
月桂基硫酸钠·····	5g
总量·····	100g

在量取加入了双氯灭酸钠的烧杯中加入棕榈酸异丙酯和月桂基硫酸钠，充分混合。在其中加入凡士林，在约60℃充分混合。然后，逐次少量地倒入规定

的模具中，使其固化，获得固体药剂。

〔制剂实施例5〕

盐酸毛果芸香碱……5g
小炷树蜡……35g
肉豆蔻酸异丙酯……55g
单油酸甘油酯……5g
总量……100g

在量取加入了盐酸毛果芸香碱的烧杯中加入肉豆蔻酸异丙酯和单油酸甘油酯，充分混合。在其中加入小炷树蜡，在约75℃充分混合。然后，逐次少量地倒入规定的模具中，使其固化，获得固体药剂。

〔制剂实施例6〕

盐酸奥洛他定……5g
蜂蜡……55g
棕榈酸异丙酯……35g
聚氧乙烯油基醚……5g
总量……100g

在量取加入了盐酸奥洛他定的烧杯中加入棕榈酸异丙酯和聚氧乙烯油基醚，充分搅拌。在其中加入蜂蜡，在约75℃充分混合。然后，逐次少量地倒入规定的模具中，使其固化，获得固体药剂。

〔制剂实施例7〕

盐酸依匹斯汀……10g
蜂蜡……40g
肉豆蔻酸异丙酯……45g
聚氧乙烯油基醚……5g
总量……100g

在量取加入了盐酸依匹斯汀的烧杯中加入肉豆蔻酸异丙酯和聚氧乙烯油基醚，充分搅拌。在其中加入蜂蜡，在约75℃充分混合。然后，逐次少量地倒入规定的模具中，使其固化，获得固体药剂。

