(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2017-529313
(P2017-529313A)
(43)公表日　平成29年10月5日(2017.10.5)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 9/08	(2006.01)	A61K	9/08	4C047
A61K 47/10	(2006.01)	A61K	47/10	4C076
A61K 47/34	(2017.01)	A61K	47/34	4C084
A61K 47/44	(2017.01)	A61K	47/44	4C086
A61P 1/02	(2006.01)	A61P	1/02	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 77 頁）　最終頁に続く

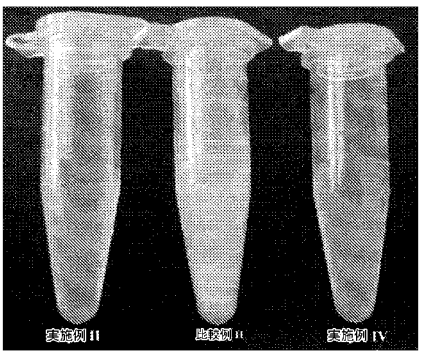
(21)出願番号　特願2016-564568 (P2016-564568)
(86)(22)出願日　平成26年9月30日 (2014.9.30)
(85)翻訳文提出日　平成29年2月1日 (2017.2.1)
(86)国際出願番号　PCT/CN2014/088010
(87)国際公開番号　WO2016/019627
(87)国際公開日　平成28年2月11日 (2016.2.11)
(31)優先権主張番号　201410390825.9
(32)優先日　平成26年8月8日 (2014.8.8)
(33)優先権主張国　中国 (CN)
(31)優先権主張番号　201410391082.7
(32)優先日　平成26年8月8日 (2014.8.8)
(33)優先権主張国　中国 (CN)
(31)優先権主張番号　201410391083.1
(32)優先日　平成26年8月8日 (2014.8.8)
(33)優先権主張国　中国 (CN)

(71)出願人　516316912
シンセン　ハイタイド　バイオファーマシューティカル　リミテッド
中華人民共和国　５１８０５７　カントン　シンセン　ナンシャン　ノース　オブ　ハイ－テク　パーク　ランシャン　ロード　ナンバー　２１　スイート　０７０２
(71)出願人　516316923
シャンハイ　ハイタイド　バイオファーマシューティカル　リミテッド
中華人民共和国　２０１３２１　シャンハイ　プードン　カンシン　ロード　ナンバー　３３９９　ビルディング　２６　セカンド　フロア　ルーム　２０１

最終頁に続く

(54)【発明の名称】液体製剤組成物、薬物送達デバイス、ならびにそれらの調製および使用の方法

(57)【要約】
液体製剤組成物および薬物送達デバイス、ならびにそれらを調製および使用するための方法が開示される。例えば、液体製剤組成物は、溶媒と、界面活性剤を含みかつ溶媒中に分散されている液体粒子とを含む。液体粒子の体積平均粒径は約100 μm未満であり；液体製剤組成物の表面張力は約60 mN/m未満であり；かつゼータ電位の絶対値は約15 mVより大きい。格納容器はスプレー器または滴下デバイスであり得る。



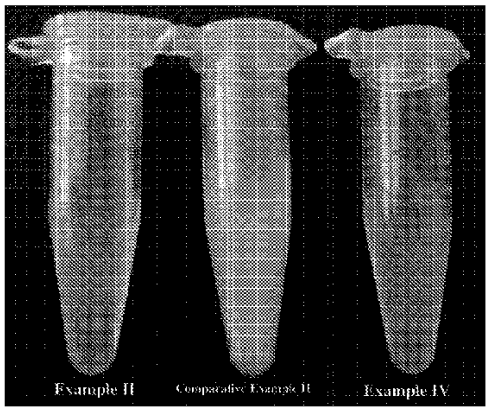


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
溶媒；および
溶媒中に分散または溶解された界面活性剤
を含む、液体製剤組成物であって、
約60 mN/m未満の表面張力、および
約5.0～約7.4のpH値
を特徴とする、液体製剤組成物。
【請求項２】
溶媒が、水、エタノール、グリセロール、医療用シリコーン油および食用植物油、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む、請求項1記載の液体製剤組成物。
【請求項３】
前記液体製剤組成物の表面張力が約40 mN/m未満である、請求項1または2記載の液体製剤組成物。
【請求項４】
前記液体製剤組成物の表面張力が約30 mN/m未満である、請求項3記載の液体製剤組成物。
【請求項５】
前記液体製剤組成物のpH値が約6.0～約7.4である、請求項1～4のいずれか一項記載の液体製剤組成物。
【請求項６】
界面活性剤が、天然界面活性剤もしくは合成界面活性剤、またはそれらの組み合わせである、請求項1～5のいずれか一項記載の液体製剤組成物。
【請求項７】
界面活性剤が、天然リン脂質、ステロール、肺サーファクタント、ステアリン酸、オレイン酸、ラウリン酸、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、ソルビタン脂肪酸、ポリソルベート、ポリオキシエチレンステアレート、ポリオキシエチレン-脂肪アルコールエーテル、ポロキサマー、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、コレステリルエステル、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリエチレングリコール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む、請求項6記載の液体製剤組成物。
【請求項８】
界面活性剤が、レシチン、ステロール、肺サーファクタント、ポロキサマー、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、コレステリルエステル、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリエチレングリコール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む、請求項6記載の液体製剤組成物。
【請求項９】
界面活性剤の含有量が約0.0001 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、かつ
溶媒の含有量が約75.0 wt%～約99.9999 wt%の範囲である、請求項1～8のいずれか一項記載の液体製剤組成物。
【請求項１０】
医薬有効成分をさらに含み、ここで、前記医薬有効成分が、鼻炎、副鼻腔炎、下気道炎、中耳炎、外耳炎、口内乾燥症、眼球乾燥症、鼻粘膜乾燥症、またはそれらの組み合わせを治療するための薬剤のうちの1つより選択される、請求項1～9のいずれか一項記載の液体製剤組成物。
【請求項１１】
医薬有効成分が、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、モメタゾン、デキサメタゾン、フルオシノロンアセトニド、ブデソニド、フルチカゾン、塩酸エフェドリン、塩酸キシロメタゾリン、塩酸レボカバスチン、塩酸アゼ

ラスチン、ソウジシ（fructus xanthii）、タンポポ、オウゴン（radix scutellariae）、ニガウリ、マオウ（herba ephedrae）、シンイ（flos magnoliae）、サイシン（herba asari）、ビャクシ（radix angelicae dahuricae）、セキショウブ（rhizome acori tatarinowii）、カテキュー、ロンジン茶、オウバク（cortex phellodendri）、オフロキサシン、レボフロキサシン、ノルフロキサシン、ロメフロキサシン、トスフロキサシン、スパルフロキサシン、ロキシスロマイシン、クロロミセチン、ペニシリン、クリンダマイシン、ニトロフラゾン、アモキシリン、アンピシリン、クラブラン酸カリウム、セファクロル、セフィキシム、セフジニル、セフラジン、セファレキシン、セフポドキシム、セフロキシムアキセチル、セフプロジル、アジスロマイシン、ミノサイクリン、アセチルミデカマイシン、アセチルスピラマイシン、メトロニダゾール、ジャコウ、無水硫酸アルミニウムカリウム、カラミン、ボルネオール、コチニール、ソクハクヨウ（cacumen platycladi）、エキナセア根（echinacea root）、バプティシア・ティンクトリア根（baptisia tinctoria root）、D-パンテノール、グリセリン、ヒアルロン酸、ブタンジオール、ポリエチレングリコール、プロパンジオール、ヘキサンジオール、キシリトール、ソルビトール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む、請求項10記載の液体製剤組成物。

【請求項１２】

界面活性剤の含有量が約0.0001 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、

溶媒の含有量が約70.0 wt%～約99.9989 wt%の範囲であり、かつ

医薬有効成分の含有量が約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である、請求項11記載の液体製剤組成物。

【請求項１３】

静菌剤、香味剤、安定剤、抗酸化剤、またはそれらの組み合わせのうちの1つをさらに含む、請求項1～12のいずれか一項記載の液体製剤組成物。

【請求項１４】

静菌剤が、パラベンもしくはその塩、安息香酸もしくはその塩、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、フェニル酢酸、フェノキシエタノール、ラウリン酸モノグリセリド、クロロブタノール、ソルビン酸もしくはその塩、プロピオン酸カルシウム、プロピオン酸ナトリウム、デヒドロ酢酸もしくはその塩、二酢酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、酢酸クロルヘキシジン、プロパンジオール、二酸化炭素、ナイシン、ナタマイシン、モモルジシン、チメロサール、硝酸第二水銀、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み；

香味剤が、メントール、ボルネオール、レモン油、パチョリ油、桂皮油、ナツメチンキ、バニリン、ハッカ油、ローズ油、ユーカリ油、スペアミント油、オイゲノール、シトラール、ジャスミン抽出物、キク抽出物、モクセイ抽出物、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、テルピネオール、メチルシクロペンテノロン、α-アミル桂皮アルデヒド、酪酸、ヘキサン酸、酢酸イソアミル、酢酸ベンジル、酢酸リナリル、プロピオン酸エチル、酪酸エチル、酪酸イソアミル、酪酸ベンジル、イソ吉草酸イソアミル、ヘキサン酸エチル、ヘプタン酸エチル、乳酸エチル、ヘキサン酸アリル、γ-ノナラクトン、エチルマルトール、シクロヘキシルプロピオン酸アリル、マルトール、γ-ウンデカラクトン、ラズベリーケトン、プロピオン酸ベンジル、酪酸ブチル、イソ吉草酸エチル、ギ酸エチル、安息香酸ベンジル、メチルピラジン、2,3-ジメチルピラジン、トリメチルピラジン、2-アセチルピラジン、4-メチル-5-(β-ヒドロキシエチル)チアゾール、2-アセチルチアゾール、2,3,5,6-テトラメチルピラジン、ヘキサデカナール、エチルバニリン、ヒドロキシルシトロネラール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み；

安定剤が、レシチン、ポロキサマー、サポニン、タンニン、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、プロパンジオール脂肪酸エステル、コレステロール、コレステロールエステル、ポリエチレングリコール、セルロースもしくはその誘導体、デキストリン、アラビヤゴム、トラガカントゴム、ペクチンセルロースチーズ、ゼラチン、アルギン酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み；かつ

抗酸化剤が、tert-ブチルヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、tert-

ブチルヒドロキノン、没食子酸プロピル、パルミチン酸アスコルビル、チオジプロピオン酸ジラウリル、4-ヘキシルレゾルシノール、トコフェロール、L-アスコルビン酸、D-エリソルビン酸ナトリウム、茶ポリフェノール、ローズマリー抽出物、ショウガ抽出物、糖アルコール、アミノ酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む、請求項13記載の液体製剤組成物。

【請求項１５】

界面活性剤の含有量が約0.0001 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、

溶媒の含有量が約63.0 wt%～約99.9879 wt%の範囲であり、

静菌剤の含有量が約0.001 wt%～約2.0 wt%の範囲であり、

香味剤の含有量が約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、かつ

抗酸化剤の含有量が約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である、請求項14記載の液体製剤組成物。

【請求項１６】

医薬有効成分をさらに含み、その含有量が約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である、請求項15記載の液体製剤組成物。

【請求項１７】

溶媒；および

溶媒中に分散された液体粒子であって、界面活性剤を含む液体粒子

を含む、液体製剤組成物であって、

ここで、

液体製剤組成物が乳濁液であり；

液体粒子の体積平均粒径が約100 μm未満であり；かつ

液体製剤組成物が、約60 mN/m未満の表面張力および約15 mVより大きいゼータ電位の絶対値を特徴とする、液体製剤組成物。

【請求項１８】

溶媒が、水、エタノール、グリセロール、医療用シリコーン油および食用植物油、またはそれらの組み合わせのうちの1つである、請求項17記載の液体製剤組成物。

【請求項１９】

前記液体製剤組成物のゼータ電位の絶対値が約20 mVより大きい、請求項17または18記載の液体製剤組成物。

【請求項２０】

前記液体製剤組成物のゼータ電位の絶対値が約40 mVより大きい、請求項19記載の液体製剤組成物。

【請求項２１】

液体粒子の体積平均粒径が約1 μm～約100 μmである、請求項17～20記載の液体製剤組成物。

【請求項２２】

液体粒子の体積平均粒径が約50 nm～約500 nmである、請求項17～20記載の液体製剤組成物。

【請求項２３】

前記液体製剤組成物のpH値が約5.0～約7.4である、請求項17～22のいずれか一項記載の液体製剤組成物。

【請求項２４】

前記液体製剤組成物のpH値が約6.0～約7.4である、請求項23記載の液体製剤組成物。

【請求項２５】

前記液体製剤組成物の表面張力が約40 mN/m未満である、請求項17～24記載の液体製剤組成物。

【請求項２６】

前記液体製剤組成物の表面張力が約30 mN/m未満である、請求項25記載の液体製剤組成物。

【請求項２７】
界面活性剤が、天然界面活性剤もしくは合成界面活性剤、またはそれらの組み合わせである、請求項17～26のいずれか一項記載の液体製剤組成物。
【請求項２８】
界面活性剤が、天然リン脂質、ステロール、肺サーファクタント、ステアリン酸、オレイン酸、ラウリン酸、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、ソルビタン脂肪酸、ポリソルベート、ポリオキシエチレンステアレート、ポリオキシエチレン-脂肪アルコールエーテル、ポロキサマー、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、コレステリルエステル、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリエチレングリコール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む、請求項27記載の液体製剤組成物。
【請求項２９】
界面活性剤が、レシチン、ステロール、肺サーファクタント、ポロキサマー、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、コレステリルエステル、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリエチレングリコール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む、請求項27記載の液体製剤組成物。
【請求項３０】
界面活性剤の含有量が約0.1 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、かつ
溶媒の含有量が約75.0 wt%～約99.9 wt%の範囲である、請求項17～29のいずれか一項記載の液体製剤組成物。
【請求項３１】
静菌剤、香味剤、安定剤、抗酸化剤、またはそれらの組み合わせのうちの1つをさらに含む、請求項17～30のいずれか一項記載の液体製剤組成物。
【請求項３２】
静菌剤が、パラベンもしくはその塩、安息香酸もしくはその塩、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、フェニル酢酸、フェノキシエタノール、ラウリン酸モノグリセリド、クロロブタノール、ソルビン酸もしくはその塩、プロピオン酸カルシウム、プロピオン酸ナトリウム、デヒドロ酢酸もしくはその塩、二酢酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、酢酸クロルヘキシジン、プロパンジオール、二酸化炭素、ナイシン、ナタマイシン、モモルジシン、チメロサール、硝酸第二水銀、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み；
香味剤が、メントール、ボルネオール、レモン油、パチョリ油、桂皮油、ナツメチンキ、バニリン、ハッカ油、ローズ油、ユーカリ油、スペアミント油、オイゲノール、シトラール、ジャスミン抽出物、キク抽出物、モクセイ抽出物、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、テルピネオール、メチルシクロペンテノロン、α-アミル桂皮アルデヒド、酪酸、ヘキサン酸、酢酸イソアミル、酢酸ベンジル、酢酸リナリル、プロピオン酸エチル、酪酸エチル、酪酸イソアミル、酪酸ベンジル、イソ吉草酸イソアミル、ヘキサン酸エチル、ヘプタン酸エチル、乳酸エチル、ヘキサン酸アリル、γ-ノナラクトン、エチルマルトール、シクロヘキシルプロピオン酸アリル、マルトール、γ-ウンデカラクトン、ラズベリーケトン、プロピオン酸ベンジル、酪酸ブチル、イソ吉草酸エチル、ギ酸エチル、安息香酸ベンジル、メチルピラジン、2,3-ジメチルピラジン、トリメチルピラジン、2-アセチルピラジン、4-メチル-5-(β-ヒドロキシエチル)チアゾール、2-アセチルチアゾール、2,3,5,6-テトラメチルピラジン、ヘキサデカナール、エチルバニリン、ヒドロキシルシトロネラール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み；
安定剤が、レシチン、ポロキサマー、サポニン、タンニン、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、プロパンジオール脂肪酸エステル、コレステロール、コレステロールエステル、ポリエチレングリコール、セルロースもしくはその誘導体、デキストリン、アラビヤゴム、トラガカントゴム、ペクチンセルロースチーズ、ゼラチン、アルギン酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み；かつ

抗酸化剤が、tert-ブチルヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、tert-ブチルヒドロキノン、没食子酸プロピル、パルミチン酸アスコルビル、チオジプロピオン酸ジラウリル、4-ヘキシルレゾルシノール、トコフェロール、L-アスコルビン酸、D-エリソルビン酸ナトリウム、茶ポリフェノール、ローズマリー抽出物、ショウガ抽出物、糖アルコール、アミノ酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む、請求項31記載の液体製剤組成物。

【請求項３３】

界面活性剤の含有量が約0.1 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、

溶媒の含有量が約58.0 wt%～約99.878 wt%の範囲であり、

静菌剤の含有量が約0.001 wt%～約2.0 wt%の範囲であり、

香味剤の含有量が約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、

安定剤の含有量が約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、かつ

抗酸化剤の含有量が約0.001 wt%～5.0 wt%の範囲である、請求項32記載の液体製剤組成物。

【請求項３４】

医薬有効成分；

溶媒；および

溶媒中に分散された液体粒子であって、界面活性剤を含む液体粒子

を含む、液体製剤組成物であって、

ここで、

液体製剤組成物が乳濁液であり；

液体粒子の体積平均粒径が約100 μm未満であり；

医薬有効成分が、鼻炎、副鼻腔炎、下気道炎、中耳炎、外耳炎、口内乾燥症、眼球乾燥症、鼻粘膜乾燥症、またはそれらの組み合わせを治療するための薬剤のうちの1つより選択され；かつ

液体製剤組成物が、約60 mN/m未満の表面張力および約15 mVより大きいゼータ電位の絶対値を特徴とする、液体製剤組成物。

【請求項３５】

溶媒が、水、エタノール、グリセロール、医療用シリコーン油および食用植物油、またはそれらの組み合わせのうちの1つである、請求項34記載の液体製剤組成物。

【請求項３６】

前記液体製剤組成物のゼータ電位の絶対値が約20 mVより大きい、請求項34または35記載の液体製剤組成物。

【請求項３７】

前記液体製剤組成物のゼータ電位の絶対値が約40 mVより大きい、請求項36記載の液体製剤組成物。

【請求項３８】

液体粒子の体積平均粒径が約500 nm～約100 μmである、請求項34～37のいずれか一項記載の液体製剤組成物。

【請求項３９】

液体粒子の体積平均粒径が約50 nm～約500 nmである、請求項34～37のいずれか一項記載の液体製剤組成物。

【請求項４０】

前記液体製剤組成物のpH値が約5.0～約7.4である、請求項34～39のいずれか一項記載の液体製剤組成物。

【請求項４１】

前記液体製剤組成物のpH値が約6.0～約7.4である、請求項40記載の液体製剤組成物。

【請求項４２】

前記液体製剤組成物の表面張力が約40 mN/m未満である、請求項34～41のいずれか一項記載の液体製剤組成物。

【請求項４３】
前記液体製剤組成物の表面張力が約30 mN/m未満である、請求項42記載の液体製剤組成物。
【請求項４４】
界面活性剤が、天然界面活性剤もしくは合成界面活性剤、またはそれらの組み合わせである、請求項34～43のいずれか一項記載の液体製剤組成物。
【請求項４５】
界面活性剤が、天然リン脂質、ステロール、肺サーファクタント、ステアリン酸、オレイン酸、ラウリン酸、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、ソルビタン脂肪酸、ポリソルベート、ポリオキシエチレンステアレート、ポリオキシエチレン-脂肪アルコールエーテル、ポロキサマー、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、コレステリルエステル、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリエチレングリコール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む、請求項44記載の液体製剤組成物。
【請求項４６】
界面活性剤が、レシチン、ステロール、肺サーファクタント、ポロキサマー、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、コレステリルエステル、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリエチレングリコール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む、請求項44記載の液体製剤組成物。
【請求項４７】
医薬有効成分が、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、モメタゾン、デキサメタゾン、フルオシノロンアセトニド、ブデソニド、フルチカゾン、塩酸エフェドリン、塩酸キシロメタゾリン、塩酸レボカバスチン、塩酸アゼラスチン、ソウジシ、タンポポ、オウゴン、ニガウリ、マオウ、シンイ、サイシン、ビャクシ、セキショウブ、カテキュー、ロンジン茶、オウバク、オフロキサシン、レボフロキサシン、ノルフロキサシン、ロメフロキサシン、トスフロキサシン、スパルフロキサシン、ロキシスロマイシン、クロロミセチン、ペニシリン、クリンダマイシン、ニトロフラゾン、アモキシリン、アンピシリン、クラブラン酸カリウム、セファクロル、セフィキシム、セフジニル、セフラジン、セファレキシン、セフポドキシム、セフロキシムアキセチル、セフプロジル、アジスロマイシン、ミノサイクリン、アセチルミデカマイシン、アセチルスピラマイシン、メトロニダゾール、ジャコウ、無水硫酸アルミニウムカリウム、カラミン、ボルネオール、コチニール、ソクハクヨウ、エキナセア根、バプティシア・ティンクトリア根、D-パンテノール、グリセリン、ヒアルロン酸、ブタンジオール、ポリエチレングリコール、プロパンジオール、ヘキサンジオール、キシリトール、ソルビトール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む、請求項34～46のいずれか一項記載の液体製剤組成物。
【請求項４８】
界面活性剤の含有量が約0.1 wt%～約25.0 wt%の範囲であり；
溶媒の含有量が約70.0 wt%～約99.899 wt%の範囲であり；かつ
医薬有効成分の含有量が約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である、請求項34～47のいずれか一項記載の液体製剤組成物。
【請求項４９】
静菌剤、香味剤、安定剤、抗酸化剤、またはそれらの組み合わせのうちの1つをさらに含む、請求項34～48のいずれか一項記載の液体製剤組成物。
【請求項５０】
静菌剤が、パラベンもしくはその塩、安息香酸もしくはその塩、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、フェニル酢酸、フェノキシエタノール、ラウリン酸モノグリセリド、クロロブタノール、ソルビン酸もしくはその塩、プロピオン酸カルシウム、プロピオン酸ナトリウム、デヒドロ酢酸もしくはその塩、二酢酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム

、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、酢酸クロルヘキシジン、プロパンジオール、二酸化炭素、ナイシン、ナタマイシン、モモルジシン、チメロサール、硝酸第二水銀、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み；

香味剤が、メントール、ボルネオール、レモン油、パチョリ油、桂皮油、ナツメチンキ、バニリン、ハッカ油、ローズ油、ユーカリ油、スペアミント油、オイゲノール、シトラール、ジャスミン抽出物、キク抽出物、モクセイ抽出物、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、テルピネオール、メチルシクロペンテノロン、α-アミル桂皮アルデヒド、酪酸、ヘキサン酸、酢酸イソアミル、酢酸ベンジル、酢酸リナリル、プロピオン酸エチル、酪酸エチル、酪酸イソアミル、酪酸ベンジル、イソ吉草酸イソアミル、ヘキサン酸エチル、ヘプタン酸エチル、乳酸エチル、ヘキサン酸アリル、γ-ノナラクトン、エチルマルトール、シクロヘキシルプロピオン酸アリル、マルトール、γ-ウンデカラクトン、ラズベリーケトン、プロピオン酸ベンジル、酪酸ブチル、イソ吉草酸エチル、ギ酸エチル、安息香酸ベンジル、メチルピラジン、2,3-ジメチルピラジン、トリメチルピラジン、2-アセチルピラジン、4-メチル-5-(β-ヒドロキシエチル)チアゾール、2-アセチルチアゾール、2,3,5,6-テトラメチルピラジン、ヘキサデカナール、エチルバニリン、ヒドロキシルシトロネラール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み；

安定剤が、レシチン、ポロキサマー、サポニン、タンニン、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、プロパンジオール脂肪酸エステル、コレステロール、コレステロールエステル、ポリエチレングリコール、セルロースもしくはその誘導体、デキストリン、アラビヤゴム、トラガカントゴム、ペクチンセルロースチーズ、ゼラチン、アルギン酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み；かつ

抗酸化剤が、tert-ブチルヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、tert-ブチルヒドロキノン、没食子酸プロピル、パルミチン酸アスコルビル、チオジプロピオン酸ジラウリル、4-ヘキシルレゾルシノール、トコフェロール、L-アスコルビン酸、D-エリソルビン酸ナトリウム、茶ポリフェノール、ローズマリー抽出物、ショウガ抽出物、糖アルコール、アミノ酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む、請求項49記載の液体製剤組成物。

【請求項５１】

界面活性剤の含有量が約0.1 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、

溶媒の含有量が約53.0 wt%～約99.877 wt%の範囲であり、

静菌剤の含有量が約0.001 wt%～約2.0 wt%の範囲であり、

香味剤の含有量が約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、

安定剤の含有量が約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、

抗酸化剤の含有量が約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、かつ

医薬有効成分の含有量が約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である、請求項50記載の液体製剤組成物。

【請求項５２】

液体を保持するための、出口を含む格納容器；および

前記格納容器中に保持された液体製剤組成物

を含む、薬物送達デバイスであって、

ここで、

前記液体製剤組成物が、乳濁液または溶液であり、かつ、溶媒と、その中に溶解された界面活性剤とを含み；

前記液体製剤組成物が、約60 mN/m未満の表面張力および約5.0～約7.4のpH値を特徴とする、薬物送達デバイス。

【請求項５３】

格納容器が、出口からの液体製剤組成物の制御スプレーイングを可能にするスプレー器として機能するように構成されている、請求項52記載の薬物送達デバイス。

【請求項５４】

格納容器が、出口からの液体製剤組成物の制御滴下を可能にする滴下デバイスとして機

能するように構成されている、請求項52記載の薬物送達デバイス。
【請求項５５】
前記液体製剤組成物のpH値が約6.0～約7.4である、請求項52～54記載の薬物送達デバイス。
【請求項５６】
前記液体製剤組成物の表面張力が約40 mN/m未満である、請求項52～55のいずれか一項記載の薬物送達デバイス。
【請求項５７】
前記液体製剤組成物の表面張力が約30 mN/m未満である、請求項56記載の薬物送達デバイス。
【請求項５８】
前記液体製剤組成物の表面張力が約27 mN/m未満である、請求項57記載の薬物送達デバイス。
【請求項５９】
界面活性剤が、天然界面活性剤もしくは合成界面活性剤、またはそれらの組み合わせである、請求項52～58のいずれか一項記載の薬物送達デバイス。
【請求項６０】
界面活性剤が、天然リン脂質、ステロール、肺サーファクタント、ステアリン酸、オレイン酸、ラウリン酸、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、ソルビタン脂肪酸、ポリソルベート、ポリオキシエチレンステアレート、ポリオキシエチレン-脂肪アルコールエーテル、ポロキサマー、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、コレステリルエステル、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリエチレングリコール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む、請求項59記載の薬物送達デバイス。
【請求項６１】
界面活性剤が、レシチン、ステロール、肺サーファクタント、ポロキサマー、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、コレステリルエステル、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリエチレングリコール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む、請求項59記載の薬物送達デバイス。
【請求項６２】
溶媒が、水、エタノール、グリセロール、医療用シリコーン油および食用植物油、またはそれらの組み合わせのうちの1つである、請求項52～61のいずれか一項記載の薬物送達デバイス。
【請求項６３】
液体製剤組成物中において、界面活性剤の含有量が約0.0001 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、かつ溶媒の含有量が約75.0 wt%～約99.9999 wt%の範囲である、請求項62記載の薬物送達デバイス。
【請求項６４】
液体製剤組成物が医薬有効成分をさらに含み、ここで、医薬有効成分が、鼻炎、副鼻腔炎、下気道炎、中耳炎、外耳炎、口内乾燥症、眼球乾燥症、鼻粘膜乾燥症、またはそれらの組み合わせを治療するための薬剤のうちの1つより選択される、請求項52～63のいずれか一項記載の薬物送達デバイス。
【請求項６５】
医薬有効成分が、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、モメタゾン、デキサメタゾン、フルオシノロンアセトニド、ブデソニド、フルチカゾン、塩酸エフェドリン、塩酸キシロメタゾリン、塩酸レボカバスチン、塩酸アゼラスチン、ソウジシ、タンポポ、オウゴン、ニガウリ、マオウ、シンイ、サイシン、ビャクシ、セキショウブ、カテキュー、ロンジン茶、オウバク、オフロキサシン、レボフロキサシン、ノルフロキサシン、ロメフロキサシン、トスフロキサシン、スパルフロキサシン

、ロキシスロマイシン、クロロミセチン、ペニシリン、クリンダマイシン、ニトロフラゾン、アモキシリン、アンピシリン、クラブラン酸カリウム、セファクロル、セフィキシム、セフジニル、セフラジン、セファレキシン、セフポドキシム、セフロキシムアキセチル、セフプロジル、アジスロマイシン、ミノサイクリン、アセチルミデカマイシン、アセチルスピラマイシン、メトロニダゾール、ジャコウ、無水硫酸アルミニウムカリウム、カラミン、ボルネオール、コチニール、ソクハクヨウ、エキナセア根、バプティシア・ティンクトリア根、D-パンテノール、グリセリン、ヒアルロン酸、ブタンジオール、ポリエチレングリコール、プロパンジオール、ヘキサンジオール、キシリトール、ソルビトール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む、請求項64記載の薬物送達デバイス。

【請求項６６】

液体製剤組成物中において、界面活性剤の含有量が約0.0001 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、溶媒の含有量が約70.0 wt%～約99.9989 wt%の範囲であり、かつ医薬有効成分の含有量が約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である、請求項65記載の薬物送達デバイス。

【請求項６７】

液体製剤組成物が、静菌剤、香味剤、安定剤、抗酸化剤、またはそれらの組み合わせのうちの1つをさらに含む、請求項52～66のいずれか一項記載の薬物送達デバイス。

【請求項６８】

静菌剤が、パラベンもしくはその塩、安息香酸もしくはその塩、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、フェニル酢酸、フェノキシエタノール、ラウリン酸モノグリセリド、クロロブタノール、ソルビン酸もしくはその塩、プロピオン酸カルシウム、プロピオン酸ナトリウム、デヒドロ酢酸もしくはその塩、二酢酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、酢酸クロルヘキシジン、プロパンジオール、二酸化炭素、ナイシン、ナタマイシン、モモルジシン、チメロサール、硝酸第二水銀、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み；

香味剤が、メントール、ボルネオール、レモン油、パチョリ油、桂皮油、ナツメチンキ、バニリン、ハッカ油、ローズ油、ユーカリ油、スペアミント油、オイゲノール、シトラール、ジャスミン抽出物、キク抽出物、モクセイ抽出物、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、テルピネオール、メチルシクロペンテノロン、α-アミル桂皮アルデヒド、酪酸、ヘキサン酸、酢酸イソアミル、酢酸ベンジル、酢酸リナリル、プロピオン酸エチル、酪酸エチル、酪酸イソアミル、酪酸ベンジル、イソ吉草酸イソアミル、ヘキサン酸エチル、ヘプタン酸エチル、乳酸エチル、ヘキサン酸アリル、γ-ノナラクトン、エチルマルトール、シクロヘキシルプロピオン酸アリル、マルトール、γ-ウンデカラクトン、ラズベリーケトン、プロピオン酸ベンジル、酪酸ブチル、イソ吉草酸エチル、ギ酸エチル、安息香酸ベンジル、メチルピラジン、2,3-ジメチルピラジン、トリメチルピラジン、2-アセチルピラジン、4-メチル-5-(β-ヒドロキシエチル)チアゾール、2-アセチルチアゾール、2,3,5,6-テトラメチルピラジン、ヘキサデカナール、エチルバニリン、ヒドロキシルシトロネラール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み；

安定剤が、レシチン、ポロキサマー、サポニン、タンニン、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、プロパンジオール脂肪酸エステル、コレステロール、コレステロールエステル、ポリエチレングリコール、セルロースもしくはその誘導体、デキストリン、アラビヤゴム、トラガカントゴム、ペクチンセルロースチーズ、ゼラチン、アルギン酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み；かつ

抗酸化剤が、tert-ブチルヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、tert-ブチルヒドロキノン、没食子酸プロピル、パルミチン酸アスコルビル、チオジプロピオン酸ジラウリル、4-ヘキシルレゾルシノール、トコフェロール、L-アスコルビン酸、D-エリソルビン酸ナトリウム、茶ポリフェノール、ローズマリー抽出物、ショウガ抽出物、糖アルコール、アミノ酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む、請求項67記載の薬物送達デバイス。

【請求項６９】

液体製剤組成物中において、

界面活性剤の含有量が約0.0001 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、
溶媒の含有量が約63.0 wt%～約99.9879 wt%の範囲であり、
静菌剤の含有量が約0.001 wt%～約2.0 wt%の範囲であり、
香味剤の含有量が約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、
抗酸化剤の含有量が約0.001 wt%～5.0 wt%の範囲である、請求項67記載の薬物送達デバイス。

【請求項７０】
液体製剤組成物中において、医薬有効成分の含有量が約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である、請求項69記載の薬物送達デバイス。

【請求項７１】
液体を保持するための、出口を含む格納容器；および
前記格納容器中に保持された液体製剤組成物
を含む、薬物送達デバイスであって、
ここで、
前記液体製剤組成物が、乳濁液または溶液であり、かつ、溶媒と、その中に分散された界面活性剤を含む液体粒子とを含み；
前記液体粒子の体積平均粒径が約100 μm未満であり；かつ
前記液体製剤組成物が、約60 mN/m未満の表面張力および約15 mVより大きいゼータ電位の絶対値を特徴とする、薬物送達デバイス。

【請求項７２】
格納容器が、出口からの液体製剤組成物の制御スプレーイングを可能にするスプレー器として機能するように構成されている、請求項71記載の薬物送達デバイス。

【請求項７３】
格納容器が、出口からの液体製剤組成物の制御滴下を可能にする滴下デバイスとして機能するように構成されている、請求項71記載の薬物送達デバイス。

【請求項７４】
前記液体製剤組成物のゼータ電位の絶対値が約20 mVより大きい、請求項71記載の薬物送達デバイス。

【請求項７５】
前記液体製剤組成物のゼータ電位の絶対値が約40 mVより大きい、請求項74記載の薬物送達デバイス。

【請求項７６】
液体粒子の体積平均粒径が約500 nm～約100 μmである、請求項71記載の薬物送達デバイス。

【請求項７７】
液体粒子の体積平均粒径が約50 nm～約500 nmである、請求項71記載の薬物送達デバイス。

【請求項７８】
前記液体製剤組成物のpH値が約5.0～約7.4である、請求項71～77のいずれか一項記載の薬物送達デバイス。

【請求項７９】
前記液体製剤組成物のpH値が約6.0～約7.4である、請求項78記載の薬物送達デバイス。

【請求項８０】
前記液体製剤組成物の表面張力が約40 mN/m未満である、請求項71～79のいずれか一項記載の薬物送達デバイス。

【請求項８１】
前記液体製剤組成物の表面張力が約30 mN/m未満である、請求項80記載の薬物送達デバイス。

【請求項８２】
前記液体製剤組成物の表面張力が約27 mN/m未満である、請求項81記載の薬物送達デバ

イス。
【請求項８３】
界面活性剤が、天然界面活性剤もしくは合成界面活性剤、またはそれらの組み合わせである、請求項71～82のいずれか一項記載の薬物送達デバイス。
【請求項８４】
界面活性剤が、天然リン脂質、ステロール、肺サーファクタント、ステアリン酸、オレイン酸、ラウリン酸、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、ソルビタン脂肪酸、ポリソルベート、ポリオキシエチレンステアレート、ポリオキシエチレン-脂肪アルコールエーテル、ポロキサマー、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、コレステリルエステル、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリエチレングリコール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む、請求項83記載の薬物送達デバイス。
【請求項８５】
界面活性剤が、レシチン、ステロール、肺サーファクタント、ポロキサマー、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、コレステリルエステル、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリエチレングリコール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む、請求項83記載の薬物送達デバイス。
【請求項８６】
溶媒が、水、エタノール、グリセロール、医療用シリコーン油および食用植物油、またはそれらの組み合わせのうちの1つである、請求項71～85のいずれか一項記載の薬物送達デバイス。
【請求項８７】
液体製剤組成物中において、界面活性剤の含有量が約0.1 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、かつ溶媒の含有量が約75.0 wt%～約99.9 wt%の範囲である、請求項86記載の薬物送達デバイス。
【請求項８８】
液体製剤組成物が医薬有効成分をさらに含み、ここで、医薬有効成分が、鼻炎、副鼻腔炎、下気道炎、中耳炎、外耳炎、口内乾燥症、眼球乾燥症、鼻粘膜乾燥症、またはそれらの組み合わせを治療するための薬剤のうちの1つより選択される、請求項71～87のいずれか一項記載の薬物送達デバイス。
【請求項８９】
医薬有効成分が、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、モメタゾン、デキサメタゾン、フルオシノロンアセトニド、ブデソニド、フルチカゾン、塩酸エフェドリン、塩酸キシロメタゾリン、塩酸レボカバスチン、塩酸アゼラスチン、ソウジシ、タンポポ、オウゴン、ニガウリ、マオウ、シンイ、サイシン、ビャクシ、セキショウブ、カテキュー、ロンジン茶、オウバク、オフロキサシン、レボフロキサシン、ノルフロキサシン、ロメフロキサシン、トスフロキサシン、スパルフロキサシン、ロキシスロマイシン、クロロミセチン、ペニシリン、クリンダマイシン、ニトロフラゾン、アモキシリン、アンピシリン、クラブラン酸カリウム、セファクロル、セフィキシム、セフジニル、セフラジン、セファレキシン、セフポドキシム、セフロキシムアキセチル、セフプロジル、アジスロマイシン、ミノサイクリン、アセチルミデカマイシン、アセチルスピラマイシン、メトロニダゾール、ジャコウ、無水硫酸アルミニウムカリウム、カラミン、ボルネオール、コチニール、ソクハクヨウ、エキナセア根、バプティシア・ティンクトリア根、D-パンテノール、グリセリン、ヒアルロン酸、ブタンジオール、ポリエチレングリコール、プロパンジオール、ヘキサンジオール、キシリトール、ソルビトール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む、請求項88記載の薬物送達デバイス。
【請求項９０】
液体製剤組成物中において、界面活性剤の含有量が約0.1 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、溶媒の含有量が約70.0 wt%～約99.899 wt%の範囲であり、かつ医薬有効成分の含有量

が約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である、請求項89記載の薬物送達デバイス。
【請求項９１】
液体製剤組成物が、静菌剤、香味剤、安定剤、抗酸化剤、またはそれらの組み合わせのうちの1つをさらに含む、請求項71～90のいずれか一項記載の薬物送達デバイス。
【請求項９２】
静菌剤が、パラベンもしくはその塩、安息香酸もしくはその塩、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、フェニル酢酸、フェノキシエタノール、ラウリン酸モノグリセリド、クロロブタノール、ソルビン酸もしくはその塩、プロピオン酸カルシウム、プロピオン酸ナトリウム、デヒドロ酢酸もしくはその塩、二酢酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、酢酸クロルヘキシジン、プロパンジオール、二酸化炭素、ナイシン、ナタマイシン、モモルジシン、チメロサール、硝酸第二水銀、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み；
香味剤が、メントール、ボルネオール、レモン油、パチョリ油、桂皮油、ナツメチンキ、バニリン、ハッカ油、ローズ油、ユーカリ油、スペアミント油、オイゲノール、シトラール、ジャスミン抽出物、キク抽出物、モクセイ抽出物、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、テルピネオール、メチルシクロペンテノロン、α-アミル桂皮アルデヒド、酪酸、ヘキサン酸、酢酸イソアミル、酢酸ベンジル、酢酸リナリル、プロピオン酸エチル、酪酸エチル、酪酸イソアミル、酪酸ベンジル、イソ吉草酸イソアミル、ヘキサン酸エチル、ヘプタン酸エチル、乳酸エチル、ヘキサン酸アリル、γ-ノナラクトン、エチルマルトール、シクロヘキシルプロピオン酸アリル、マルトール、γ-ウンデカラクトン、ラズベリーケトン、プロピオン酸ベンジル、酪酸ブチル、イソ吉草酸エチル、ギ酸エチル、安息香酸ベンジル、メチルピラジン、2,3-ジメチルピラジン、トリメチルピラジン、2-アセチルピラジン、4-メチル-5-(β-ヒドロキシエチル)チアゾール、2-アセチルチアゾール、2,3,5,6-テトラメチルピラジン、ヘキサデカナール、エチルバニリン、ヒドロキシルシトロネラール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み；
安定剤が、レシチン、ポロキサマー、サポニン、タンニン、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、プロパンジオール脂肪酸エステル、コレステロール、コレステロールエステル、ポリエチレングリコール、セルロースもしくはその誘導体、デキストリン、アラビヤゴム、トラガカントゴム、ペクチンセルロースチーズ、ゼラチン、アルギン酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み；かつ
抗酸化剤が、tert-ブチルヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、tert-ブチルヒドロキノン、没食子酸プロピル、パルミチン酸アスコルビル、チオジプロピオン酸ジラウリル、4-ヘキシルレゾルシノール、トコフェロール、L-アスコルビン酸、D-エリソルビン酸ナトリウム、茶ポリフェノール、ローズマリー抽出物、ショウガ抽出物、糖アルコール、アミノ酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む、請求項91記載の薬物送達デバイス。
【請求項９３】
液体製剤組成物中において、
界面活性剤の含有量が約0.1 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、
溶媒の含有量が約58.0 wt%～約99.878 wt%の範囲であり、
静菌剤の含有量が約0.001 wt%～約2.0 wt%の範囲であり、
香味剤の含有量が約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、
安定剤の含有量が約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、かつ
抗酸化剤の含有量が約0.001 wt%～5.0 wt%の範囲である、請求項91記載の薬物送達デバイス。
【請求項９４】
液体製剤組成物中において、医薬有効成分の含有量が約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である、請求項93記載の薬物送達デバイス。
【請求項９５】
液体製剤組成物を調製するための方法であって：

(S1)界面活性剤を溶媒中に溶解または分散し、溶液または安定した懸濁液を形成する工程；および
(S2)溶液を調節し、
約60 mN/m未満の表面張力、および
約5.0～約7.4のpH値
を特徴とする液体製剤組成物を形成する工程
を含む、方法。

【請求項９６】
界面活性剤が、天然リン脂質、ステロール、肺サーファクタント、ステアリン酸、オレイン酸、ラウリン酸、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、ソルビタン脂肪酸、ポリソルベート、ポリオキシエチレンステアレート、ポリオキシエチレン-脂肪アルコールエーテル、ポロキサマー、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、コレステリルエステル、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリエチレングリコール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む、請求項95記載の方法。

【請求項９７】
界面活性剤が、レシチン、ステロール、肺サーファクタント、ポロキサマー、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、コレステリルエステル、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリエチレングリコール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み；かつその溶媒が、水、エタノール、グリセロール、医療用シリコーン油、食用植物油、またはそれらの組み合わせのうちの1つである、請求項95記載の方法。

【請求項９８】
液体製剤組成物中において、
界面活性剤の含有量が約0.0001 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、かつ
溶媒の含有量が約75.0 wt%～約99.9999 wt%の範囲である、請求項95～97のいずれか一項記載の方法。

【請求項９９】
工程S2において、医薬有効成分を界面活性剤および溶媒と均一に混合し、ここで、医薬有効成分が、鼻炎、副鼻腔炎、下気道炎、中耳炎、外耳炎、口内乾燥症、眼球乾燥症、鼻粘膜乾燥症、またはそれらの組み合わせを治療するための薬剤のうちの1つを含む、請求項96～98のいずれか一項記載の方法。