产业上利用的可能性

本发明可用于提供具有能够将生理活性物质长时间内持续地供给到眼组织的优良特征的新形态的眼科用外用药剂。

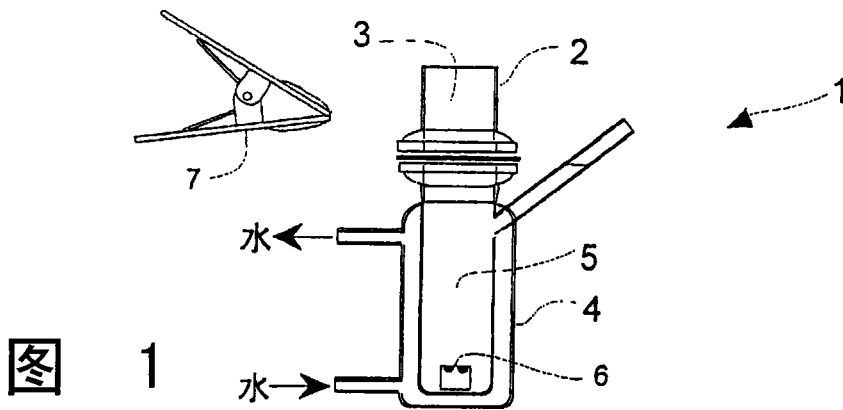


图 1

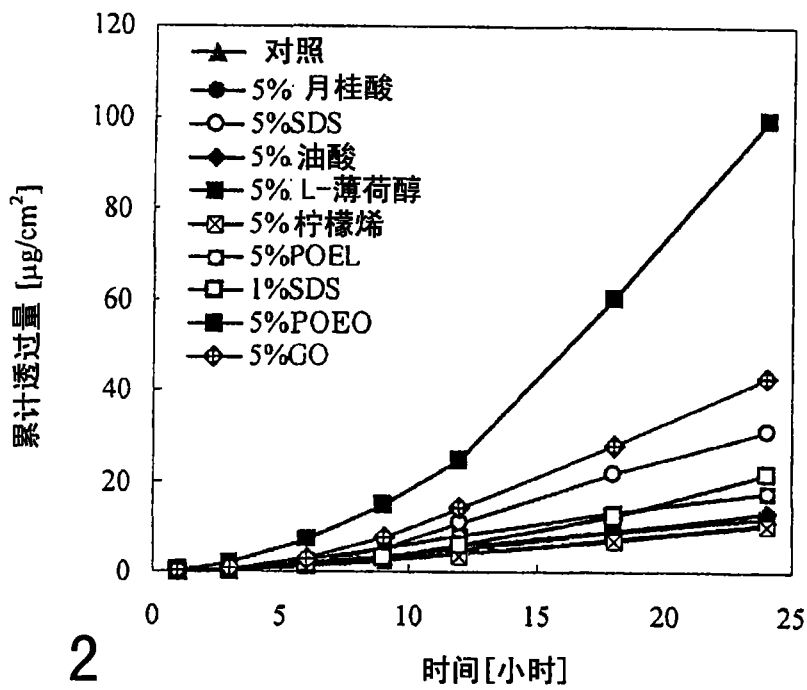


图 2

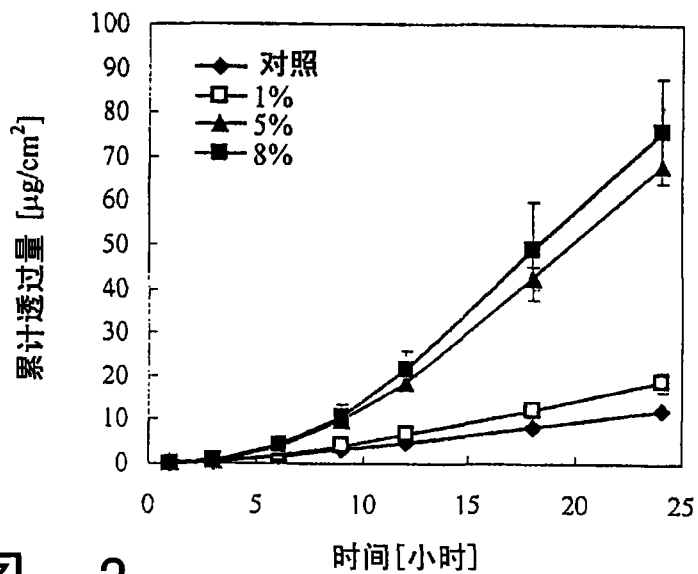


图 3

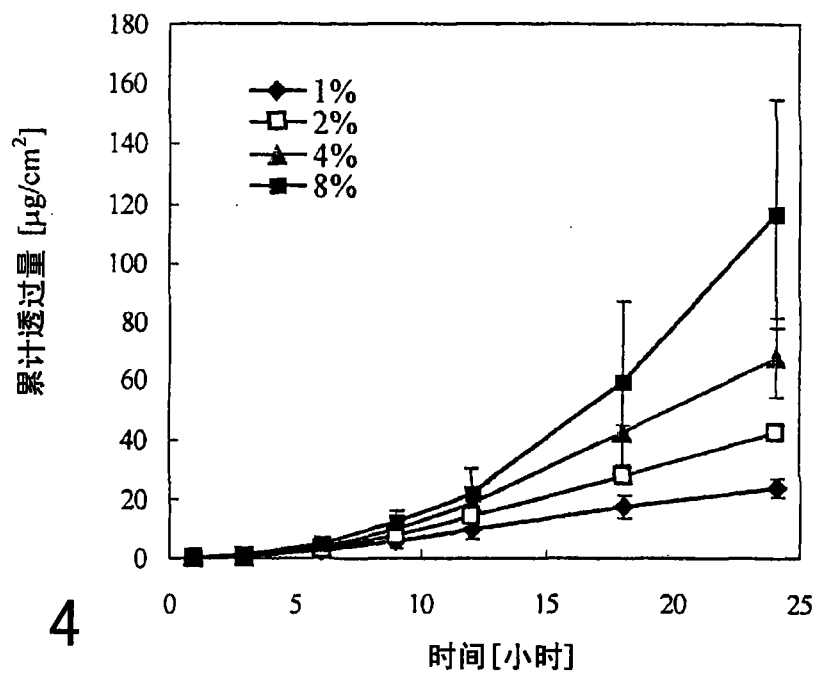


图 4

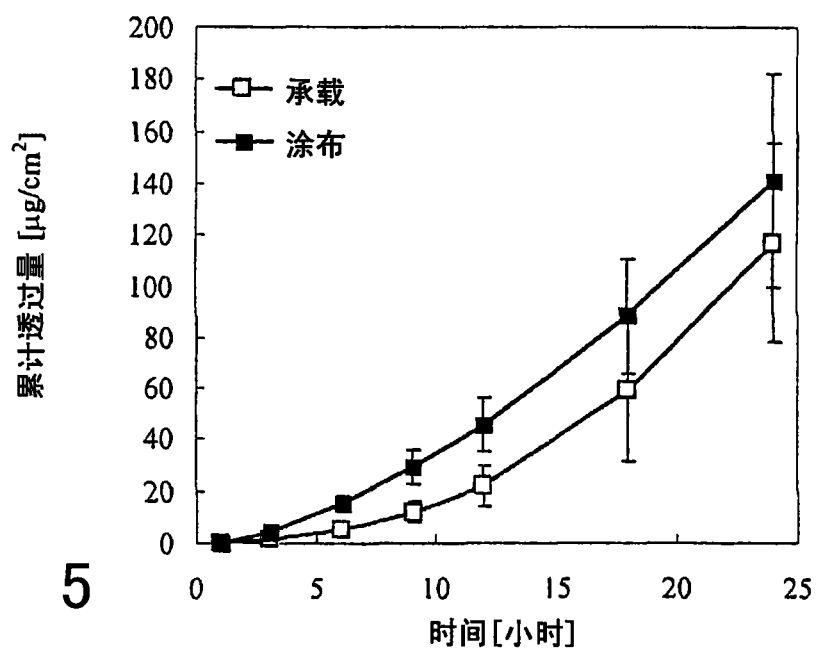


图 5

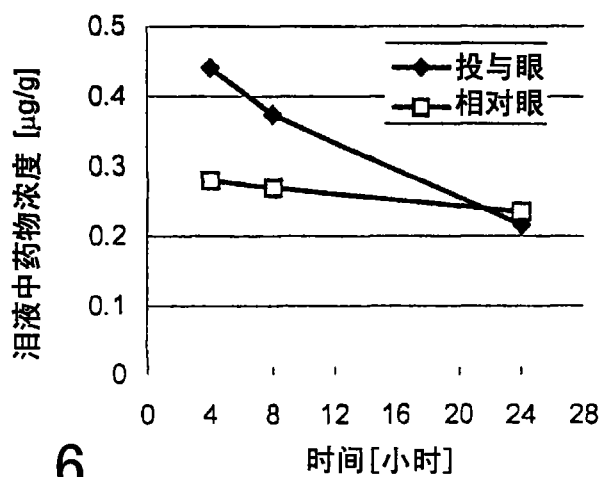


图 6

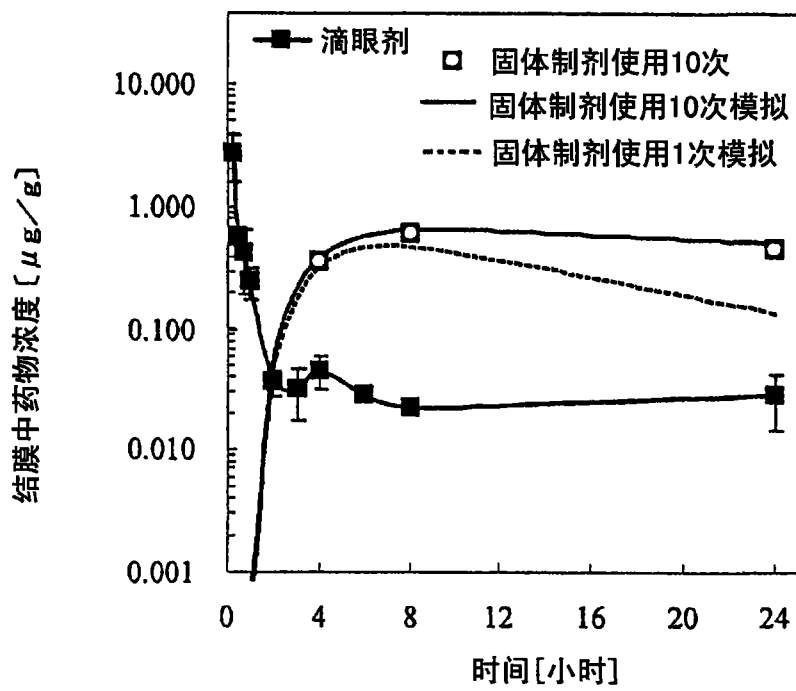
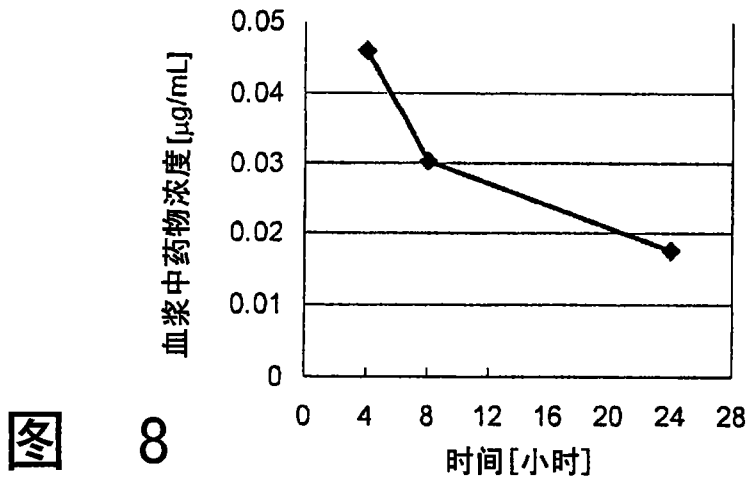
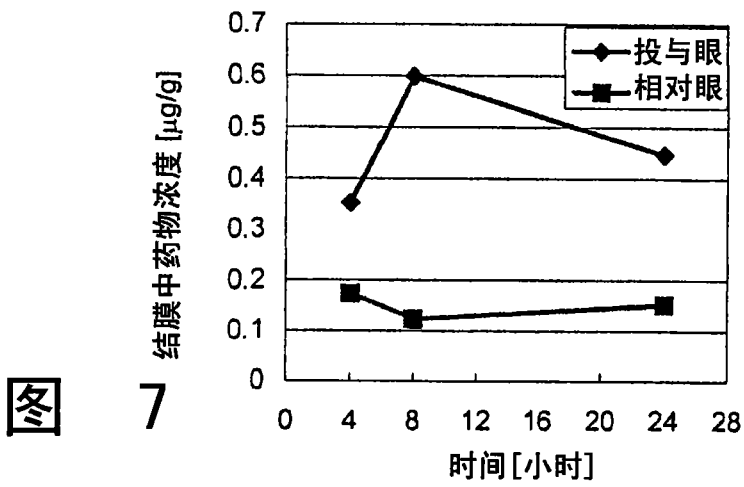


图 9