【請求項１００】
医薬有効成分が、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、モメタゾン、デキサメタゾン、フルオシノロンアセトニド、ブデソニド、フルチカゾン、塩酸エフェドリン、塩酸キシロメタゾリン、塩酸レボカバスチン、塩酸アゼラスチン、ソウジシ、タンポポ、オウゴン、ニガウリ、マオウ、シンイ、サイシン、ビャクシ、セキショウブ、カテキュー、ロンジン茶、コルテックス・フェロデンドロニ（cortex phellodendroni）、オフロキサシン、レボフロキサシン、ノルフロキサシン、ロメフロキサシン、トスフロキサシン、スパルフロキサシン、ロキシスロマイシン、クロロミセチン、ペニシリン、クリンダマイシン、ニトロフラゾン、アモキシリン、アンピシリン、クラブラン酸カリウム、セファクロル、セフィキシム、セフジニル、セフラジン、セファレキシン、セフポドキシム、セフロキシムアキセチル、セフプロジル、アジスロマイシン、ミノサイクリン、アセチルミデカマイシン、アセチルスピラマイシン、メトロニダゾール、ジャコウ、無水硫酸アルミニウムカリウム、カラミン、ボルネオール、コチニール、ソクハクヨウ、エキナセア根、バプティシア・ティンクトリア根、D-パンテノール、グリセリン、ヒアルロン酸、ブタンジオール、ポリエチレングリコール、プロパンジオール、ヘキサンジオール、キシリトール、ソルビトール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む、請求項99記載の方法。

【請求項１０１】

液体製剤組成物中において、
界面活性剤の含有量が約0.0001 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、
溶媒の含有量が約70.0 wt%～約99.9989 wt%の範囲であり、かつ
医薬有効成分の含有量が約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である、請求項99～100のいずれか一項記載の方法。

【請求項１０２】
静菌剤、香味剤、安定剤、抗酸化剤、またはそれらの組み合わせのうちの1つを溶媒中に溶解または分散する工程
をさらに含む、請求項95～101のいずれか一項記載の方法。

【請求項１０３】
液体製剤組成物中において、
界面活性剤の含有量が約0.0001 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、
溶媒の含有量が約63.0 wt%～約99.9879 wt%の範囲であり、
静菌剤の含有量が約0.001 wt%～約2.0 wt%の範囲であり、
香味剤の含有量が約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、かつ
抗酸化剤の含有量が約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である、請求項102記載の方法。

【請求項１０４】
液体製剤組成物中において、
医薬成分の含有量が約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である、請求項103記載の方法。

【請求項１０５】
静菌剤が、パラベンもしくはその塩、安息香酸もしくはその塩、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、フェニル酢酸、フェノキシエタノール、ラウリン酸モノグリセリド、クロロブタノール、ソルビン酸もしくはその塩、プロピオン酸カルシウム、プロピオン酸ナトリウム、デヒドロ酢酸もしくはその塩、二酢酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、酢酸クロルヘキシジン、プロパンジオール、二酸化炭素、ナイシン、ナタマイシン、モモルジシン、チメロサール、硝酸第二水銀、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み；
香味剤が、メントール、ボルネオール、レモン油、パチョリ油、桂皮油、ナツメチンキ、バニリン、ハッカ油、ローズ油、ユーカリ油、スペアミント油、オイゲノール、シトラール、ジャスミン抽出物、キク抽出物、モクセイ抽出物、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、テルピネオール、メチルシクロペンテノロン、α-アミル桂皮アルデヒド、酪酸、ヘキサン酸、酢酸イソアミル、酢酸ベンジル、酢酸リナリル、プロピオン酸エチル、酪酸エチル、酪酸イソアミル、酪酸ベンジル、イソ吉草酸イソアミル、ヘキサン酸エチル、ヘプタン酸エチル、乳酸エチル、ヘキサン酸アリル、γ-ノナラクトン、エチルマルトール、シクロヘキシルプロピオン酸アリル、マルトール、γ-ウンデカラクトン、ラズベリーケトン、プロピオン酸ベンジル、酪酸ブチル、イソ吉草酸エチル、ギ酸エチル、安息香酸ベンジル、メチルピラジン、2,3-ジメチルピラジン、トリメチルピラジン、2-アセチルピラジン、4-メチル-5-(β-ヒドロキシエチル)チアゾール、2-アセチルチアゾール、2,3,5,6-テトラメチルピラジン、ヘキサデカナール、エチルバニリン、ヒドロキシルシトロネラール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み；
安定剤が、レシチン、ポロキサマー、サポニン、タンニン、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、プロパンジオール脂肪酸エステル、コレステロール、コレステロールエステル、ポリエチレングリコール、セルロースもしくはその誘導体、デキストリン、アラビヤゴム、トラガカントゴム、ペクチンセルロースチーズ、ゼラチン、アルギン酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み；かつ
抗酸化剤が、tert-ブチルヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、tert-ブチルヒドロキノン、没食子酸プロピル、パルミチン酸アスコルビル、チオジプロピオン酸ジラウリル、4-ヘキシルレゾルシノール、トコフェロール(ビタミンE)、L-アスコルビン酸、D-エリソルビン酸ナトリウム、茶ポリフェノール、ローズマリー抽出物、ショウガ抽出物、糖アルコール、アミノ酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む、請求

項102記載の方法。
【請求項１０６】
液体製剤組成物を調製するための方法であって：
(S1)約40 KHz～約60 KHzの超音波を用いて約1分間～約3分間、界面活性剤を溶媒中に溶解または分散する工程；
(S2)3000 rpmを超える回転速度を特徴とする撹拌条件下で医薬有効成分、界面活性剤および溶媒を均一に混合し、約60 mN/m未満の表面張力および約15 mVより大きいゼータ電位の絶対値を特徴とする液体製剤組成物を形成する工程
を含む、方法。
【請求項１０７】
工程S2の後、
液体製剤組成物を超音波粉砕するかまたは高圧ホモジナイズし、約50 nm～約500 nmの範囲内の体積平均粒径を有する液体粒子を形成する工程
をさらに含む、請求項106記載の方法。
【請求項１０８】
液体製剤組成物中において、界面活性剤の含有量が約0.1 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、かつ溶媒の含有量が約75.0 wt%～約99.9 wt%の範囲である、請求項106～107のいずれか一項記載の方法。
【請求項１０９】
静菌剤、香味剤、安定剤、抗酸化剤、またはそれらの組み合わせのうちの1つを溶媒中に溶解または分散する工程
をさらに含み、
ここで、液体製剤組成物中において、
界面活性剤の含有量が約0.1 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、
溶媒の含有量が約58.0 wt%～約99.878 wt%の範囲であり、
静菌剤の含有量が約0.001 wt%～約2.0 wt%の範囲であり、
香味剤の含有量が約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、
安定剤の含有量が約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、かつ
抗酸化剤の含有量が約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である、請求項106～108のいずれか一項記載の方法。
【請求項１１０】
静菌剤が、パラベンもしくはその塩、安息香酸もしくはその塩、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、フェニル酢酸、フェノキシエタノール、ラウリン酸モノグリセリド、クロロブタノール、ソルビン酸もしくはその塩、プロピオン酸カルシウム、プロピオン酸ナトリウム、デヒドロ酢酸もしくはその塩、二酢酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、酢酸クロルヘキシジン、プロパンジオール、二酸化炭素、ナイシン、ナタマイシン、モモルジシン、チメロサール、硝酸第二水銀、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み；
香味剤が、メントール、ボルネオール、レモン油、パチョリ油、桂皮油、ナツメチンキ、バニリン、ハッカ油、ローズ油、ユーカリ油、スペアミント油、オイゲノール、シトラール、ジャスミン抽出物、キク抽出物、モクセイ抽出物、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、テルピネオール、メチルシクロペンテノロン、α-アミル桂皮アルデヒド、酪酸、ヘキサン酸、酢酸イソアミル、酢酸ベンジル、酢酸リナリル、プロピオン酸エチル、酪酸エチル、酪酸イソアミル、酪酸ベンジル、イソ吉草酸イソアミル、ヘキサン酸エチル、ヘプタン酸エチル、乳酸エチル、ヘキサン酸アリル、γ-ノナラクトン、エチルマルトール、シクロヘキシルプロピオン酸アリル、マルトール、γ-ウンデカラクトン、ラズベリーケトン、プロピオン酸ベンジル、酪酸ブチル、イソ吉草酸エチル、ギ酸エチル、安息香酸ベンジル、メチルピラジン、2,3-ジメチルピラジン、トリメチルピラジン、2-アセチルピラジン、4-メチル-5-(β-ヒドロキシエチル)チアゾール、2-アセチルチアゾール、2,3,5,6-テトラメチルピラジン、ヘキサデカナール、エチルバニリン、ヒドロキシルシト

ロネラール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み；
安定剤が、レシチン、ポロキサマー、サポニン、タンニン、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、プロパンジオール脂肪酸エステル、コレステロール、コレステロールエステル、ポリエチレングリコール、セルロースもしくはその誘導体、デキストリン、アラビヤゴム、トラガカントゴム、ペクチンセルロースチーズ、ゼラチン、アルギン酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み；かつ
抗酸化剤が、tert-ブチルヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、tert-ブチルヒドロキノン、没食子酸プロピル、パルミチン酸アスコルビル、チオジプロピオン酸ジラウリル、4-ヘキシルレゾルシノール、トコフェロール、L-アスコルビン酸、D-エリソルビン酸ナトリウム、茶ポリフェノール、ローズマリー抽出物、ショウガ抽出物、糖アルコール、アミノ酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む、請求項109記載の方法。
【請求項１１１】
界面活性剤が、天然リン脂質、ステロール、肺サーファクタント、ステアリン酸、オレイン酸、ラウリン酸、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、ソルビタン脂肪酸、ポリソルベート、ポリオキシエチレンステアレート、ポリオキシエチレン-脂肪アルコールエーテル、ポロキサマー、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、コレステリルエステル、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリエチレングリコール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む、請求項106～110のいずれか一項記載の液体製剤組成物。
【請求項１１２】
界面活性剤が、レシチン、ステロール、肺サーファクタント、ポロキサマー、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、コレステリルエステル、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリエチレングリコール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む、請求項106～110のいずれか一項記載の液体製剤組成物。
【請求項１１３】
請求項106～112のいずれか一項記載の液体製剤組成物から溶媒を除去することによって得られる固体製剤組成物。
【請求項１１４】
液体製剤組成物を調製するための方法であって：
(S1)約40 KHz～約60 KHzの超音波を用いて約1分間～約3分間、界面活性剤を溶媒中に溶解または分散する工程；
(S2)3000 rpmを超える回転速度を特徴とする撹拌条件下で医薬有効成分、界面活性剤および溶媒を均一に混合し、乳濁液の形態の液体製剤組成物を形成する工程、
を含み、
ここで、
液体製剤組成物が、溶媒と、その中に分散された界面活性剤を含む液体粒子とを含み；
液体粒子の体積平均粒径が約100 μm未満であり；
液体製剤組成物が、約60 mN/m未満の表面張力および約15 mVを超えるゼータ電位の絶対値を特徴とし；かつ
医薬有効成分が、鼻炎、副鼻腔炎、下気道炎、中耳炎、外耳炎、口内乾燥症、眼球乾燥症、鼻粘膜乾燥症、またはそれらの組み合わせを治療するための薬剤のうちの1つより選択される、方法。
【請求項１１５】
工程S2の後、
液体製剤組成物を超音波粉砕するかまたは高圧ホモジナイズし、約50～約500 nmの範囲内の体積平均粒径を有する液体粒子を形成する工程
をさらに含む、請求項114記載の方法。
【請求項１１６】

界面活性剤が約0.1 wt%～約25.0 wt%の範囲であり；
溶媒が約70.0 wt%～約99.899 wt%の範囲であり；かつ
医薬有効成分が約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である、請求項114～115のいずれか一項記載の方法。

【請求項１１７】
静菌剤、香味剤、安定剤、抗酸化剤、またはそれらの組み合わせのうちの1つを溶媒中に溶解または分散する工程
をさらに含み、
ここで、液体製剤組成物中において、
界面活性剤が約0.1 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、
溶媒が約53.0 wt%～約99.877 wt%の範囲であり、
静菌剤が約0.001 wt%～約2.0 wt%の範囲であり、
香味剤が約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、
安定剤の添加量が約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、
抗酸化剤が約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、かつ
医薬有効成分が約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である、請求項114～116のいずれか一項記載の方法。

【請求項１１８】
静菌剤が、パラベンもしくはその塩、安息香酸もしくはその塩、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、フェニル酢酸、フェノキシエタノール、ラウリン酸モノグリセリド、クロロブタノール、ソルビン酸もしくはその塩、プロピオン酸カルシウム、プロピオン酸ナトリウム、デヒドロ酢酸もしくはその塩、二酢酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、酢酸クロルヘキシジン、プロパンジオール、二酸化炭素、ナイシン、ナタマイシン、モモルジシン、チメロサール、硝酸第二水銀、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み；
香味剤が、メントール、ボルネオール、レモン油、パチョリ油、桂皮油、ナツメチンキ、バニリン、ハッカ油、ローズ油、ユーカリ油、スペアミント油、オイゲノール、シトラール、ジャスミン抽出物、キク抽出物、モクセイ抽出物、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、テルピネオール、メチルシクロペンテノロン、α-アミル桂皮アルデヒド、酪酸、ヘキサン酸、酢酸イソアミル、酢酸ベンジル、酢酸リナリル、プロピオン酸エチル、酪酸エチル、酪酸イソアミル、酪酸ベンジル、イソ吉草酸イソアミル、ヘキサン酸エチル、ヘプタン酸エチル、乳酸エチル、ヘキサン酸アリル、γ-ノナラクトン、エチルマルトール、シクロヘキシルプロピオン酸アリル、マルトール、γ-ウンデカラクトン、ラズベリーケトン、プロピオン酸ベンジル、酪酸ブチル、イソ吉草酸エチル、ギ酸エチル、安息香酸ベンジル、メチルピラジン、2,3-ジメチルピラジン、トリメチルピラジン、2-アセチルピラジン、4-メチル-5-(β-ヒドロキシエチル)チアゾール、2-アセチルチアゾール、2,3,5,6-テトラメチルピラジン、ヘキサデカナール、エチルバニリン、ヒドロキシルシトロネラール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み；
安定剤が、レシチン、ポロキサマー、サポニン、タンニン、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、プロパンジオール脂肪酸エステル、コレステロール、コレステロールエステル、ポリエチレングリコール、セルロースもしくはその誘導体、デキストリン、アラビヤゴム、トラガカントゴム、ペクチンセルロースチーズ、ゼラチン、アルギン酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み；かつ
抗酸化剤が、tert-ブチルヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、tert-ブチルヒドロキノン、没食子酸プロピル、パルミチン酸アスコルビル、チオジプロピオン酸ジラウリル、4-ヘキシルレゾルシノール、トコフェロール(ビタミンE)、L-アスコルビン酸、D-エリソルビン酸ナトリウム、茶ポリフェノール、ローズマリー抽出物、ショウガ抽出物、糖アルコール、アミノ酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む、請求項117記載の方法。

【請求項１１９】

界面活性剤が、天然リン脂質、ステロール、肺サーファクタント、ステアリン酸、オレイン酸、ラウリン酸、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、ソルビタン脂肪酸、ポリソルベート、ポリオキシエチレンステアレート、ポリオキシエチレン-脂肪アルコールエーテル、ポロキサマー、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、コレステリルエステル、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリエチレングリコール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み；

溶媒が、水、エタノール、グリセロール、医療用シリコーン油および食用植物油、またはそれらの組み合わせのうちの1つであり；かつ

医薬有効成分が、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、モメタゾン、デキサメタゾン、フルオシノロンアセトニド、ブデソニド、フルチカゾン、塩酸エフェドリン、塩酸キシロメタゾリン、塩酸レボカバスチン、塩酸アゼラスチン、ソウジシ、タンポポ、オウゴン、ニガウリ、マオウ、シンイ、サイシン、ビャクシ、セキショウブ、カテキュー、ロンジン茶、オウバク、オフロキサシン、レボフロキサシン、ノルフロキサシン、ロメフロキサシン、トスフロキサシン、スパルフロキサシン、ロキシスロマイシン、クロロミセチン、ペニシリン、クリンダマイシン、ニトロフラゾン、アモキシリン、アンピシリン、クラブラン酸カリウム、セファクロル、セフィキシム、セフジニル、セフラジン、セファレキシン、セフポドキシム、セフロキシムアキセチル、セフプロジル、アジスロマイシン、ミノサイクリン、アセチルミデカマイシン、アセチルスピラマイシン、メトロニダゾール、ジャコウ、無水硫酸アルミニウムカリウム、カラミン、ボルネオール、コチニール、ソクハクヨウ、エキナセア根、バプティシア・ティンクトリア根、D-パンテノール、グリセリン、ヒアルロン酸、ブタンジオール、ポリエチレングリコール、プロパンジオール、ヘキサンジオール、キシリトール、ソルビトール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む、請求項114～118のいずれか一項記載の方法。

【請求項１２０】

薬物送達デバイスを調製するための方法であって、

(S1)界面活性剤を溶媒中に溶解または分散し、溶液または安定した懸濁液を形成する工程；ならびに

(S2)溶液を調節し、液体製剤組成物を形成する工程であって、

液体製剤組成物が、溶液または安定した乳濁液であり、かつ、溶媒と、その中に溶解された界面活性剤とを含み；

液体製剤組成物が、約60 mN/m未満の表面張力および約5.0～約7.4のpH値を特徴とする、工程、ならびに

(S3)液体製剤組成物を格納容器中へ充填する工程

を含む、方法。

【請求項１２１】

格納容器が、出口からの液体製剤組成物の制御スプレーイングを可能にするスプレー器として機能するように構成されている、請求項120記載の方法。

【請求項１２２】

格納容器が、出口からの液体製剤組成物の制御滴下を可能にする滴下デバイスとして機能するように構成されている、請求項120記載の方法。

【請求項１２３】

界面活性剤が、天然リン脂質、ステロール、肺サーファクタント、ステアリン酸、オレイン酸、ラウリン酸、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、ソルビタン脂肪酸、ポリソルベート、ポリオキシエチレンステアレート、ポリオキシエチレン-脂肪アルコールエーテル、ポロキサマー、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、コレステリルエステル、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリエチレングリコール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む、請求項120～122のいずれか一項記載の方法。

【請求項１２４】
界面活性剤が、レシチン、ステロール、肺サーファクタント、ポロキサマー、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、コレステリルエステル、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリエチレングリコール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み；かつその溶媒が、水、エタノール、グリセロール、医療用シリコーン油、食用植物油、またはそれらの組み合わせのうちの1つである、請求項120～122のいずれか一項記載の方法。
【請求項１２５】
液体製剤組成物中において、
界面活性剤の含有量が約0.0001 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、かつ
溶媒の含有量が約75.0 wt%～約99.9999 wt%の範囲である、請求項120～124のいずれか一項記載の方法。
【請求項１２６】
静菌剤、香味剤、安定剤、抗酸化剤、またはそれらの組み合わせのうちの1つを溶媒中に分散する工程
をさらに含む、請求項120～125のいずれか一項記載の方法。
【請求項１２７】
液体製剤組成物中において、
界面活性剤の含有量が約0.0001 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、
溶媒の含有量が約63.0 wt%～約99.9879 wt%の範囲であり、
静菌剤の含有量が約0.001 wt%～約2.0 wt%の範囲であり、
香味剤の含有量が約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、
抗酸化剤の含有量が約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である、請求項126記載の方法。
【請求項１２８】
静菌剤が、パラベンもしくはその塩、安息香酸もしくはその塩、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、フェニル酢酸、フェノキシエタノール、ラウリン酸モノグリセリド、クロロブタノール、ソルビン酸もしくはその塩、プロピオン酸カルシウム、プロピオン酸ナトリウム、デヒドロ酢酸もしくはその塩、二酢酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、酢酸クロルヘキシジン、プロパンジオール、二酸化炭素、ナイシン、ナタマイシン、モモルジシン、チメロサール、硝酸第二水銀、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み；
香味剤が、メントール、ボルネオール、レモン油、パチョリ油、桂皮油、ナツメチンキ、バニリン、ハッカ油、ローズ油、ユーカリ油、スペアミント油、オイゲノール、シトラール、ジャスミン抽出物、キク抽出物、モクセイ抽出物、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、テルピネオール、メチルシクロペンテノロン、α-アミル桂皮アルデヒド、酪酸、ヘキサン酸、酢酸イソアミル、酢酸ベンジル、酢酸リナリル、プロピオン酸エチル、酪酸エチル、酪酸イソアミル、酪酸ベンジル、イソ吉草酸イソアミル、ヘキサン酸エチル、ヘプタン酸エチル、乳酸エチル、ヘキサン酸アリル、γ-ノナラクトン、エチルマルトール、シクロヘキシルプロピオン酸アリル、マルトール、γ-ウンデカラクトン、ラズベリーケトン、プロピオン酸ベンジル、酪酸ブチル、イソ吉草酸エチル、ギ酸エチル、安息香酸ベンジル、メチルピラジン、2,3-ジメチルピラジン、トリメチルピラジン、2-アセチルピラジン、4-メチル-5-(β-ヒドロキシエチル)チアゾール、2-アセチルチアゾール、2,3,5,6-テトラメチルピラジン、ヘキサデカナール、エチルバニリン、ヒドロキシルシトロネラール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み；
安定剤が、レシチン、ポロキサマー、サポニン、タンニン、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、プロパンジオール脂肪酸エステル、コレステロール、コレステロールエステル、ポリエチレングリコール、セルロースもしくはその誘導体、デキストリン、アラビヤゴム、トラガカントゴム、ペクチンセルロースチーズ、ゼラチン、アルギン酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み；かつ
抗酸化剤が、tert-ブチルヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、tert-

ブチルヒドロキノン、没食子酸プロピル、パルミチン酸アスコルビル、チオジプロピオン酸ジラウリル、4-ヘキシルレゾルシノール、トコフェロール(ビタミンE)、L-アスコルビン酸、D-エリソルビン酸ナトリウム、茶ポリフェノール、ローズマリー抽出物、ショウガ抽出物、糖アルコール、アミノ酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む、請求項126または127記載の方法。

【請求項１２９】

工程S2において、医薬有効成分を界面活性剤および溶媒と均一に混合し、ここで、医薬有効成分が、鼻炎、副鼻腔炎、下気道炎、中耳炎、外耳炎、口内乾燥症、眼球乾燥症、鼻粘膜乾燥症、またはそれらの組み合わせを治療するための薬剤のうちの1つを含む、請求項120～128のいずれか一項記載の方法。

【請求項１３０】

医薬有効成分が、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、モメタゾン、デキサメタゾン、フルオシノロンアセトニド、ブデソニド、フルチカゾン、塩酸エフェドリン、塩酸キシロメタゾリン、塩酸レボカバスチン、塩酸アゼラスチン、ソウジシ、タンポポ、オウゴン、ニガウリ、マオウ、シンイ、サイシン、ビャクシ、セキショウブ、カテキュー、ロンジン茶、コルテックス・フェロデンドロニ、オフロキサシン、レボフロキサシン、ノルフロキサシン、ロメフロキサシン、トスフロキサシン、スパルフロキサシン、ロキシスロマイシン、クロロミセチン、ペニシリン、クリンダマイシン、ニトロフラゾン、アモキシリン、アンピシリン、クラブラン酸カリウム、セファクロル、セフィキシム、セフジニル、セフラジン、セファレキシン、セフポドキシム、セフロキシムアキセチル、セフプロジル、アジスロマイシン、ミノサイクリン、アセチルミデカマイシン、アセチルスピラマイシン、メトロニダゾール、ジャコウ、無水硫酸アルミニウムカリウム、カラミン、ボルネオール、コチニール、ソクハクヨウ、エキナセア根、バプティシア・ティンクトリア根、D-パンテノール、グリセリン、ヒアルロン酸、ブタンジオール、ポリエチレングリコール、プロパンジオール、ヘキサンジオール、キシリトール、ソルビトール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む、請求項129記載の方法。

【請求項１３１】

液体製剤組成物中において、

界面活性剤の含有量が約0.0001 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、

溶媒の含有量が約58.0 wt%～約99.9869 wt%の範囲であり、

静菌剤の含有量が約0.001 wt%～約2.0 wt%の範囲であり、

香味剤の含有量が約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、

抗酸化剤の含有量が約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、かつ

医薬有効成分の含有量が約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である、請求項129または130記載の方法。

【請求項１３２】

格納容器がスプレー器または滴下デバイスである、請求項120～131のいずれか一項記載の方法。

【請求項１３３】

格納容器が、汚染防止スプレー器または汚染防止滴下デバイスである、請求項120～131のいずれか一項記載の方法。

【請求項１３４】

薬物送達デバイスを調製するための方法であって：

(S1)約40 KHz～約60 KHzの超音波を用いて約1分間～約3分間、界面活性剤を溶媒中に溶解または分散する工程；

(S2)3000 rpmを超える回転速度を特徴とする撹拌条件下で界面活性剤と溶媒とを均一に混合し、液体製剤を形成する工程であって、

液体製剤組成物が、乳濁液であり、かつ、溶媒と、その中に分散された界面活性剤を含む液体粒子とを含み；

液体粒子の体積平均粒径が約100 μm未満であり；かつ
液体製剤組成物が、約60 mN/m未満の表面張力および約15 mVを超えるゼータ電位の絶対値を特徴とする、工程；ならびに
(S3)液体製剤組成物を格納容器中へ充填する工程
を含む、方法。
【請求項１３５】
格納容器が、出口からの液体製剤組成物の制御スプレーイングを可能にするスプレー器として機能するように構成されている、請求項134記載の方法。
【請求項１３６】
格納容器が、出口からの液体製剤組成物の制御滴下を可能にする滴下デバイスとして機能するように構成されている、請求項134記載の方法。
【請求項１３７】
工程S2の後、
液体製剤組成物を超音波粉砕するかまたは高圧ホモジナイズし、約50 nm～約500 nmの範囲内の体積平均粒径を有する液体粒子を形成する工程
をさらに含む、請求項134～136記載の方法。
【請求項１３８】
界面活性剤が、天然リン脂質、ステロール、肺サーファクタント、ステアリン酸、オレイン酸、ラウリン酸、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、ソルビタン脂肪酸、ポリソルベート、ポリオキシエチレンステアレート、ポリオキシエチレン-脂肪アルコールエーテル、ポロキサマー、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、コレステリルエステル、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリエチレングリコール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む、請求項133～137のいずれか一項記載の方法。
【請求項１３９】
界面活性剤が、レシチン、ステロール、肺サーファクタント、ポロキサマー、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、コレステリルエステル、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリエチレングリコール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み；かつその溶媒が、水、エタノール、グリセロール、医療用シリコーン油、食用植物油、またはそれらの組み合わせのうちの1つである、請求項134～137のいずれか一項記載の方法。
【請求項１４０】
液体製剤組成物中において、
界面活性剤の含有量が約0.1 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、かつ
溶媒の含有量が約75.0 wt%～約99.9 wt%の範囲である、請求項134～139のいずれか一項記載の方法。
【請求項１４１】
静菌剤、香味剤、安定剤、抗酸化剤、またはそれらの組み合わせのうちの1つを溶媒中に溶解または分散する工程
をさらに含む、請求項134～140のいずれか一項記載の方法。
【請求項１４２】
液体製剤組成物中において、
界面活性剤の含有量が約0.1 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、
溶媒の含有量が約58.0 wt%～約99.878 wt%の範囲であり、
静菌剤の含有量が約0.001 wt%～約2.0 wt%の範囲であり、
香味剤の含有量が約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、
安定剤の含有量が約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、かつ
抗酸化剤の含有量が約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である、請求項141記載の方法。
【請求項１４３】
静菌剤が、パラベンもしくはその塩、安息香酸もしくはその塩、ベンジルアルコール、

フェニルエタノール、フェニル酢酸、フェノキシエタノール、ラウリン酸モノグリセリド、クロロブタノール、ソルビン酸もしくはその塩、プロピオン酸カルシウム、プロピオン酸ナトリウム、デヒドロ酢酸もしくはその塩、二酢酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、酢酸クロルヘキシジン、プロパンジオール、二酸化炭素、ナイシン、ナタマイシン、モモルジシン、チメロサール、硝酸第二水銀、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み；

香味剤が、メントール、ボルネオール、レモン油、パチョリ油、桂皮油、ナツメチンキ、バニリン、ハッカ油、ローズ油、ユーカリ油、スペアミント油、オイゲノール、シトラール、ジャスミン抽出物、キク抽出物、モクセイ抽出物、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、テルピネオール、メチルシクロペンテノロン、α-アミル桂皮アルデヒド、酪酸、ヘキサン酸、酢酸イソアミル、酢酸ベンジル、酢酸リナリル、プロピオン酸エチル、酪酸エチル、酪酸イソアミル、酪酸ベンジル、イソ吉草酸イソアミル、ヘキサン酸エチル、ヘプタン酸エチル、乳酸エチル、ヘキサン酸アリル、γ-ノナラクトン、エチルマルトール、シクロヘキシルプロピオン酸アリル、マルトール、γ-ウンデカラクトン、ラズベリーケトン、プロピオン酸ベンジル、酪酸ブチル、イソ吉草酸エチル、ギ酸エチル、安息香酸ベンジル、メチルピラジン、2,3-ジメチルピラジン、トリメチルピラジン、2-アセチルピラジン、4-メチル-5-(β-ヒドロキシエチル)チアゾール、2-アセチルチアゾール、2,3,5,6-テトラメチルピラジン、ヘキサデカナール、エチルバニリン、ヒドロキシルシトロネラール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み；

安定剤が、レシチン、ポロキサマー、サポニン、タンニン、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、プロパンジオール脂肪酸エステル、コレステロール、コレステロールエステル、ポリエチレングリコール、セルロースもしくはその誘導体、デキストリン、アラビヤゴム、トラガカントゴム、ペクチンセルロースチーズ、ゼラチン、アルギン酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み；かつ

抗酸化剤が、tert-ブチルヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、tert-ブチルヒドロキノン、没食子酸プロピル、パルミチン酸アスコルビル、チオジプロピオン酸ジラウリル、4-ヘキシルレゾルシノール、トコフェロール(ビタミンE)、L-アスコルビン酸、D-エリソルビン酸ナトリウム、茶ポリフェノール、ローズマリー抽出物、ショウガ抽出物、糖アルコール、アミノ酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む、請求項141または142記載の方法。

【請求項１４４】

工程S2において、医薬有効成分を界面活性剤および溶媒と均一に混合し、ここで、医薬有効成分が、鼻炎、副鼻腔炎、下気道炎、中耳炎、外耳炎、口内乾燥症、眼球乾燥症、鼻粘膜乾燥症、またはそれらの組み合わせを治療するための薬剤のうちの1つを含む、請求項134～143のいずれか一項記載の方法。

【請求項１４５】

医薬有効成分が、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、モメタゾン、デキサメタゾン、フルオシノロンアセトニド、ブデソニド、フルチカゾン、塩酸エフェドリン、塩酸キシロメタゾリン、塩酸レボカバスチン、塩酸アゼラスチン、ソウジシ、タンポポ、オウゴン、ニガウリ、マオウ、シンイ、サイシン、ビャクシ、セキショウブ、カテキュー、ロンジン茶、コルテックス・フェロデンドロニ、オフロキサシン、レボフロキサシン、ノルフロキサシン、ロメフロキサシン、トスフロキサシン、スパルフロキサシン、ロキシスロマイシン、クロロミセチン、ペニシリン、クリンダマイシン、ニトロフラゾン、アモキシリン、アンピシリン、クラブラン酸カリウム、セファクロル、セフィキシム、セフジニル、セフラジン、セファレキシン、セフポドキシム、セフロキシムアキセチル、セフプロジル、アジスロマイシン、ミノサイクリン、アセチルミデカマイシン、アセチルスピラマイシン、メトロニダゾール、ジャコウ、無水硫酸アルミニウムカリウム、カラミン、ボルネオール、コチニール、ソクハクヨウ、エキナセア根、バプティシア・ティンクトリア根、D-パンテノール、グリセリン、ヒアルロン酸、ブタンジオール、ポリエチレングリコール、プロパンジオール、ヘキサンジオール、キシリト

ール、ソルビトール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む、請求項144記載の方法。

【請求項１４６】

液体製剤組成物中において、

界面活性剤の含有量が約0.1 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、

溶媒の含有量が約53.0 wt%～約99.877 wt%の範囲であり、

静菌剤の含有量が約0.001 wt%～約2.0 wt%の範囲であり、

香味剤の含有量が約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、

安定剤の含有量が約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、

抗酸化剤の含有量が約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、かつ

医薬有効成分の含有量が約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である、請求項144または145記載の方法。

【請求項１４７】

格納容器が、汚染防止スプレー器または汚染防止滴下デバイスである、請求項134～146のいずれか一項記載の方法。

【請求項１４８】

1つまたは複数の疾患または障害を治療、軽減、または予防するための方法であって、

鼻炎、副鼻腔炎、下気道炎、中耳炎、外耳炎、口内乾燥症、眼球乾燥症および鼻粘膜乾燥症より選択される1つまたは複数の疾患または障害を治療、予防、または軽減するために有効な量で、請求項1～51のいずれか一項記載の液体製剤組成物を、その必要がある対象へ投与する工程

を含む、方法。

【請求項１４９】

1つまたは複数の疾患または障害が中耳炎を含む、請求項148記載の方法。

【請求項１５０】

1つまたは複数の疾患または障害が外耳炎を含む、請求項148記載の方法。

【請求項１５１】

1つまたは複数の疾患または障害が鼻炎を含む、請求項148記載の方法。

【請求項１５２】

1つまたは複数の疾患または障害が副鼻腔炎を含む、請求項148記載の方法。

【請求項１５３】

1つまたは複数の疾患または障害が口内乾燥症を含む、請求項148記載の方法。

【請求項１５４】

1つまたは複数の疾患または障害が眼球乾燥症を含む、請求項148記載の方法。

【請求項１５５】

1つまたは複数の疾患または障害が鼻粘膜乾燥症を含む、請求項148記載の方法。

【請求項１５６】

1つまたは複数の疾患または障害が下気道炎を含む、請求項148記載の方法。

【請求項１５７】

1つまたは複数の疾患または障害を治療、軽減、または予防するための方法であって、

鼻炎、副鼻腔炎、下気道炎、中耳炎、外耳炎、口内乾燥症、眼球乾燥症および鼻粘膜乾燥症より選択される1つまたは複数の疾患または障害を治療、予防、または軽減するために有効な量で、請求項52～94のいずれか一項記載の薬物送達デバイスを使用して、液体製剤組成物を、その必要がある対象へ投与する工程

を含む、方法。

【請求項１５８】

1つまたは複数の疾患または障害が中耳炎を含む、請求項157記載の方法。

【請求項１５９】

1つまたは複数の疾患または障害が外耳炎を含む、請求項157記載の方法。

【請求項１６０】

1つまたは複数の疾患または障害が鼻炎を含む、請求項157記載の方法。
【請求項１６１】
1つまたは複数の疾患または障害が副鼻腔炎を含む、請求項157記載の方法。
【請求項１６２】
1つまたは複数の疾患または障害が口内乾燥症を含む、請求項157記載の方法。
【請求項１６３】
1つまたは複数の疾患または障害が眼球乾燥症を含む、請求項157記載の方法。
【請求項１６４】
1つまたは複数の疾患または障害が鼻粘膜乾燥症を含む、請求項157記載の方法。
【請求項１６５】
1つまたは複数の疾患または障害が下気道炎を含む、請求項157記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
優先権主張および関連出願
本出願は、全て2014年8月8日に出願された、中国出願第CN201410390825.9号、第CN201410391082.7号、第CN201410391083.1号および第CN201410391084.6号の恩典を主張し、これらの各々の全内容は参照によりその全体が本明細書に組み入れられる。
【０００２】
発明の技術分野
本発明は、液体製剤組成物および薬物送達デバイス、ならびにそれらを調製および使用するための方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
発明の背景
中耳炎、外耳炎、鼻炎および副鼻腔炎は、最も一般的に生じる耳鼻咽喉疾患である。
【０００４】
中耳炎は、中耳の構造（エウスターキオ管、鼓室、鼓室洞および乳突蜂巣を含む）の全部または一部に関する炎症性病変であり、小児においてより一般的であるが、いかなる年齢でも生じ得る。2つの主なタイプの中耳炎、即ち、急性中耳炎および滲出性中耳炎がある。前者は、通常、症候性である（特に、耳痛）が、後者は最も一般的には急性症状を伴わない。「慢性中耳炎」と不正確に呼ばれる、慢性化膿性中耳炎は、あまり一般的ではなく、急性中耳炎の合併症であり、排膿を伴うまたは伴わない、鼓膜の穿孔と関連している。これらの状態は全て、最も頻繁に難聴と関連している。気圧性中耳炎、または航空機耳、ダイバーズイヤーは、航空機の離陸および着陸中の圧力変化、潜水中の水圧増加などによって引き起こされる。周囲圧力の急増、気体は鼻咽頭から中耳へ移動し、鼓膜の両側で等圧を維持しなければならない。エウスターキオ管が適切に機能していない場合、中耳内の圧力は周囲圧力よりも低い。中耳内の相対的な陰圧は、鼓膜陥凹および疼痛を生じさせる。
【０００５】
外耳炎は、外耳道の感染に起因する炎症であり、耳かきや耳掃除中に作られた傷および／または外耳道に侵入する汚染水によってしばしば引き起こされる。外耳炎は、疼痛または圧痛、外耳そう痒および外耳分泌物増加を伴う、外耳道の局所的な皮膚の腫脹を誘発し得る。2つのタイプの外耳炎、即ち、びまん性外耳炎および部分性外耳炎がある。外耳炎は一般的に水泳者に影響を与えるため、それは時にはスイマーズイヤーとして知られている。
【０００６】
鼻炎は、鼻粘膜の刺激または炎症によって引き起こされる症状についての一般名であり、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎、急性鼻炎などを含む。鼻炎の症状には、鼻閉塞、鼻水、痒みおよびくしゃみが挙げられ、重篤な鼻炎は、頭痛、めまいおよび嗅覚の低下を引き起

こし得る。上記疾患の原因および症状を以下のように簡単に説明する。

【０００７】

中耳炎は、一般に、エウスターキオ管の周期的開口機能障害によって引き起こされる。エウスターキオ管(ET)は、中耳の空気排出のための唯一のチャネルである。エウスターキオ管の主な機能は、鼻咽頭内の空気を鼓室へ導き、鼓膜の両側での圧力を平衡に維持し、そしてさらに鼓膜の正常な振動を確実にすることである。エウスターキオ管の粘膜は、鼻咽頭内の鼓室の粘膜と連結されており、これは、多列線毛円柱上皮細胞およびかなりの数の分泌細胞から構成されている。これらの細胞によって分泌される薄い液体（粘液）は、エウスターキオ管が完全に開かれるのを防ぐことができるだけでなく、エウスターキオ管が、開口、嚥下、あくびまたは咀嚼などの、適切な機会に時々開かれることを可能にし、それによって鼓室内の圧力を調節し、鼓室の内側および外側の圧力の均衡を維持する。エウスターキオ管が機能異常を有する場合、鼓室の両側での圧力不均衡が生じ、腔管の滲出液が適時で放出されることができず、このために患者へ極度の苦痛がもたらされ得る。耳痛は初期臨床症状であり、難聴、耳鳴り、めまい、および他の症状が、耳痛によって隠されている場合、容易に無視される。全身症状は、患者の抵抗力および感染菌の毒性に起因して異なり、しばしば、悪寒、熱、身体不快感、食欲不振などを含む。頭痛の特徴は以下のように表わされる：最初に、重篤な耳痛が疾患の初期段階で生じ、次いで、冒された耳と同じ側の側頭後頭頭頂部分へ拡散し、それによって耐え難い片頭痛が引き起こされる。エウスターキオ管が遮断される場合、鼓室内の圧力は減少し得、そして外圧は相対的に増加し、それによって鼓膜を内側へ沈ませ、聴力に影響を与える。

【０００８】

研究は、分泌性中耳炎を有する患者のサンプル中において、界面活性剤を表すリン脂質の含有量が、正常な（健康な）対照群のそれと比較して識別可能に減少していることを報告している。差は統計的有意性($p<0.01$)を有し、これは、分泌性中耳炎を有する患者中の界面活性剤の減少が、鼻咽頭、中耳、およびエウスターキオ管の一部において主に示されることを確認する。それは、エウスターキオ管の開口圧の増加をもたらし、そしてコンプライアンスを可能にさせ、中耳腔中における滲出および滲出液の保持を引き起こし、分泌性中耳炎が生じる(Qiu, et al, 1999 Journal of West China University of Medical Sciences. 30(3): 310-311（非特許文献1）)。リン脂質の含有量の減少はまた、鼻炎を有する患者において報告されている(Sayed, et al. 2000 J Laryngol Otol. Apr; 114(4): 254-9（非特許文献2）; Schlosser, 2006 Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl. Sep. 196: 40-4（非特許文献3）)。

【０００９】

外耳炎を生じさせる多くの理由が存在し、これらの大部分は、細菌感染に関連しており、一部は、真菌感染に関連しているか、または非感染性皮膚疾患に起因する。外耳炎を患っている場合、患者は、通常、以下の主な症状を有する：重篤な痒み、外耳道の腫脹および疼痛、ならびに濃厚な白色または黄色の滲出物。外耳道が滲出物によって遮断される場合、部分的な難聴が生じるだろう。

【００１０】

正常な生理学的条件下では、鼻腔の粘膜によって産生される粘液は、塵、花粉および粉末などの物質、ならびに細菌およびウイルスなどの微生物などを誘引することができる。粘液は、鼻の前部から外へ流れるか、または喉の後部から下へ流れることができる。鼻粘膜が刺激または炎症へ供されると、過剰な粘液が産生され、これは適時で除去することができず、その結果、鼻閉塞、鼻水、痒みおよび／またはくしゃみが引き起こされる。

【００１１】

正常な副鼻腔は、鼻腔の周りの頭蓋顔面骨中の空洞であり、合計で4つの対、即ち、上顎洞、前頭洞、篩骨洞および蝶形骨洞を含む。粘膜は、それぞれの洞の内壁上にあり、洞は、それぞれ、ある部分、形状および出口を有する。副鼻腔炎を患っている場合、患者は、粘膜うっ血および腫脹、ならびに鼻腔内に大量の粘液膿性または化膿性鼻汁を有し、重篤な鼻閉塞、化膿性鼻汁、頭痛、めまい、および嗅覚の低下が生じる。

【００１２】
下気道炎は、主に、気管支炎、慢性気管支炎、肺炎、気管支拡張症などを含む。主な症状には、咳、痰、喘息、胸痛、熱などが挙げられる。現在、抗生物質ならびに鎮咳薬および去痰薬が臨床治療において一般的に使用されている。
【００１３】
鼻粘膜乾燥症は、鼻腔内の乾燥を主に特徴とする鼻疾患である。現代医学における乾燥性鼻炎は、鼻腔の慢性炎症性疾患であり、これは、鼻粘膜の乾燥および鼻分泌物の減少として主に表わされる。症状には、鼻腔内乾燥、鼻分泌物の減少、および鼻内の穿痛感または異物感が挙げられ、これらはしばしばくしゃみおよび灼熱感を生じさせる。患者は、しばしば鼻をほじるように誘導され、これは少量の鼻血をさらに引き起こし得、一方、嗅覚は一般に損なわれない。鼻中隔の前底部領域内の粘膜はしばしばびらん性であり、小片の薄い痂皮が粘膜上に付着され得、小片の薄い痂皮の除去後に出血がしばしば生じる。原因は今までのところ明らかでないが、一般に、この疾患は屋内環境および外部気候と関係があり、ビタミン欠乏、貧血、過度の喫煙および飲酒が、鼻粘膜の変化を引き起こし、さらにこの疾患を引き起こし得ると考えられている。この疾患の治療に関しては、潤滑液剤が鼻内に部分的に滴下され得、栄養摂取およびバランスを高めるために、患者にビタミンA、ビタミンB2、ビタミンC、ビタミンEなどが補われ得る。
【００１４】
眼球乾燥症は、何らかの理由に起因して涙の質または量の異常または動的異常を引き起こし、涙液膜の安定性を減少させ、眼部不快感および／または眼表面組織病巣特徴を伴う、様々な疾患の一般名である。眼球乾燥症はまた乾性角結膜炎として公知である。一般的な症状には、ドライアイ、疲労、眼の痒み、異物感、灼熱感、濃厚な分泌物、風への恐怖、羞明、および外部刺激に対する過敏症が挙げられる。時には、眼は非常に乾燥していて基礎涙液を欠いており、しかし、反射涙液の分泌は刺激され、それによってしばしば流涙が引き起こされる。より重篤な場合、眼は、赤くなり、腫れ、充血し、そして角質化し、角膜上皮は破壊され、フィラメントが付着する。そのような損傷は経時的に角膜および結膜病変を引き起こし得、これはさらに視力に影響を与え得る。
【００１５】
涙液膜は、主に、リン脂質、タンパク質、ムチン、電解質および水から構成されている。脂質層の成分は主にマイボーム腺に由来し、まばたき（ウィンク）をすると、脂質は、眼瞼によって圧縮され、下の角膜水層上に凝集され、そして水平ベルトのように分散される。まばたき（ウィンク）の終わりに、脂質は、眼瞼が開く速度よりも速い速度で水液体層上に迅速に広げられる。水層は直接空気中にさらされず、涙の蒸発は減少する。現在、文献は、ドライアイを引き起こす最も一般的な理由はマイボーム腺機能不全(MGD)であることを報告しており、これは涙液膜の機能に影響を与え、そしてドライアイを引き起こし得る(Foulks, 2007 Surv Ophthalmol. Jul-Aug (4): 369-74（非特許文献4）; Xiao, et al. 2012 Chinese Journal of Ophthalmology. March, 48(3): 282-5（非特許文献5））。
【００１６】
現在、眼球乾燥症についての治療方法は、主に、人工涙液、炎症抑制、涙液分泌の促進などである。人工涙液での治療は、患者によって受け入れられるのが最も容易である、最も一般的な治療アプローチである。人工涙液は市販されており、例えば、1%中鎖トリグリセリド、0.2%カルボマー980、ソルビトール、水酸化ナトリウムなどの主成分、および保存剤、即ち0.01%セトリミドを含有する、Liposic(Bausch & Lomb)；および1%ポリソルベート80、1%グリセロール、カルボマー、ヒマシ油、マンニトール、水酸化ナトリウムなどの主成分を含有する、Refresh Dry Eye Therapy(以前はRefresh Endura, Allerganとして公知)である。
【００１７】
口内乾燥症は、口内の唾液欠乏によって引き起こされる症状である。唾液の産生および分泌は、様々な全身的、局所的、外部的および個人的な要因によって影響される。唾液の分泌が減少するため、患者は口内乾燥、異物感および灼熱感を感じ得る。患者が食物、特

に比較的乾燥している食物を咀嚼する場合、食塊が形成され得ず、嚥下が影響される。唾液分泌が不十分であり、歯および口腔粘膜に対する洗浄効果も低下し、口腔の自浄効果は不十分になる。結果として、口内乾燥症を有する患者はまた、比較的高い虫歯率を有する。口内乾燥症はまた味覚に影響を与えるため、食欲は有効に刺激され得ず、消化器系全体の機能も影響され得る。

【００１８】

現在、口内乾燥症についての治療は、疾患の原因および症状に対する治療を含む。疾患の原因に対する治療は、疾患の原因が明らかである場合に最も有効である。薬剤誘発性ドライマウスを例に取ると、ドライマウスは、その薬剤およびその投薬量を調節することによって緩和され得る。唾液の消費の増加によって引き起こされるドライマウスに関しては、口呼吸の減少または排除が役立ち得る。ドライマウスが唾液腺の実質的な破壊、例えば、頭頸部悪性腫瘍の放射線療法およびシェーグレン症候群によって引き起こされる場合、ドライマウスは、現在、主に対症療法によって緩和され、合併症はさらに減少する。

【００１９】

上記の説明によって、これらの疾患の共通の特徴は、腔管の粘膜によって分泌される液体が、腔管(耳または鼻)の感染症または炎症に起因して、増加し、そして適時で放出され得ず、腔管が遮断され、そして耳づまり、鼻づまり、疼痛、咳および他の不快症状がさらに引き起こされることであることが明らかである。または、ドライアイ、ドライマウス、ドライノーズ、喘息および他の不快症状は、対応する部分での分泌物(鼻分泌物、涙液膜および唾液)の減少、または正常な分泌物の組成の変化に起因する安定性の低下によって引き起こされる。

【００２０】

現在、臨床治療において、抗生物質、ステロイドおよび外科治療が一般的に用いられている。しかしながら、手術を除いてこれらの治療方法は、短時間で（数分～数時間）、患者の耳づまり、鼻づまり、疼痛、咳、喘息、ドライアイ、ドライマウス、ドライノーズおよび他の不快症状を迅速に緩和することができない。

【００２１】

従って、短時間で、患者の耳づまり、鼻づまり、疼痛、咳、喘息、ドライアイ、ドライマウス、ドライノーズおよび他の不快症状を有効に緩和することができる製品について、緊急の満たされていない必要性が存在する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【００２２】

【非特許文献１】Qiu, et al, 1999 Journal of West China University of Medical Sciences. 30(3): 310-311

【非特許文献２】Sayed, et al. 2000 J Laryngol Otol. Apr; 114(4): 254-9

【非特許文献３】Schlosser, 2006 Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl. Sep. 196: 40-4

【非特許文献４】Foulks, 2007 Surv Ophthalmol. Jul-Aug (4): 369-74

【非特許文献５】Xiao, et al. 2012 Chinese Journal of Ophthalmology. March, 48(3): 282-5

【発明の概要】

【００２３】

本発明によって解決されるべき技術的課題は、耳づまり、鼻づまり、疼痛、咳、喘息、ドライアイ、ドライマウス、ドライノーズならびに他の不快な疾患および状態を短時間で有効に治療することができる、組成物および薬物送達デバイス、ならびにそれらの調製および使用方法を提供することを含む。上記の技術的課題を解決するために適した技術的スキームは下記の通りである。

【００２４】

過去数十年間に、中耳炎、鼻炎などの課題を解決するために、人々は界面活性剤を利用することを試みた。しかしながら、有効な製品の開発において、様々な課題が現われた。

例えば、成分として合成界面活性剤を用いることによって調製された鼻洗浄製品は、患者が鼻腔内の粘液を取り除くのを助けそして鼻づまり症状を有効に減らすことができたが、製品中の成分は一部の患者の嗅覚を失わせ、このため、製品は市場から自主回収された(2014年7月30日にアクセスされた、NeilMed's SinuSurf Additive Causes Loss of Sense of Smell, http://www.texassinuscenter.com)。

【００２５】

Jangらは、モルモット中耳炎モデルにおける噴霧化肺サーファクタントの効果を報告した(Jang, et al. 2010 Int J Pediatr Otorhinolaryngol. Jan. 74(1):71-4.)。研究において使用された肺サーファクタントは高価であり、ネブライザーは、多くの設定において使用するには複雑かつ不便である。Chandrasekhaらは、エアロゾル化界面活性剤を中耳炎の治療のための動物実験において使用したことを報告した(Chandrasekha, et al.. 2004 Laryngoscope. Mar. 114(3):472-85)。そこで採用された製剤は、噴射剤を用いることを必要とし、有効成分は固体形態で存在した。従って、治療効果を達成するために、製剤は、先ず湿らされ、そして発現時間を増加させるために標的部分へ付着されなければならない。その一方で、噴射剤は、局所炎症を伴って鼻腔を刺激し得る。

【００２６】

本発明は、格納容器および格納容器中に含有された液体製剤組成物を含む、製剤を提供し、ここで、液体製剤組成物は、溶媒と、界面活性剤を含有しかつ溶媒中に分散されている液体粒子とを含む、乳濁液である。液体粒子の体積平均粒径は約100 μm未満であり；液体製剤組成物の表面張力は約60 mN/m未満であり、かつ液体製剤組成物のゼータ電位の絶対値は約15 mVより大きく；かつ格納容器はスプレー器または滴下デバイスである。

【００２７】

本明細書に開示される液体製剤組成物が鼻腔へ適用される場合、界面活性剤は、鼻粘膜上に広がり、鼻の後部で開いているエウスターキオ管と接触する。界面活性剤は、中耳滲出液の表面とさらに接触する。液体製剤組成物の表面張力は比較的低いため(60mN/m未満)、エウスターキオ管の粘膜での滲出物の表面張力は急速に減少し得、エウスターキオ管はより容易に開かれ得る。その一方で、液体製剤組成物は、腔管の粘膜上に付着され、潤滑効果がもたらされる。結果として、中耳滲出液は滑らかに流れ出ることができる。滲出液を排除しそしてエウスターキオ管を開くことによって、耳圧が均等化され得、耳鳴りおよび頭痛の症状が排除または緩和される。その一方で、感染症の危険性は低下し、炎症の排除が促進され、治癒にかかる時間は短縮される。

【００２８】

外耳道内の膿について、一方では、液体製剤組成物は、膿の表面張力を減少させることができる。他方では、液体製剤組成物は、外耳道の粘膜へ付着し、潤滑効果をもたらし、膿の滑らかな流出を促進し、それによって耳づまりおよび耳腫脹の症状を減らす。同じ作用機序に基づいて、液体製剤組成物は、鼻腔の粘膜の表面へ付着することができ、さらに鼻腔内の粘液の除去を促進し、鼻づまりの症状を減らす。

【００２９】

当業者に公知であるように、エウスターキオ管の一方の末端は前壁から鼓室に入り、エウスターキオ管の他方の末端は鼻咽頭に入り、位置はまさに隠されており、治療が困難である。本明細書に開示される液体製剤組成物は、エウスターキオ管、鼻腔、副鼻腔および他の標的部分へ製剤を有効に送達して治療効果を実現するために、スプレー器によってスプレーの形態で適用することができ、または、点耳剤および点鼻剤の形態で外耳道および鼻腔へ適用することができる。

【００３０】

本発明の下気道炎についての治療は主に以下の通りである：界面活性剤は、スプレー器によって気管に達し、気管を湿らせ、気管の粘膜への疾患の刺激を減少させ、痰を希釈し、咳で容易に痰を吐き出し、肺の表面張力を減少させ、喘息を緩和することができる。天然界面活性剤レシチンを採用する製剤は、気管を湿らせ、肺の表面張力を減少させ、そして損傷した粘膜を修復することができる。

【００３１】
本発明の鼻粘膜乾燥症(または乾燥性鼻炎)についての治療は主に以下の通りである：界面活性剤は、スプレー器によってまたは点鼻剤の形態で鼻腔に有効に達し、鼻腔および粘液の表面張力を減少させ、液体の不足を補うことができる。天然界面活性剤レシチンを採用することによって調製された製剤は、鼻腔を湿らせるだけでなく、損傷した粘膜を修復することもできる。
【００３２】
本発明の眼球乾燥症についての治療は主に以下の通りである：界面活性剤の表面張力を減少させるために天然界面活性剤の特性を利用することによって、涙液脂質層の厚みは増加し、涙液膜の安定性は維持され、これは、涙液膜の分解時間を延長し、涙の蒸発を減少させ、そして眼表面涙液の量を維持することができる。天然界面活性剤レシチンを採用することによって調製された製剤は、涙液脂質層中のレシチンの不足を補うことができる。
【００３３】
研究結果は、口内乾燥症を有する患者の口腔内の唾液の表面張力は正常な人々のそれよりも識別可能に高いことを示している(Cassie, et al. 2008 Sleep, Vol.31, No.3. "Upper Airway Surface Tension but not Upper Airway Collapsibility is Elevated in Primary Sjogren's Syndrome")。本発明における界面活性剤は、口内乾燥症を有する患者の唾液の表面張力を減少させることができ、同時に、唾液を補い、ドライマウスの症状を緩和することができる。
【００３４】
エアロゾルおよび噴霧療法と比較して、スプレーイングは、噴射剤や複雑なネブライザーを用いる必要がない。それは、圧縮空気によってもたらされる力の助けを借りて鼻腔用スプレーデバイスを使用し、ミスト粒子をスプレーし、水タイプのスプレーを作る。スプレーイングは、スプレーされるミスト粒子が、より薄くなり、鼻腔内に均一に分散され、喪失の傾向が少なく、付着速度が高く、かつ迅速な作用開始を可能にするという利点を有する。さらに、スプレー器は、それほど高価でなく、有効な使用についてあまり厳しい条件を有さない。スプレーイングが採用される形態または治療である場合、製剤の安定性が重要である。特に、製剤中における沈降などは、望ましくなく、妨げられるかまたは最小限にされなければならない。
【００３５】
広範囲にわたる研究開発によって、本明細書に開示される液体製剤組成物は安定した乳濁液または溶液であることが分かり、これは、液体溶媒と溶媒中に分散された液体粒子とを含み、ここで、液体粒子は、所望の界面活性を有する界面活性剤を含む。さらに、液体製剤組成物のゼータ電位の絶対値は約15 mVより大きく、かつ液体粒子の体積平均粒径は約100 μm未満である。上記の特徴を有する液体粒子は、溶媒中に安定して分散され得る。容易に生じる、固体粉末界面活性剤の沈降現象が、回避され得る。
【００３６】
液体製剤組成物は、溶媒中の界面活性剤によって形成されるコロイド分散系である。ゼータ電位は、分散系の安定性を特徴付ける重要な指標である。液体製剤組成物の液体粒子の体積平均粒径は約100 μm未満であることを前提として、液体製剤組成物のゼータ電位の絶対値は約15 mVを超える。上記の特徴を有する分散系は、比較的安定したままであり得、凝固または凝集の傾向が少ない。
【００３７】
その一方で、液体製剤組成物がスプレー形態で使用される場合、界面活性剤を有する液体粒子および溶媒は、ミスト液滴の形態でスプレー器から外へ一緒にスプレーされる。液体製剤組成物が点鼻剤の形態で使用される場合、液体製剤組成物は、直接、鼻腔に入る。例えば、液体製剤組成物がエウスターキオ管、鼻腔、副鼻腔および他の標的部分に達した後、液体界面活性剤は、直接、エウスターキオ管の粘膜上に分散され、中耳滲出液および鼻粘液と接触する。これは、中耳滲出液および鼻粘液の表面張力を減少させる。液体界面活性剤は、同時に、粘膜の表面へ付着され、潤滑効果が生じる。まとめると、これらは、

中耳滲出液および鼻粘液をスムーズに取り除くのを助け、患者の不快症状が迅速に緩和される。

【００３８】

さらに、本明細書に開示される液体製剤組成物は良好な安定性を有し、主成分はFDA's Generally Recognized Safe (GRAS)リストに由来し、界面活性剤は液体形態で溶媒中に存在する。液体製剤組成物がスプレー形態で使用される場合、スプレー圧および他の使用条件に対する要件は低く、液体製剤組成物は、従来のスプレー器を採用すれば十分であり、噴射剤や特別なネブライザーを採用する必要はない。さらに、固体界面活性剤に必要である溶解プロセスは、標的部位で液体製剤には必要とされず、従って、有効性が迅速に達成され得；さらに、液体製剤組成物は、標的部分で溶解を促進するために他の物質を必要としない。

【００３９】

さらに、本明細書に開示される液体製剤組成物中に、鼻炎、副鼻腔炎、下気道炎、中耳炎、外耳炎、口内乾燥症、眼球乾燥症および鼻粘膜乾燥症、またはそれらの組み合わせを治療するための薬剤のうちの1つを同時に添加し、鼻炎、副鼻腔炎、中耳炎、外耳炎、下気道炎、口内乾燥症、眼球乾燥症および鼻粘膜乾燥症に対する標的化治療を行うことができる。

【００４０】

従って、一局面において、本発明は、一般に、液体製剤組成物に関する。液体製剤組成物は、溶媒と、溶媒中に溶解された界面活性剤とを含む。液体製剤組成物は、約60 mN/m未満の表面張力、および約5.0～約7.4のpH値を特徴とする。

【００４１】

別の局面において、本発明は、一般に、液体製剤組成物に関する。液体製剤組成物は、溶媒と、溶媒中に分散された液体粒子とを含み、ここで、液体粒子は界面活性剤を含む。液体製剤組成物は乳濁液である。液体粒子の体積平均粒径は約100 μm未満である。液体製剤組成物は、約60 mN/m未満の表面張力および約15 mVより大きいゼータ電位の絶対値を特徴とする。

【００４２】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、液体製剤組成物に関する。液体製剤組成物は以下を含む：医薬有効成分；溶媒；および液体製剤であって、界面活性剤を含む液体製剤。医薬有効成分は、鼻炎、副鼻腔炎、下気道炎、中耳炎、外耳炎、口内乾燥症、眼球乾燥症、鼻粘膜乾燥症、またはそれらの組み合わせを治療するための薬剤のうちの1つより選択される。液体製剤組成物は、約60 mN/m未満の表面張力、および約5.0～約7.4のpH値を特徴とする。

【００４３】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、液体製剤組成物に関する。液体製剤組成物は以下を含む：医薬有効成分；溶媒；および溶媒中に分散された液体粒子であって、界面活性剤を含む液体粒子。液体製剤組成物は乳濁液である。液体粒子の体積平均粒径は約100 μm未満である。医薬有効成分は、鼻炎、副鼻腔炎、下気道炎、中耳炎、外耳炎、口内乾燥症、眼球乾燥症、鼻粘膜乾燥症、またはそれらの組み合わせを治療するための薬剤のうちの1つより選択される。液体製剤組成物は、約60 mN/m未満の表面張力および約15 mVより大きいゼータ電位の絶対値を特徴とする。

【００４４】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、薬物送達デバイスに関する。薬物送達デバイスは以下を含む：液体を保持するための、出口を含む格納容器、および格納容器中に保持された液体製剤組成物。液体製剤組成物は、溶液であり、かつ、溶媒および界面活性剤を含む。液体製剤組成物は、約60 mN/m未満の表面張力、および約5.0～約7.4のpH値を特徴とする。

【００４５】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、薬物送達デバイスに関する。薬物送達デ

バイスは以下を含む：液体を保持するための、出口を含む格納容器、および格納容器中に保持された液体製剤組成物。液体製剤組成物は、乳濁液であり、かつ、溶媒と、その中に分散された、界面活性剤を含む液体粒子とを含む。液体粒子の体積平均粒径は約100 μｍ未満である。液体製剤組成物は、約60 mN/m未満の表面張力および約15 mVより大きいゼータ電位の絶対値を特徴とする。

【００４６】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、液体製剤組成物を調製するための方法に関する。方法は以下を含む：(S1)界面活性剤を溶媒中に溶解または分散し、溶液または安定した懸濁液を形成する工程；および(S2)溶液を調節し、約60 mN/m未満の表面張力および約5.0～約7.4のpH値を特徴とする液体製剤組成物を形成する工程。

【００４７】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、液体製剤組成物を調製するための方法に関する。方法は以下を含む：(S1)約40 KHz～約60 KHzの超音波を用いて約1分間～約3分間、界面活性剤を溶媒中に溶解または分散する工程；および(S2)3000 rpmを超える回転速度を特徴とする撹拌条件下で医薬有効成分、界面活性剤および溶媒を均一に混合し、約60 mN/m未満の表面張力および約15 mVより大きいゼータ電位の絶対値を特徴とする液体製剤組成物を形成する工程。

【００４８】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、液体製剤組成物を調製するための方法に関する。方法は以下を含む：(S1)約40 KHz～約60 KHzの超音波を用いて約1分間～約3分間、界面活性剤を溶媒中に溶解または分散する工程；および(S2)3000 rpmを超える回転速度を特徴とする撹拌条件下で医薬有効成分、界面活性剤および溶媒を均一に混合し、乳濁液の形態の液体製剤組成物を形成する工程。液体製剤組成物は、溶媒と、その中に分散された、界面活性剤を含む液体粒子とを含む。液体粒子の体積平均粒径は約100 μｍ未満である。液体製剤組成物は、約60 mN/m未満の表面張力および約15 mVを超えるゼータ電位の絶対値を特徴とする。医薬有効成分は、鼻炎、副鼻腔炎、下気道炎、中耳炎、外耳炎、口内乾燥症、眼球乾燥症、鼻粘膜乾燥症、またはそれらの組み合わせを治療するための薬剤のうちの1つより選択される。

【００４９】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、薬物送達デバイスを調製するための方法に関する。方法は以下を含む：(S1)約40 KHz～約60 KHzの超音波を用いて約1分間～約3分間、界面活性剤を溶媒中に溶解または分散する工程；ならびに(S2)3000 rpmを超える回転速度を特徴とする撹拌条件下で界面活性剤と溶媒とを均一に混合し、液体製剤を形成する工程。液体製剤組成物は乳濁液であり、かつ、溶媒と、その中に分散された、界面活性剤を含む液体粒子とを含む。液体粒子の体積平均粒径は約100 μｍ未満である。液体製剤組成物は、約60 mN/m未満の表面張力および約15 mVを超えるゼータ電位の絶対値を特徴とする；ならびに(S3)液体製剤組成物を格納容器中へ充填する工程。

【００５０】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、中耳炎を治療、軽減、または予防するための方法に関する。方法は、鼻炎、副鼻腔炎、下気道炎、中耳炎、外耳炎、口内乾燥症、眼球乾燥症および鼻粘膜乾燥症より選択される1つまたは複数の疾患または障害を治療、予防、または軽減するために有効な量で、本明細書に開示される液体製剤組成物を、その必要がある対象へ投与する工程を含む。

【００５１】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、中耳炎を治療、軽減、または予防するための方法に関する。方法は、鼻炎、副鼻腔炎、下気道炎、中耳炎、外耳炎、口内乾燥症、眼球乾燥症および鼻粘膜乾燥症より選択される1つまたは複数の疾患または障害を治療、予防、または軽減するために有効な量で、本明細書に開示される薬物送達デバイスを使用して、液体製剤組成物を、その必要がある対象へ投与する工程を含む。

【００５２】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、本発明の液体製剤組成物を使用する中耳炎の治療方法に関する。

【００５３】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、本発明の液体製剤組成物を使用する外耳炎の治療方法に関する。

【００５４】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、本発明の液体製剤組成物を使用する鼻炎の治療方法に関する。

【００５５】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、本発明の液体製剤組成物を使用する副鼻腔炎の治療方法に関する。

【００５６】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、本発明の液体製剤組成物を使用する口内乾燥症の治療方法に関する。

【００５７】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、本発明の液体製剤組成物を使用する眼球乾燥症の治療方法に関する。

【００５８】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、本発明の液体製剤組成物を使用する鼻粘膜乾燥症の治療方法に関する。

【００５９】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、本発明の液体製剤組成物を使用する下気道炎の治療方法に関する。

【００６０】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、本発明の薬物送達デバイスを使用する中耳炎の治療方法に関する。

【００６１】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、本発明の薬物送達デバイスを使用する外耳炎の治療方法に関する。

【００６２】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、本発明の薬物送達デバイスを使用する鼻炎の治療方法に関する。

【００６３】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、本発明の薬物送達デバイスを使用する副鼻腔炎の治療方法に関する。

【００６４】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、本発明の薬物送達デバイスを使用する口内乾燥症の治療方法に関する。

【００６５】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、本発明の薬物送達デバイスを使用する眼球乾燥症の治療方法に関する。

【００６６】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、本発明の薬物送達デバイスを使用する鼻粘膜乾燥症の治療方法に関する。

【００６７】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、本発明の薬物送達デバイスを使用する下気道炎の治療方法に関する。

【００６８】

従って、本明細書に開示されるように、液体製剤組成物は、鼻炎、副鼻腔炎、下気道炎、中耳炎および鼻粘膜乾燥症の補助療法のために鼻腔を介して使用することができ；液体

製剤組成物は、様々な理由によって引き起こされるドライマウスおよび下気道炎の補助療法のために口腔を介して使用することができ；かつ、液体製剤組成物は、ドライアイの補助療法のために眼を介して使用することができる。

【図面の簡単な説明】

【００６９】

【図１】本発明の沈降安定性の試験における実施例II、実施例IVおよび比較実施例IIの沈降安定性比較である。

【発明を実施するための形態】

【００７０】

定義

特に定義されない限り、本明細書において使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。

【００７１】

本明細書において使用される場合、活性剤の「有効量」という用語は、所望の生物学的応答を誘発するために十分な量を指す。当業者によって認識されるように、本発明の化合物の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、化合物の薬物動態、治療される疾患、投与様式、および患者などの因子に応じて変動し得る。

【００７２】

本明細書において使用される場合、用語「代謝障害を治療、軽減、または予防する」は、それが生じる前または生じた後にそのような状態を改善することを指す。等価の未治療対照と比較した場合、そのような予防の減少または程度は、任意の標準技術によって測定した場合に少なくとも5%、10%、20%、40%、50%、60%、80%、90%、95%、または100%である。

【００７３】

本明細書において使用される場合、用語「薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤」は、体のある器官または部分から体の別の器官または部分へ本発明の薬学的剤を運搬または輸送することに関与する、薬学的に許容される材料、組成物またはビヒクル、例えば、液体もしくは固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル化材料を指す。各担体は、製剤の他の成分と適合し、患者に有害でないという意味で「許容される」ものでなければならない。薬学的に許容される担体として働き得る材料のいくつかの例には以下のものがある：糖、例えば、ラクトース、グルコースおよびスクロース；デンプン、例えば、トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプン；セルロース、およびその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロース；トラガント末；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えば、カカオ脂および坐剤ワックス；油、例えば、落花生油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油および大豆油；グリコール、例えば、プロピレングリコール；ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコール；エステル、例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル；寒天；緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張食塩水；リンゲル液；エチルアルコール；リン酸緩衝溶液；ならびに薬学的製剤において用いられる他の非毒性適合性物質。湿潤剤、乳化剤および滑沢剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、およびポリエチレンオキシド-ポリプロピレンオキシド共重合体、ならびに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および芳香剤、保存剤および抗酸化剤もまた組成物中に存在し得る。

【００７４】

本明細書において使用される場合、用語「対象」は、特定の治療のレシピエントとなる、ヒト、非ヒト霊長動物、齧歯動物などを含むが、これらに限定されない、任意の動物(例えば、哺乳動物)を指す。典型的に、用語「対象」および「患者」は、ヒト対象を参照して本明細書において互換的に使用される。

【００７５】
発明の詳細な説明
本発明によって解決される技術的課題、技術的スキームおよび有利な効果がより明確に理解されるために、本発明を図および態様と組み合わせて詳細にさらに説明する。本明細書に記載される特定の態様は、本発明を限定するのではなく、本発明を説明するために使用されるに過ぎないことが、理解されるべきである。
【００７６】
一局面において、本発明は、一般に、液体製剤組成物に関する。液体製剤組成物は、溶媒と、溶媒中に分散または溶解された界面活性剤とを含み、溶液または安定した懸濁液を形成する。液体製剤組成物は、約60 mN/m未満の表面張力、および約5.0～約7.4のpH値を特徴とする。
【００７７】
液体製剤組成物のある態様において、溶媒は、水、エタノール、グリセロール、医療用シリコーン油および食用植物油、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。ある好ましい態様において、溶媒は水を含む。
【００７８】
ある態様において、液体製剤組成物の表面張力は約40 mN/m未満（例えば、約35 mN/m未満、約30 mN/m未満、約27 mN/m未満、約25 mN/m未満）である。
【００７９】
ある態様において、液体製剤組成物のpH値は約6.0～約7.4（例えば、約6.0、6.2、6.4、6.6、6.8、7.0、7.2、7.4）である。
【００８０】
本発明の液体製剤組成物中に用いられる界面活性剤は、任意の適切な界面活性剤、例えば、天然界面活性剤もしくは合成界面活性剤、またはそれらの組み合わせであり得る。
【００８１】
例示的な界面活性剤は、天然リン脂質、ステロール、肺サーファクタント、ステアリン酸、オレイン酸、ラウリン酸、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、ソルビタン脂肪酸、ポリソルベート、ポリオキシエチレンステアレート、ポリオキシエチレン-脂肪アルコールエーテル、ポロキサマー、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、コレステリルエステル、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリエチレングリコール、またはそれらの組み合わせを含む。
【００８２】
ある態様において、界面活性剤は、レシチン、ステロール、肺サーファクタント、ポロキサマー、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、コレステリルエステル、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリエチレングリコール、ホスファチジルセリン、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。
【００８３】
液体製剤組成物のある態様において、界面活性剤の含有量は約0.0001 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、かつ溶媒の含有量は約75.0 wt%～約99.9999 wt%の範囲である。
【００８４】
ある態様において、液体製剤組成物は医薬有効成分を含み、ここで、医薬有効成分は、鼻炎、副鼻腔炎、下気道炎、中耳炎、外耳炎、口内乾燥症、眼球乾燥症、鼻粘膜乾燥症、またはそれらの組み合わせを治療するための薬剤のうちの1つより選択される。
【００８５】
任意の適切な医薬有効成分が用いられ得る。例えば、液体製剤組成物の医薬有効成分は、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、モメタゾン、デキサメタゾン、フルオシノロンアセトニド、ブデソニド、フルチカゾン、塩酸エフェドリン、塩酸キシロメタゾリン、塩酸レボカバスチン、塩酸アゼラスチン、ソウジ

シ（fructus xanthii）、タンポポ、オウゴン（radix scutellariae）、ニガウリ、マオウ（herba ephedrae）、シンイ（flos magnoliae）、サイシン（herba asari）、ビャクシ（radix angelicae dahuricae）、セキショウブ（rhizome acori tatarinowii）、カテキュー、ロンジン茶、オウバク（cortex phellodendri）、オフロキサシン、レボフロキサシン、ノルフロキサシン、ロメフロキサシン、トスフロキサシン、スパルフロキサシン、ロキシスロマイシン、クロロミセチン、ペニシリン、クリンダマイシン、ニトロフラゾン、アモキシリン、アンピシリン、クラブラン酸カリウム、セファクロル、セフィキシム、セフジニル、セフラジン、セファレキシン、セフポドキシム、セフロキシムアキセチル、セフプロジル、アジスロマイシン、ミノサイクリン、アセチルミデカマイシン、アセチルスピラマイシン、メトロニダゾール、ジャコウ、無水硫酸アルミニウムカリウム、カラミン、ボルネオール、コチニール、ソクハクヨウ（cacumen platycladi）、エキナセア根（echinacea root）、バプティシア・ティンクトリア根（baptisia tinctoria root）、D-パンテノール、グリセリン、ヒアルロン酸、ブタンジオール、ポリエチレングリコール、プロパンジオール、ヘキサンジオール、キシリトール、ソルビトール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み得る。

【００８６】

液体製剤組成物のある態様において、界面活性剤の含有量は約0.0001 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、溶媒の含有量は約70.0 wt%～約99.9989 wt%の範囲であり、かつ医薬有効成分の含有量は約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である。

【００８７】

本発明の液体製剤組成物は、静菌剤、香味剤、安定剤、抗酸化剤、またはそれらの組み合わせのうちの1つをさらに含み得る。

【００８８】

液体製剤組成物のある態様において、静菌剤は、パラベンもしくはその塩、安息香酸もしくはその塩、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、フェニル酢酸、フェノキシエタノール、ラウリン酸モノグリセリド、クロロブタノール、ソルビン酸もしくはその塩、プロピオン酸カルシウム、プロピオン酸ナトリウム、デヒドロ酢酸もしくはその塩、二酢酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、酢酸クロルヘキシジン、プロパンジオール、二酸化炭素、ナイシン、ナタマイシン、モモルジシン、チメロサール、硝酸第二水銀、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。

【００８９】

液体製剤組成物のある態様において、香味剤は、メントール、ボルネオール、レモン油、パチョリ油、桂皮油、ナツメチンキ、バニリン、ハッカ油、ローズ油、ユーカリ油、スペアミント油、オイゲノール、シトラール、ジャスミン抽出物、キク抽出物、モクセイ抽出物、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、テルピネオール、メチルシクロペンテノロン、α-アミル桂皮アルデヒド、酪酸、ヘキサン酸、酢酸イソアミル、酢酸ベンジル、酢酸リナリル、プロピオン酸エチル、酪酸エチル、酪酸イソアミル、酪酸ベンジル、イソ吉草酸イソアミル、ヘキサン酸エチル、ヘプタン酸エチル、乳酸エチル、ヘキサン酸アリル、γ-ノナラクトン、エチルマルトール、シクロヘキシルプロピオン酸アリル、マルトール、γ-ウンデカラクトン、ラズベリーケトン、プロピオン酸ベンジル、酪酸ブチル、イソ吉草酸エチル、ギ酸エチル、安息香酸ベンジル、メチルピラジン、2,3-ジメチルピラジン、トリメチルピラジン、2-アセチルピラジン、4-メチル-5-(β-ヒドロキシエチル)チアゾール、2-アセチルチアゾール、2,3,5,6-テトラメチルピラジン、ヘキサデカナール、エチルバニリン、ヒドロキシルシトロネラール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む；

【００９０】

液体製剤組成物のある態様において、安定剤は、レシチン、ポロキサマー、サポニン、タンニン、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、プロパンジオール脂肪酸エステル、コレステロール、コレステロールエステル、ポリエチレングリコール、セルロースもしくはその誘導体、デキストリン、アラビヤゴム、トラガカントゴム、ペクチンセ

ルロースチーズ、ゼラチン、アルギン酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。

【００９１】

液体製剤組成物のある態様において、抗酸化剤は、tert-ブチルヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、tert-ブチルヒドロキノン、没食子酸プロピル、パルミチン酸アスコルビル、チオジプロピオン酸ジラウリル、4-ヘキシルレゾルシノール、トコフェロール、L-アスコルビン酸、D-エリソルビン酸ナトリウム、茶ポリフェノール、ローズマリー抽出物、ショウガ抽出物、糖アルコール、アミノ酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。

【００９２】

液体製剤組成物のある態様において、界面活性剤の含有量は約0.0001 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、溶媒の含有量は約63.0 wt%～約99.9879 wt%の範囲であり、静菌剤の含有量は約0.001 wt%～約2.0 wt%の範囲であり、香味剤の含有量は約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、かつ抗酸化剤の含有量は約0.001 wt%～5.0 wt%の範囲である。液体製剤組成物のある態様において、界面活性剤の含有量は約0.0001 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、溶媒の含有量は約58.0 wt%～約99.9869 wt%の範囲であり、静菌剤の含有量は約0.001 wt%～約2.0 wt%の範囲であり、香味剤の含有量は約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、かつ抗酸化剤の含有量は約0.001 wt%～5.0 wt%の範囲であり、医薬有効成分のその含有量が約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である。

【００９３】

別の局面において、本発明は、一般に、液体製剤組成物に関する。液体製剤組成物は、溶媒と、溶媒中に分散された液体粒子とを含み、ここで、液体粒子は界面活性剤を含む。液体製剤組成物は乳濁液である。液体粒子の体積平均粒径は約100 μm未満である。液体製剤組成物は、約60 mN/m未満の表面張力および約15 mVより大きいゼータ電位の絶対値を特徴とする。

【００９４】

液体製剤組成物のある態様において、溶媒は、水、エタノール、グリセロール、医療用シリコーン油および食用植物油、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。ある好ましい態様において、溶媒は水を含む。

【００９５】

ある態様において、液体製剤組成物のゼータ電位の絶対値は約20 mVより大きい（例えば、約25 mVより大きい、約30 mVより大きい、約35 mVより大きい、約40 mVより大きい、約40 mVより大きい、約45 mVより大きい、約50 mVより大きい）。

【００９６】

液体製剤組成物のある態様において、液体粒子の体積平均粒径は約50 nm～約100 μm（例えば、約100 nm～約100 μm、約500 nm～約100 μm、約1 μm～約100 μm、約10 μm～約100 μm、約50 nm～約50 μm、約50 nm～約10 μm、約50 nm～約5 μm、約50 nm～約1 μm）である。

【００９７】

ある態様において、液体粒子の体積平均粒径は約1 μm～約100 μm（例えば、約1 μm～約10 μm、約5 μm～約100 μm、約20 μm～約100 μm、約50 μm～約100 μm、約1 μm～約50 μm、約1 μm～約20 μm、約1 μm～約10 μm）である。ある態様において、液体粒子の体積平均粒径は約500 nm～約1 μmである。ある態様において、液体粒子の体積平均粒径は約50 nm～約500 nm（例えば、約100 nm～約500 nm、約200 nm～約500 nm、約50 nm～約300 nm、約50 nm～約200 nm、約50 nm～約100 nm）である。

【００９８】

ある態様において、液体製剤組成物のpH値は、約5.0～約7.4（例えば、約5.5～約7.4、約6.0～約7.4、約7.0～約7.4、約5.0～約7.0、約5.0～約6.5、約5.0～約6.0、約5.0～約5.5）である。

【００９９】

ある態様において、液体製剤組成物の表面張力は約40 mN/m未満（例えば、約35 mN/m未満、約30 mN/m未満、約27 mN/m未満、約25 mN/m未満）である。

【０１００】

本発明の液体製剤組成物中に用いられる界面活性剤は、任意の適切な界面活性剤、例えば、天然界面活性剤もしくは合成界面活性剤、またはそれらの組み合わせであり得る。

【０１０１】

例示的な界面活性剤は、天然リン脂質、ステロール、肺サーファクタント、ステアリン酸、オレイン酸、ラウリン酸、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、ソルビタン脂肪酸、ポリソルベート、ポリオキシエチレンステアレート、ポリオキシエチレン-脂肪アルコールエーテル、ポロキサマー、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、コレステリルエステル、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリエチレングリコール、またはそれらの組み合わせを含む。

【０１０２】

ある態様において、界面活性剤は、レシチン、ステロール、肺サーファクタント、ポロキサマー、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、コレステリルエステル、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリエチレングリコール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。

【０１０３】

液体製剤組成物のある態様において、界面活性剤の含有量は約0.1 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、かつ溶媒の含有量は約75.0 wt%～約99.9 wt%の範囲である。

【０１０４】

ある態様において、液体製剤組成物は、静菌剤、香味剤、安定剤、抗酸化剤、またはそれらの組み合わせのうちの1つをさらに含む。

【０１０５】

ある態様において、静菌剤は、パラベンもしくはその塩、安息香酸もしくはその塩、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、フェニル酢酸、フェノキシエタノール、ラウリン酸モノグリセリド、クロロブタノール、ソルビン酸もしくはその塩、プロピオン酸カルシウム、プロピオン酸ナトリウム、デヒドロ酢酸もしくはその塩、二酢酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、酢酸クロルヘキシジン、プロパンジオール、二酸化炭素、ナイシン、ナタマイシン、モモルジシン、チメロサール、硝酸第二水銀、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。

【０１０６】

ある態様において、香味剤は、メントール、ボルネオール、レモン油、パチョリ油、桂皮油、ナツメチンキ、バニリン、ハッカ油、ローズ油、ユーカリ油、スペアミント油、オイゲノール、シトラール、ジャスミン抽出物、キク抽出物、モクセイ抽出物、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、テルピネオール、メチルシクロペンテノロン、α-アミル桂皮アルデヒド、酪酸、ヘキサン酸、酢酸イソアミル、酢酸ベンジル、酢酸リナリル、プロピオン酸エチル、酪酸エチル、酪酸イソアミル、酪酸ベンジル、イソ吉草酸イソアミル、ヘキサン酸エチル、ヘプタン酸エチル、乳酸エチル、ヘキサン酸アリル、γ-ノナラクトン、エチルマルトール、シクロヘキシルプロピオン酸アリル、マルトール、γ-ウンデカラクトン、ラズベリーケトン、プロピオン酸ベンジル、酪酸ブチル、イソ吉草酸エチル、ギ酸エチル、安息香酸ベンジル、メチルピラジン、2,3-ジメチルピラジン、トリメチルピラジン、2-アセチルピラジン、4-メチル-5-(β-ヒドロキシエチル)チアゾール、2-アセチルチアゾール、2,3,5,6-テトラメチルピラジン、ヘキサデカナール、エチルバニリン、ヒドロキシルシトロネラール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む；

【０１０７】

ある態様において、安定剤は、レシチン、ポロキサマー、サポニン、タンニン、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、プロパンジオール脂肪酸エステル、コレステロール、コレステロールエステル、ポリエチレングリコール、セルロースもしくはその

誘導体、デキストリン、アラビヤゴム、トラガカントゴム、ペクチンセルロースチーズ、ゼラチン、アルギン酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。

【０１０８】

ある態様において、抗酸化剤は、tert-ブチルヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、tert-ブチルヒドロキノン、没食子酸プロピル、パルミチン酸アスコルビル、チオジプロピオン酸ジラウリル、4-ヘキシルレゾルシノール、トコフェロール、L-アスコルビン酸、D-エリソルビン酸ナトリウム、茶ポリフェノール、ローズマリー抽出物、ショウガ抽出物、糖アルコール、アミノ酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。

【０１０９】

液体製剤組成物のある態様において、界面活性剤の含有量は約0.1 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、溶媒の含有量は約58.0 wt%～約99.878 wt%の範囲であり、静菌剤の含有量は約0.001 wt%～約2.0 wt%の範囲であり、香味剤の含有量は約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、安定剤の含有量は約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、かつ抗酸化剤の含有量は約0.001 wt%～5.0 wt%の範囲である。

【０１１０】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、液体製剤組成物に関する。液体製剤組成物は以下を含む：医薬有効成分；溶媒；および溶媒中に分散された液体粒子であって、界面活性剤を含む液体粒子。液体製剤組成物は乳濁液である。液体粒子の体積平均粒径は約100 μm未満である。医薬有効成分は、鼻炎、副鼻腔炎、下気道炎、中耳炎、外耳炎、口内乾燥症、眼球乾燥症、鼻粘膜乾燥症、またはそれらの組み合わせを治療するための薬剤のうちの1つより選択される。液体製剤組成物は、約60 mN/m未満の表面張力および約15 mVより大きいゼータ電位の絶対値を特徴とする。

【０１１１】

液体製剤組成物のある態様において、溶媒は、水、エタノール、グリセロール、医療用シリコーン油および食用植物油、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。ある好ましい態様において、溶媒は水を含む。

【０１１２】

ある態様において、液体製剤組成物のゼータ電位の絶対値は約20 mVより大きい（例えば、約25 mVより大きい、約30 mVより大きい、約35 mVより大きい、約40 mVより大きい、約40 mVより大きい、約45 mVより大きい、約50 mVより大きい）。

【０１１３】

液体製剤組成物のある態様において、液体粒子の体積平均粒径は約50 nm～約100 μm（例えば、約100 nm～約100 μm、約500 nm～約100 μm、約1 μm～約100 μm、約10 μm～約100 μm、約50 nm～約50 μm、約50 nm～約10 μm、約50 nm～約5 μm、約50 nm～約1 μm）である。

【０１１４】

ある態様において、液体粒子の体積平均粒径は約1 μm～約100 μm（例えば、約1 μm～約10 μm、約5 μm～約100 μm、約20 μm～約100 μm、約50 μm～約100 μm、約1 μm～約50 μm、約1 μm～約20 μm、約1 μm～約10 μm）である。ある態様において、液体粒子の体積平均粒径は約500 nm～約1 μmである。ある態様において、液体粒子の体積平均粒径は約50 nm～約500 nm（例えば、約100 nm～約500 nm、約200 nm～約500 nm、約50 nm～約300 nm、約50 nm～約200 nm、約50 nm～約100 nm）である。

【０１１５】

ある態様において、液体製剤組成物のpH値は、約5.0～約7.4（例えば、約5.5～約7.4、約6.0～約7.4、約7.0～約7.4、約5.0～約7.0、約5.0～約6.5、約5.0～約6.0、約5.0～約5.5）である。

【０１１６】

ある態様において、液体製剤組成物の表面張力は約40 mN/m未満（例えば、約35 mN/m未満、約30 mN/m未満、約27 mN/m未満、約25 mN/m未満）である。

【０１１７】
本発明の液体製剤組成物中に用いられる界面活性剤は、任意の適切な界面活性剤、例えば、天然界面活性剤もしくは合成界面活性剤、またはそれらの組み合わせであり得る。
【０１１８】
例示的な界面活性剤は、天然リン脂質、ステロール、肺サーファクタント、ステアリン酸、オレイン酸、ラウリン酸、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、ソルビタン脂肪酸、ポリソルベート、ポリオキシエチレンステアレート、ポリオキシエチレン-脂肪アルコールエーテル、ポロキサマー、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、コレステリルエステル、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリエチレングリコール、またはそれらの組み合わせを含む。
【０１１９】
ある態様において、界面活性剤は、レシチン、ステロール、肺サーファクタント、ポロキサマー、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、コレステリルエステル、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリエチレングリコール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。
【０１２０】
任意の適切な医薬有効成分が用いられ得る。例えば、液体製剤組成物の医薬有効成分は、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、モメタゾン、デキサメタゾン、フルオシノロンアセトニド、ブデソニド、フルチカゾン、塩酸エフェドリン、塩酸キシロメタゾリン、塩酸レボカバスチン、塩酸アゼラスチン、ソウジシ、タンポポ、オウゴン、ニガウリ、マオウ、シンイ、サイシン、ビャクシ、セキショウブ、カテキュー、ロンジン茶、オウバク、オフロキサシン、レボフロキサシン、ノルフロキサシン、ロメフロキサシン、トスフロキサシン、スパルフロキサシン、ロキシスロマイシン、クロロミセチン、ペニシリン、クリンダマイシン、ニトロフラゾン、アモキシリン、アンピシリン、クラブラン酸カリウム、セファクロル、セフィキシム、セフジニル、セフラジン、セファレキシン、セフポドキシム、セフロキシムアキセチル、セフプロジル、アジスロマイシン、ミノサイクリン、アセチルミデカマイシン、アセチルスピラマイシン、メトロニダゾール、ジャコウ、無水硫酸アルミニウムカリウム、カラミン、ボルネオール、コチニール、ソクハクヨウ、エキナセア根、バプティシア・ティンクトリア根、D-パンテノール、グリセリン、ヒアルロン酸、ブタンジオール、ポリエチレングリコール、プロパンジオール、ヘキサンジオール、キシリトール、ソルビトール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み得る。
【０１２１】
液体製剤組成物のある態様において、界面活性剤の含有量は約0.1 wt%～約25.0 wt%の範囲であり；溶媒の含有量は約70.0 wt%～約99.899 wt%の範囲であり；かつ医薬有効成分の含有量は約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である。
【０１２２】
ある態様において、液体製剤組成物は、静菌剤、香味剤、安定剤、抗酸化剤、またはそれらの組み合わせのうちの1つをさらに含む。
【０１２３】
ある態様において、静菌剤は、パラベンもしくはその塩、安息香酸もしくはその塩、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、フェニル酢酸、フェノキシエタノール、ラウリン酸モノグリセリド、クロロブタノール、ソルビン酸もしくはその塩、プロピオン酸カルシウム、プロピオン酸ナトリウム、デヒドロ酢酸もしくはその塩、二酢酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、酢酸クロルヘキシジン、プロパンジオール、二酸化炭素、ナイシン、ナタマイシン、モモルジシン、チメロサール、硝酸第二水銀、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。
【０１２４】
ある態様において、香味剤は、メントール、ボルネオール、レモン油、パチョリ油、桂

皮油、ナツメチンキ、バニリン、ハッカ油、ローズ油、ユーカリ油、スペアミント油、オイゲノール、シトラール、ジャスミン抽出物、キク抽出物、モクセイ抽出物、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、テルピネオール、メチルシクロペンテノロン、α-アミル桂皮アルデヒド、酪酸、ヘキサン酸、酢酸イソアミル、酢酸ベンジル、酢酸リナリル、プロピオン酸エチル、酪酸エチル、酪酸イソアミル、酪酸ベンジル、イソ吉草酸イソアミル、ヘキサン酸エチル、ヘプタン酸エチル、乳酸エチル、ヘキサン酸アリル、γ-ノナラクトン、エチルマルトール、シクロヘキシルプロピオン酸アリル、マルトール、γ-ウンデカラクトン、ラズベリーケトン、プロピオン酸ベンジル、酪酸ブチル、イソ吉草酸エチル、ギ酸エチル、安息香酸ベンジル、メチルピラジン、2,3-ジメチルピラジン、トリメチルピラジン、2-アセチルピラジン、4-メチル-5-(β-ヒドロキシエチル)チアゾール、2-アセチルチアゾール、2,3,5,6-テトラメチルピラジン、ヘキサデカナール、エチルバニリン、ヒドロキシルシトロネラール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。

【０１２５】

ある態様において、安定剤は、レシチン、ポロキサマー、サポニン、タンニン、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、プロパンジオール脂肪酸エステル、コレステロール、コレステロールエステル、ポリエチレングリコール、セルロースもしくはその誘導体、デキストリン、アラビヤゴム、トラガカントゴム、ペクチンセルロースチーズ、ゼラチン、アルギン酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む；かつ

【０１２６】

ある態様において、抗酸化剤は、tert-ブチルヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、tert-ブチルヒドロキノン、没食子酸プロピル、パルミチン酸アスコルビル、チオジプロピオン酸ジラウリル、4-ヘキシルレゾルシノール、トコフェロール、L-アスコルビン酸、D-エリソルビン酸ナトリウム、茶ポリフェノール、ローズマリー抽出物、ショウガ抽出物、糖アルコール、アミノ酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。

【０１２７】

液体製剤組成物のある態様において、界面活性剤の含有量は約0.1 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、溶媒の含有量は約53.0 wt%～約99.877 wt%の範囲であり、静菌剤の含有量は約0.001 wt%～約2.0 wt%の範囲であり、香味剤の含有量は約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、安定剤の含有量は約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、抗酸化剤の含有量は約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、かつ医薬有効成分の含有量は約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である。

【０１２８】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、薬物送達デバイスに関する。薬物送達デバイスは以下を含む：出口を含む液体を保持するための格納容器、および格納容器中に保持された液体製剤組成物。液体製剤組成物は、乳濁液であり、かつ、溶媒と、その中に分散された、界面活性剤を含む液体粒子とを含む。液体粒子の体積平均粒径は約100 μm未満である。液体製剤組成物は、約60 mN/m未満の表面張力および約15 mVより大きいゼータ電位の絶対値を特徴とする。

【０１２９】

薬物送達デバイスのある態様において、格納容器は、出口からの液体製剤組成物の制御スプレーイングを可能にするスプレー器として機能するように構成されている。

【０１３０】

薬物送達デバイスのある態様において、格納容器は、出口からの液体製剤組成物の制御滴下を可能にする滴下デバイスとして機能するように構成されている。

【０１３１】

薬物送達デバイスのある態様において、液体製剤組成物のゼータ電位の絶対値は約20 mVより大きい（例えば、約25 mVより大きい、約30 mVより大きい、約35 mVより大きい、約40 mVより大きい、約40 mVより大きい、約45 mVより大きい、約50 mVより大きい）。

【０１３２】

薬物送達デバイスのある態様において、液体粒子の体積平均粒径は約50 nm～約100 μm（例えば、約100 nm～約100 μm、約500 nm～約100 μm、約1 μm～約100 μm、約10 μm～約100 μm、約50 nm～約50 μm、約50 nm～約10 μm、約50 nm～約5 μm、約50 nm～約1 μm）である。

【０１３３】

薬物送達デバイスのある態様において、液体粒子の体積平均粒径は約1 μm～約100 μm（例えば、約1 μm～約10 μm、約5 μm～約100 μm、約20 μm～約100 μm、約50 μm～約100 μm、約1 μm～約50 μm、約1 μm～約20 μm、約1 μm～約10 μm）である。ある態様において、液体粒子の体積平均粒径は約500 nm～約1 μmである。ある態様において、液体粒子の体積平均粒径は約50 nm～約500 nm（例えば、約100 nm～約500 nm、約200 nm～約500 nm、約50 nm～約300 nm、約50 nm～約200 nm、約50 nm～約100 nm）である。

【０１３４】

薬物送達デバイスのある態様において、液体製剤組成物のpH値は、約5.0～約7.4（例えば、約5.5～約7.4、約6.0～約7.4、約7.0～約7.4、約5.0～約7.0、約5.0～約6.5、約5.0～約6.0、約5.0～約5.5）である。

【０１３５】

薬物送達デバイスのある態様において、液体製剤組成物の表面張力は約40 mN/m未満（例えば、約35 mN/m未満、約30 mN/m未満、約27 mN/m未満、約25 mN/m未満）である。

【０１３６】

薬物送達デバイスのある態様において、界面活性剤は、天然界面活性剤もしくは合成界面活性剤、またはそれらの組み合わせである。

【０１３７】

例示的な界面活性剤は、天然リン脂質、ステロール、肺サーファクタント、ステアリン酸、オレイン酸、ラウリン酸、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、ソルビタン脂肪酸、ポリソルベート、ポリオキシエチレンステアレート、ポリオキシエチレン-脂肪アルコールエーテル、ポロキサマー、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、コレステリルエステル、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリエチレングリコール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。

【０１３８】

薬物送達デバイスのある態様において、界面活性剤は、レシチン、ステロール、肺サーファクタント、ポロキサマー、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、コレステリルエステル、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリエチレングリコール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。

【０１３９】

任意の適切な溶媒が用いられ得る。薬物送達デバイスのある態様において、溶媒は、水、エタノール、グリセロール、医療用シリコーン油および食用植物油、またはそれらの組み合わせのうちの1つである。

【０１４０】

薬物送達デバイスのある態様において、液体製剤組成物中において、界面活性剤の含有量は約0.1 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、かつ溶媒の含有量は約75.0 wt%～約99.9 wt%の範囲である。

【０１４１】

薬物送達デバイスのある態様において、液体製剤組成物は医薬有効成分をさらに含み、ここで、医薬有効成分は、鼻炎、副鼻腔炎、下気道炎、中耳炎、外耳炎、口内乾燥症、眼球乾燥症、鼻粘膜乾燥症、またはそれらの組み合わせを治療するための薬剤のうちの1つより選択される。

【０１４２】

任意の適切な医薬有効成分が用いられ得る。例えば、液体製剤組成物の医薬有効成分は

、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、モメタゾン、デキサメタゾン、フルオシノロンアセトニド、ブデソニド、フルチカゾン、塩酸エフェドリン、塩酸キシロメタゾリン、塩酸レボカバスチン、塩酸アゼラスチン、ソウジシ、タンポポ、オウゴン、ニガウリ、マオウ、シンイ、サイシン、ビャクシ、セキショウブ、カテキュー、ロンジン茶、オウバク、オフロキサシン、レボフロキサシン、ノルフロキサシン、ロメフロキサシン、トスフロキサシン、スパルフロキサシン、ロキシスロマイシン、クロロミセチン、ペニシリン、クリンダマイシン、ニトロフラゾン、アモキシリン、アンピシリン、クラブラン酸カリウム、セファクロル、セフィキシム、セフジニル、セフラジン、セファレキシン、セフポドキシム、セフロキシムアキセチル、セフプロジル、アジスロマイシン、ミノサイクリン、アセチルミデカマイシン、アセチルスピラマイシン、メトロニダゾール、ジャコウ、無水硫酸アルミニウムカリウム、カラミン、ボルネオール、コチニール、ソクハクヨウ、エキナセア根、バプティシア・ティンクトリア根、D-パンテノール、グリセリン、ヒアルロン酸、ブタンジオール、ポリエチレングリコール、プロパンジオール、ヘキサンジオール、キシリトール、ソルビトール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み得る。

【０１４３】

薬物送達デバイスのある態様において、液体製剤組成物中において、界面活性剤の含有量は約0.1 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、溶媒の含有量は約70.0 wt%～約99.899 wt%の範囲であり、かつ医薬有効成分の含有量は約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である。

【０１４４】

薬物送達デバイスのある態様において、液体製剤組成物は、静菌剤、香味剤、安定剤、抗酸化剤、またはそれらの組み合わせのうちの1つをさらに含む。

【０１４５】

薬物送達デバイスのある態様において、静菌剤は、パラベンもしくはその塩、安息香酸もしくはその塩、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、フェニル酢酸、フェノキシエタノール、ラウリン酸モノグリセリド、クロロブタノール、ソルビン酸もしくはその塩、プロピオン酸カルシウム、プロピオン酸ナトリウム、デヒドロ酢酸もしくはその塩、二酢酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、酢酸クロルヘキシジン、プロパンジオール、二酸化炭素、ナイシン、ナタマイシン、モモルジシン、チメロサール、硝酸第二水銀、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。

【０１４６】

薬物送達デバイスのある態様において、香味剤は、メントール、ボルネオール、レモン油、パチョリ油、桂皮油、ナツメチンキ、バニリン、ハッカ油、ローズ油、ユーカリ油、スペアミント油、オイゲノール、シトラール、ジャスミン抽出物、キク抽出物、モクセイ抽出物、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、テルピネオール、メチルシクロペンテノロン、α-アミル桂皮アルデヒド、酪酸、ヘキサン酸、酢酸イソアミル、酢酸ベンジル、酢酸リナリル、プロピオン酸エチル、酪酸エチル、酪酸イソアミル、酪酸ベンジル、イソ吉草酸イソアミル、ヘキサン酸エチル、ヘプタン酸エチル、乳酸エチル、ヘキサン酸アリル、γ-ノナラクトン、エチルマルトール、シクロヘキシルプロピオン酸アリル、マルトール、γ-ウンデカラクトン、ラズベリーケトン、プロピオン酸ベンジル、酪酸ブチル、イソ吉草酸エチル、ギ酸エチル、安息香酸ベンジル、メチルピラジン、2,3-ジメチルピラジン、トリメチルピラジン、2-アセチルピラジン、4-メチル-5-(β-ヒドロキシエチル)チアゾール、2-アセチルチアゾール、2,3,5,6-テトラメチルピラジン、ヘキサデカナール、エチルバニリン、ヒドロキシルシトロネラール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。

【０１４７】

薬物送達デバイスのある態様において、安定剤は、レシチン、ポロキサマー、サポニン、タンニン、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、プロパンジオール脂肪酸エステル、コレステロール、コレステロールエステル、ポリエチレングリコール、セルロースもしくはその誘導体、デキストリン、アラビヤゴム、トラガカントゴム、ペクチン

セルロースチーズ、ゼラチン、アルギン酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。

【０１４８】

薬物送達デバイスのある態様において、抗酸化剤は、tert-ブチルヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、tert-ブチルヒドロキノン、没食子酸プロピル、パルミチン酸アスコルビル、チオジプロピオン酸ジラウリル、4-ヘキシルレゾルシノール、トコフェロール、L-アスコルビン酸、D-エリソルビン酸ナトリウム、茶ポリフェノール、ローズマリー抽出物、ショウガ抽出物、糖アルコール、アミノ酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。

【０１４９】

薬物送達デバイスのある態様において、液体製剤組成物中において、界面活性剤の含有量は約0.1 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、溶媒の含有量は約58.0 wt%～約99.878 wt%の範囲であり、静菌剤の含有量は約0.001 wt%～約2.0 wt%の範囲であり、香味剤の含有量は約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、安定剤の含有量は約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、かつ抗酸化剤の含有量は約0.001 wt%～5.0 wt%の範囲である。薬物送達デバイスのある態様において、医薬有効成分の含有量は約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である。

【０１５０】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、液体製剤組成物を調製するための方法に関する。方法は以下を含む：(S1)界面活性剤を溶媒中に溶解または分散し、溶液または安定した懸濁液を形成する工程；および(S2)溶液または安定した懸濁液を調節し、約60 mN/m未満の表面張力および約5.0～約7.4のpH値を特徴とする液体製剤組成物を形成する工程。

【０１５１】

方法のある態様において、界面活性剤は、天然リン脂質、ステロール、肺サーファクタント、ステアリン酸、オレイン酸、ラウリン酸、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、ソルビタン脂肪酸、ポリソルベート、ポリオキシエチレンステアレート、ポリオキシエチレン-脂肪アルコールエーテル、ポロキサマー、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、コレステリルエステル、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリエチレングリコール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。

【０１５２】

方法のある態様において、界面活性剤は、レシチン、ステロール、肺サーファクタント、ポロキサマー、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、コレステリルエステル、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリエチレングリコール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み；かつその溶媒は、水、エタノール、グリセロール、医療用シリコーン油、食用植物油、またはそれらの組み合わせのうちの1つである。

【０１５３】

方法のある態様において、液体製剤組成物中において、界面活性剤の含有量は約0.0001 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、かつ溶媒の含有量は約75.0 wt%～約99.9999 wt%の範囲である。

【０１５４】

方法のある態様において、工程(S2)において、医薬有効成分を界面活性剤および溶媒と均一に混合し、ここで、医薬有効成分は、鼻炎、副鼻腔炎、下気道炎、中耳炎、外耳炎、口内乾燥症、眼球乾燥症、鼻粘膜乾燥症、またはそれらの組み合わせを治療するための薬剤のうちの1つを含む。

【０１５５】

任意の適切な医薬有効成分、例えば、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、モメタゾン、デキサメタゾン、フルオシノロンアセトニド、ブデソニド、フルチカゾン、塩酸エフェドリン、塩酸キシロメタゾリン、塩酸レボカ

バスチン、塩酸アゼラスチン、ソウジシ、タンポポ、オウゴン、ニガウリ、マオウ、シンイ、サイシン、ビャクシ、セキショウブ、カテキュー、ロンジン茶、コルテックス・フェロデンドロニ（cortex phellodendroni）、オフロキサシン、レボフロキサシン、ノルフロキサシン、ロメフロキサシン、トスフロキサシン、スパルフロキサシン、ロキシスロマイシン、クロロミセチン、ペニシリン、クリンダマイシン、ニトロフラゾン、アモキシリン、アンピシリン、クラブラン酸カリウム、セファクロル、セフィキシム、セフジニル、セフラジン、セファレキシン、セフポドキシム、セフロキシムアキセチル、セフプロジル、アジスロマイシン、ミノサイクリン、アセチルミデカマイシン、アセチルスピラマイシン、メトロニダゾール、ジャコウ、無水硫酸アルミニウムカリウム、カラミン、ボルネオール、コチニール、ソクハクヨウ、エキナセア根、バプティシア・ティンクトリア根、D-パンテノール、グリセリン、ヒアルロン酸、ブタンジオール、ポリエチレングリコール、プロパンジオール、ヘキサンジオール、キシリトール、ソルビトール、またはそれらの組み合わせのうちの1つが用いられ得る。

【０１５６】

方法のある態様において、液体製剤組成物中において、界面活性剤の含有量は約0.0001 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、溶媒の含有量は約70.0 wt%～約99.9989 wt%の範囲であり、かつ医薬有効成分の含有量は約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である。

【０１５７】

ある態様において、方法は、静菌剤、香味剤、安定剤、抗酸化剤、またはそれらの組み合わせのうちの1つを溶媒中に溶解または分散する工程をさらに含む。

【０１５８】

方法のある態様において、液体製剤組成物中において、界面活性剤の含有量は約0.0001 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、溶媒の含有量は約63.0 wt%～約99.9879 wt%の範囲であり、静菌剤の含有量は約0.001 wt%～約2.0 wt%の範囲であり、香味剤の含有量は約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、かつ抗酸化剤の含有量は約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である。ある態様において、界面活性剤の含有量は約0.0001 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、溶媒の含有量は約58.0 wt%～約99.9869 wt%の範囲であり、静菌剤の含有量は約0.001 wt%～約2.0 wt%の範囲であり、香味剤の含有量は約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、かつ抗酸化剤の含有量は約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、医薬成分の含有量は約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である。

【０１５９】

方法のある態様において、静菌剤は、パラベンもしくはその塩、安息香酸もしくはその塩、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、フェニル酢酸、フェノキシエタノール、ラウリン酸モノグリセリド、クロロブタノール、ソルビン酸もしくはその塩、プロピオン酸カルシウム、プロピオン酸ナトリウム、デヒドロ酢酸もしくはその塩、二酢酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、酢酸クロルヘキシジン、プロパンジオール、二酸化炭素、ナイシン、ナタマイシン、モモルジシン、チメロサール、硝酸第二水銀、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。

【０１６０】

方法のある態様において、香味剤は、メントール、ボルネオール、レモン油、パチョリ油、桂皮油、ナツメチンキ、バニリン、ハッカ油、ローズ油、ユーカリ油、スペアミント油、オイゲノール、シトラール、ジャスミン抽出物、キク抽出物、モクセイ抽出物、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、テルピネオール、メチルシクロペンテノロン、α-アミル桂皮アルデヒド、酪酸、ヘキサン酸、酢酸イソアミル、酢酸ベンジル、酢酸リナリル、プロピオン酸エチル、酪酸エチル、酪酸イソアミル、酪酸ベンジル、イソ吉草酸イソアミル、ヘキサン酸エチル、ヘプタン酸エチル、乳酸エチル、ヘキサン酸アリル、γ-ノナラクトン、エチルマルトール、シクロヘキシルプロピオン酸アリル、マルトール、γ-ウンデカラクトン、ラズベリーケトン、プロピオン酸ベンジル、酪酸ブチル、イソ吉草酸エチル、ギ酸エチル、安息香酸ベンジル、メチルピラジン、2,3-ジメチルピラジン、トリメチルピラジン、2-アセチルピラジン、4-メチル-5-(β-ヒドロキシエチル)チアゾール

、2-アセチルチアゾール、2,3,5,6-テトラメチルピラジン、ヘキサデカナール、エチルバニリン、ヒドロキシルシトロネラール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。

【０１６１】

方法のある態様において、安定剤は、レシチン、ポロキサマー、サポニン、タンニン、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、プロパンジオール脂肪酸エステル、コレステロール、コレステロールエステル、ポリエチレングリコール、セルロースもしくはその誘導体、デキストリン、アラビヤゴム、トラガカントゴム、ペクチンセルロースチーズ、ゼラチン、アルギン酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。

【０１６２】

方法のある態様において、抗酸化剤は、tert-ブチルヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、tert-ブチルヒドロキノン、没食子酸プロピル、パルミチン酸アスコルビル、チオジプロピオン酸ジラウリル、4-ヘキシルレゾルシノール、トコフェロール(ビタミンE)、L-アスコルビン酸、D-エリソルビン酸ナトリウム、茶ポリフェノール、ローズマリー抽出物、ショウガ抽出物、糖アルコール、アミノ酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。

【０１６３】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、液体製剤組成物を調製するための方法に関する。方法は以下を含む：(S1)約40 KHz～約60 KHzの超音波を用いて約1分間～約3分間、界面活性剤を溶媒中に溶解または分散する工程；および(S2)3000 rpmを超える回転速度を特徴とする撹拌条件下で医薬有効成分、界面活性剤および溶媒を均一に混合し、約60 mN/m未満の表面張力および約15 mVより大きいゼータ電位の絶対値を特徴とする液体製剤組成物を形成する工程。

【０１６４】

ある態様において、方法は、工程(S2)の後、液体製剤組成物を超音波粉砕するかまたは高圧ホモジナイズし、約50 nm～約500 nmの範囲内の体積平均粒径を有する液体粒子を形成する工程をさらに含む。

【０１６５】

方法のある態様において、液体製剤組成物中において、界面活性剤の含有量は約0.1 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、かつ溶媒の含有量は約75.0 wt%～約99.9 wt%の範囲である。

【０１６６】

ある態様において、方法は、静菌剤、香味剤、安定剤、抗酸化剤、またはそれらの組み合わせのうちの1つを溶媒中に分散する工程をさらに含む。液体製剤組成物中において、界面活性剤の含有量は約0.1 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、溶媒の含有量は約58.0 wt%～約99.878 wt%の範囲であり、静菌剤の含有量は約0.001 wt%～約2.0 wt%の範囲であり、香味剤の含有量は約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、安定剤の含有量は約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、かつ抗酸化剤の含有量は約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である。

【０１６７】

方法のある態様において、静菌剤は、パラベンもしくはその塩、安息香酸もしくはその塩、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、フェニル酢酸、フェノキシエタノール、ラウリン酸モノグリセリド、クロロブタノール、ソルビン酸もしくはその塩、プロピオン酸カルシウム、プロピオン酸ナトリウム、デヒドロ酢酸もしくはその塩、二酢酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、酢酸クロルヘキシジン、プロパンジオール、二酸化炭素、ナイシン、ナタマイシン、モモルジシン、チメロサール、硝酸第二水銀、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。

【０１６８】

方法のある態様において、その香味剤は、メントール、ボルネオール、レモン油、パチョリ油、桂皮油、ナツメチンキ、バニリン、ハッカ油、ローズ油、ユーカリ油、スペアミント油、オイゲノール、シトラール、ジャスミン抽出物、キク抽出物、モクセイ抽出物、

ベンジルアルコール、フェニルエタノール、テルピネオール、メチルシクロペンテノロン、α-アミル桂皮アルデヒド、酪酸、ヘキサン酸、酢酸イソアミル、酢酸ベンジル、酢酸リナリル、プロピオン酸エチル、酪酸エチル、酪酸イソアミル、酪酸ベンジル、イソ吉草酸イソアミル、ヘキサン酸エチル、ヘプタン酸エチル、乳酸エチル、ヘキサン酸アリル、γ-ノナラクトン、エチルマルトール、シクロヘキシルプロピオン酸アリル、マルトール、γ-ウンデカラクトン、ラズベリーケトン、プロピオン酸ベンジル、酪酸ブチル、イソ吉草酸エチル、ギ酸エチル、安息香酸ベンジル、メチルピラジン、2,3-ジメチルピラジン、トリメチルピラジン、2-アセチルピラジン、4-メチル-5-(β-ヒドロキシエチル)チアゾール、2-アセチルチアゾール、2,3,5,6-テトラメチルピラジン、ヘキサデカナール、エチルバニリン、ヒドロキシルシトロネラール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。

【０１６９】

方法のある態様において、安定剤は、レシチン、ポロキサマー、サポニン、タンニン、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、プロパンジオール脂肪酸エステル、コレステロール、コレステロールエステル、ポリエチレングリコール、セルロースもしくはその誘導体、デキストリン、アラビヤゴム、トラガカントゴム、ペクチンセルロースチーズ、ゼラチン、アルギン酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。

【０１７０】

方法のある態様において、抗酸化剤は、tert-ブチルヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、tert-ブチルヒドロキノン、没食子酸プロピル、パルミチン酸アスコルビル、チオジプロピオン酸ジラウリル、4-ヘキシルレゾルシノール、トコフェロール、L-アスコルビン酸、D-エリソルビン酸ナトリウム、茶ポリフェノール、ローズマリー抽出物、ショウガ抽出物、糖アルコール、アミノ酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。

【０１７１】

任意の適切な界面活性剤が用いられ得る。方法のある態様において、界面活性剤は、天然リン脂質、ステロール、肺サーファクタント、ステアリン酸、オレイン酸、ラウリン酸、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、ソルビタン脂肪酸、ポリソルベート、ポリオキシエチレンステアレート、ポリオキシエチレン-脂肪アルコールエーテル、ポロキサマー、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、コレステリルエステル、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリエチレングリコール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。

【０１７２】

方法のある態様において、界面活性剤は、レシチン、ステロール、肺サーファクタント、ポロキサマー、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、コレステリルエステル、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリエチレングリコール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。

【０１７３】

ある態様において、本発明は、本発明の液体製剤組成物から溶媒を除去することによって得られる固体製剤組成物を提供する。

【０１７４】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、液体製剤組成物を調製するための方法に関する。方法は以下を含む：(S1)約40 KHz～約60 KHzの超音波を用いて約1分間～約3分間、界面活性剤を溶媒中に溶解または分散する工程；および(S2)3000 rpmを超える回転速度を特徴とする撹拌条件下で医薬有効成分、界面活性剤および溶媒を均一に混合し、乳濁液の形態の液体製剤組成物を形成する工程。液体製剤組成物は、溶媒と、その中に分散された、界面活性剤を含む液体粒子とを含む。液体粒子の体積平均粒径は約100 μm未満である。液体製剤組成物は、約60 mN/m未満の表面張力および約15 mVを超えるゼータ電位の絶対値を特徴とする。医薬有効成分は、鼻炎、副鼻腔炎、下気道炎、中耳炎、外耳炎、口内

乾燥症、眼球乾燥症、鼻粘膜乾燥症、またはそれらの組み合わせを治療するための薬剤のうちの1つより選択される。

【０１７５】

ある態様において、方法は、工程(S2)の後、液体製剤組成物を超音波粉砕するかまたは高圧ホモジナイズし、約50～約500 nmの範囲内の体積平均粒径を有する液体粒子を形成する工程をさらに含む。

【０１７６】

方法のある態様において、界面活性剤は約0.1 wt%～約25.0 wt%の範囲であり；溶媒は約70.0 wt%～約99.899 wt%の範囲であり；かつ医薬有効成分は約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である。

【０１７７】

ある態様において、方法は、静菌剤、香味剤、安定剤、抗酸化剤、またはそれらの組み合わせのうちの1つを溶媒中に分散する工程をさらに含み、ここで、液体製剤組成物中において、界面活性剤は約0.1 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、溶媒は約53.0 wt%～約99.877 wt%の範囲であり、静菌剤は約0.001 wt%～約2.0 wt%の範囲であり、香味剤は約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、安定剤の添加量は約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、抗酸化剤は約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、かつ医薬有効成分は約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である。

【０１７８】

方法のある態様において、静菌剤は、パラベンもしくはその塩、安息香酸もしくはその塩、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、フェニル酢酸、フェノキシエタノール、ラウリン酸モノグリセリド、クロロブタノール、ソルビン酸もしくはその塩、プロピオン酸カルシウム、プロピオン酸ナトリウム、デヒドロ酢酸もしくはその塩、二酢酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、酢酸クロルヘキシジン、プロパンジオール、二酸化炭素、ナイシン、ナタマイシン、モモルジシン、チメロサール、硝酸第二水銀、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。

【０１７９】

方法のある態様において、香味剤は、メントール、ボルネオール、レモン油、パチョリ油、桂皮油、ナツメチンキ、バニリン、ハッカ油、ローズ油、ユーカリ油、スペアミント油、オイゲノール、シトラール、ジャスミン抽出物、キク抽出物、モクセイ抽出物、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、テルピネオール、メチルシクロペンテノロン、α-アミル桂皮アルデヒド、酪酸、ヘキサン酸、酢酸イソアミル、酢酸ベンジル、酢酸リナリル、プロピオン酸エチル、酪酸エチル、酪酸イソアミル、酪酸ベンジル、イソ吉草酸イソアミル、ヘキサン酸エチル、ヘプタン酸エチル、乳酸エチル、ヘキサン酸アリル、γ-ノナラクトン、エチルマルトール、シクロヘキシルプロピオン酸アリル、マルトール、γ-ウンデカラクトン、ラズベリーケトン、プロピオン酸ベンジル、酪酸ブチル、イソ吉草酸エチル、ギ酸エチル、安息香酸ベンジル、メチルピラジン、2,3-ジメチルピラジン、トリメチルピラジン、2-アセチルピラジン、4-メチル-5-(β-ヒドロキシエチル)チアゾール、2-アセチルチアゾール、2,3,5,6-テトラメチルピラジン、ヘキサデカナール、エチルバニリン、ヒドロキシルシトロネラール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。

【０１８０】

方法のある態様において、安定剤は、レシチン、ポロキサマー、サポニン、タンニン、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、プロパンジオール脂肪酸エステル、コレステロール、コレステロールエステル、ポリエチレングリコール、セルロースもしくはその誘導体、デキストリン、アラビヤゴム、トラガカントゴム、ペクチンセルロースチーズ、ゼラチン、アルギン酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む；かつ。

【０１８１】

方法のある態様において、抗酸化剤は、tert-ブチルヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、tert-ブチルヒドロキノン、没食子酸プロピル、パルミチン酸アスコルビル、チオジプロピオン酸ジラウリル、4-ヘキシルレゾルシノール、トコフェロール

(ビタミンE)、L-アスコルビン酸、D-エリソルビン酸ナトリウム、茶ポリフェノール、ローズマリー抽出物、ショウガ抽出物、糖アルコール、アミノ酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。

【０１８２】

方法のある態様において、界面活性剤は、天然リン脂質、ステロール、肺サーファクタント、ステアリン酸、オレイン酸、ラウリン酸、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、ソルビタン脂肪酸、ポリソルベート、ポリオキシエチレンステアレート、ポリオキシエチレン-脂肪アルコールエーテル、ポロキサマー、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、コレステリルエステル、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリエチレングリコール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み；溶媒は、水、エタノール、グリセロール、医療用シリコーン油および食用植物油、またはそれらの組み合わせのうちの1つであり；かつ医薬有効成分は、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、モメタゾン、デキサメタゾン、フルオシノロンアセトニド、ブデソニド、フルチカゾン、塩酸エフェドリン、塩酸キシロメタゾリン、塩酸レボカバスチン、塩酸アゼラスチン、ソウジシ、タンポポ、オウゴン、ニガウリ、マオウ、シンイ、サイシン、ビャクシ、セキショウブ、カテキュー、ロンジン茶、オウバク、オフロキサシン、レボフロキサシン、ノルフロキサシン、ロメフロキサシン、トスフロキサシン、スパルフロキサシン、ロキシスロマイシン、クロロミセチン、ペニシリン、クリンダマイシン、ニトロフラゾン、アモキシリン、アンピシリン、クラブラン酸カリウム、セファクロル、セフィキシム、セフジニル、セフラジン、セファレキシン、セフポドキシム、セフロキシムアキセチル、セフプロジル、アジスロマイシン、ミノサイクリン、アセチルミデカマイシン、アセチルスピラマイシン、メトロニダゾール、ジャコウ、無水硫酸アルミニウムカリウム、カラミン、ボルネオール、コチニール、ソクハクヨウ、エキナセア根、バプティシア・ティンクトリア根、D-パンテノール、グリセリン、ヒアルロン酸、ブタンジオール、ポリエチレングリコール、プロパンジオール、ヘキサンジオール、キシリトール、ソルビトール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。

【０１８３】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、薬物送達デバイスを調製するための方法に関する。方法は以下を含む：(S1)界面活性剤を溶媒中に溶解または分散し、溶液または安定した懸濁液を形成する工程；ならびに(S2)溶液を調節し、約60 mN/m未満の表面張力および約5.0～約7.4のpH値を特徴とする液体製剤組成物を形成する工程、ならびに(S3)液体製剤組成物を格納容器中へ充填する工程。

【０１８４】

方法のある態様において、格納容器は、出口からの液体製剤組成物の制御スプレーイングを可能にするスプレー器として機能するように構成されている。

【０１８５】

方法のある態様において、格納容器は、出口からの液体製剤組成物の制御滴下を可能にする滴下デバイスとして機能するように構成されている。

【０１８６】

方法のある態様において、緩衝液を添加し、溶液のpH値を約5.0～約7.4の範囲内に維持する。

【０１８７】

方法のある態様において、界面活性剤は、天然リン脂質、ステロール、肺サーファクタント、ステアリン酸、オレイン酸、ラウリン酸、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、ソルビタン脂肪酸、ポリソルベート、ポリオキシエチレンステアレート、ポリオキシエチレン-脂肪アルコールエーテル、ポロキサマー、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、コレステリルエステル、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリエチレングリコール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。

【０１８８】
方法のある態様において、界面活性剤は、レシチン、ステロール、肺サーファクタント、ポロキサマー、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、コレステリルエステル、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリエチレングリコール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み；かつその溶媒は、水、エタノール、グリセロール、医療用シリコーン油、食用植物油、またはそれらの組み合わせのうちの1つである。
【０１８９】
方法のある態様において、液体製剤組成物中において、界面活性剤の含有量は約0.0001 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、かつ溶媒の含有量は約75.0 wt%～約99.9999 wt%の範囲である。
【０１９０】
方法のある態様において、工程(S2)において、医薬有効成分を界面活性剤および溶媒と均一に混合し、ここで、医薬有効成分は、鼻炎、副鼻腔炎、下気道炎、中耳炎、外耳炎、口内乾燥症、眼球乾燥症、鼻粘膜乾燥症、またはそれらの組み合わせを治療するための薬剤のうちの1つを含む。
【０１９１】
任意の適切な医薬有効成分、例えば、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、モメタゾン、デキサメタゾン、フルオシノロンアセトニド、ブデソニド、フルチカゾン、塩酸エフェドリン、塩酸キシロメタゾリン、塩酸レボカバスチン、塩酸アゼラスチン、ソウジシ、タンポポ、オウゴン、ニガウリ、マオウ、シンイ、サイシン、ビャクシ、セキショウブ、カテキュー、ロンジン茶、コルテックス・フェロデンドロニ、オフロキサシン、レボフロキサシン、ノルフロキサシン、ロメフロキサシン、トスフロキサシン、スパルフロキサシン、ロキシスロマイシン、クロロミセチン、ペニシリン、クリンダマイシン、ニトロフラゾン、アモキシリン、アンピシリン、クラブラン酸カリウム、セファクロル、セフィキシム、セフジニル、セフラジン、セファレキシン、セフポドキシム、セフロキシムアキセチル、セフプロジル、アジスロマイシン、ミノサイクリン、アセチルミデカマイシン、アセチルスピラマイシン、メトロニダゾール、ジャコウ、無水硫酸アルミニウムカリウム、カラミン、ボルネオール、コチニール、ソクハクヨウ、エキナセア根、バプティシア・ティンクトリア根、D-パンテノール、グリセリン、ヒアルロン酸、ブタンジオール、ポリエチレングリコール、プロパンジオール、ヘキサンジオール、キシリトール、ソルビトール、またはそれらの組み合わせのうちの1つが用いられ得る。
【０１９２】
方法のある態様において、液体製剤組成物中において、界面活性剤の含有量は約0.0001 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、溶媒の含有量は約70.0 wt%～約99.9989 wt%の範囲であり、かつ医薬有効成分の含有量は約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である。
【０１９３】
ある態様において、方法は、静菌剤、香味剤、安定剤、抗酸化剤、またはそれらの組み合わせのうちの1つを溶媒中に分散する工程をさらに含む。
【０１９４】
方法のある態様において、液体製剤組成物中において、界面活性剤の含有量は約0.0001 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、溶媒の含有量は約58.0 wt%～約99.9879 wt%の範囲であり、静菌剤の含有量は約0.001 wt%～約2.0 wt%の範囲であり、香味剤の含有量は約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、かつ抗酸化剤の含有量は約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である。ある態様において、医薬成分の含有量は約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である。
【０１９５】
方法のある態様において、静菌剤は、パラベンもしくはその塩、安息香酸もしくはその塩、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、フェニル酢酸、フェノキシエタノール、ラウリン酸モノグリセリド、クロロブタノール、ソルビン酸もしくはその塩、プロピオン

酸カルシウム、プロピオン酸ナトリウム、デヒドロ酢酸もしくはその塩、二酢酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、酢酸クロルヘキシジン、プロパンジオール、二酸化炭素、ナイシン、ナタマイシン、モモルジシン、チメロサール、硝酸第二水銀、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。

【０１９６】

方法のある態様において、香味剤は、メントール、ボルネオール、レモン油、パチョリ油、桂皮油、ナツメチンキ、バニリン、ハッカ油、ローズ油、ユーカリ油、スペアミント油、オイゲノール、シトラール、ジャスミン抽出物、キク抽出物、モクセイ抽出物、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、テルピネオール、メチルシクロペンテノロン、α-アミル桂皮アルデヒド、酪酸、ヘキサン酸、酢酸イソアミル、酢酸ベンジル、酢酸リナリル、プロピオン酸エチル、酪酸エチル、酪酸イソアミル、酪酸ベンジル、イソ吉草酸イソアミル、ヘキサン酸エチル、ヘプタン酸エチル、乳酸エチル、ヘキサン酸アリル、γ-ノナラクトン、エチルマルトール、シクロヘキシルプロピオン酸アリル、マルトール、γ-ウンデカラクトン、ラズベリーケトン、プロピオン酸ベンジル、酪酸ブチル、イソ吉草酸エチル、ギ酸エチル、安息香酸ベンジル、メチルピラジン、2,3-ジメチルピラジン、トリメチルピラジン、2-アセチルピラジン、4-メチル-5-(β-ヒドロキシエチル)チアゾール、2-アセチルチアゾール、2,3,5,6-テトラメチルピラジン、ヘキサデカナール、エチルバニリン、ヒドロキシルシトロネラール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。

【０１９７】

方法のある態様において、安定剤は、レシチン、ポロキサマー、サポニン、タンニン、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、プロパンジオール脂肪酸エステル、コレステロール、コレステロールエステル、ポリエチレングリコール、セルロースもしくはその誘導体、デキストリン、アラビヤゴム、トラガカントゴム、ペクチンセルロースチーズ、ゼラチン、アルギン酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。

【０１９８】

方法のある態様において、抗酸化剤は、tert-ブチルヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、tert-ブチルヒドロキノン、没食子酸プロピル、パルミチン酸アスコルビル、チオジプロピオン酸ジラウリル、4-ヘキシルレゾルシノール、トコフェロール(ビタミンE)、L-アスコルビン酸、D-エリソルビン酸ナトリウム、茶ポリフェノール、ローズマリー抽出物、ショウガ抽出物、糖アルコール、アミノ酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。

【０１９９】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、薬物送達デバイスを調製するための方法に関する。方法は以下を含む：(S1)約40 KHz～約60 KHzの超音波を用いて約1分間～約3分間、界面活性剤を溶媒中に溶解または分散する工程；ならびに(S2)3000 rpmを超える回転速度を特徴とする撹拌条件下で界面活性剤と溶媒とを均一に混合し、液体製剤を形成する工程。液体製剤組成物は、乳濁液であり、かつ、溶媒と、その中に分散された、界面活性剤を含む液体粒子とを含む。液体粒子の体積平均粒径は約100 μm未満である。液体製剤組成物は、約60 mN/m未満の表面張力および約15 mVを超えるゼータ電位の絶対値を特徴とする；ならびに(S3)液体製剤組成物を格納容器中へ充填する工程。

【０２００】

方法のある態様において、格納容器は、出口からの液体製剤組成物の制御スプレーイングを可能にするスプレー器として機能するように構成されている。

【０２０１】

方法のある態様において、格納容器は、出口からの液体製剤組成物の制御滴下を可能にする滴下デバイスとして機能するように構成されている。

【０２０２】

ある態様において、方法は、工程(S2)の後、液体製剤組成物を超音波粉砕するかまたは高圧ホモジナイズし、約50 nm～約500 nmの範囲内の体積平均粒径を有する液体粒子を形成する工程をさらに含む。

【０２０３】
方法のある態様において、界面活性剤は、天然リン脂質、ステロール、肺サーファクタント、ステアリン酸、オレイン酸、ラウリン酸、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、ソルビタン脂肪酸、ポリソルベート、ポリオキシエチレンステアレート、ポリオキシエチレン-脂肪アルコールエーテル、ポロキサマー、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、コレステリルエステル、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリエチレングリコール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。
【０２０４】
方法のある態様において、界面活性剤は、レシチン、ステロール、肺サーファクタント、ポロキサマー、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、コレステリルエステル、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリエチレングリコール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含み；かつその溶媒は、水、エタノール、グリセロール、医療用シリコーン油、食用植物油、またはそれらの組み合わせのうちの1つである。
【０２０５】
方法のある態様において、液体製剤組成物中において、界面活性剤の含有量は約0.1 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、かつ溶媒の含有量は約75.0 wt%～約99.9 wt%の範囲である。
【０２０６】
ある態様において、方法は、静菌剤、香味剤、安定剤、抗酸化剤、またはそれらの組み合わせのうちの1つを溶媒中に分散する工程をさらに含む。
【０２０７】
方法のある態様において、液体製剤組成物中において、界面活性剤の含有量は約0.1 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、溶媒の含有量は約58.0 wt%～約99.878 wt%の範囲であり、静菌剤の含有量は約0.001 wt%～約2.0 wt%の範囲であり、香味剤の含有量は約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、安定剤の含有量は約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、かつ抗酸化剤の含有量は約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である。
【０２０８】
方法のある態様において、静菌剤は、パラベンもしくはその塩、安息香酸もしくはその塩、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、フェニル酢酸、フェノキシエタノール、ラウリン酸モノグリセリド、クロロブタノール、ソルビン酸もしくはその塩、プロピオン酸カルシウム、プロピオン酸ナトリウム、デヒドロ酢酸もしくはその塩、二酢酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、酢酸クロルヘキシジン、プロパンジオール、二酸化炭素、ナイシン、ナタマイシン、モモルジシン、チメロサール、硝酸第二水銀、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。
【０２０９】
方法のある態様において、香味剤は、メントール、ボルネオール、レモン油、パチョリ油、桂皮油、ナツメチンキ、バニリン、ハッカ油、ローズ油、ユーカリ油、スペアミント油、オイゲノール、シトラール、ジャスミン抽出物、キク抽出物、モクセイ抽出物、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、テルピネオール、メチルシクロペンテノロン、α-アミル桂皮アルデヒド、酪酸、ヘキサン酸、酢酸イソアミル、酢酸ベンジル、酢酸リナリル、プロピオン酸エチル、酪酸エチル、酪酸イソアミル、酪酸ベンジル、イソ吉草酸イソアミル、ヘキサン酸エチル、ヘプタン酸エチル、乳酸エチル、ヘキサン酸アリル、γ-ノナラクトン、エチルマルトール、シクロヘキシルプロピオン酸アリル、マルトール、γ-ウンデカラクトン、ラズベリーケトン、プロピオン酸ベンジル、酪酸ブチル、イソ吉草酸エチル、ギ酸エチル、安息香酸ベンジル、メチルピラジン、2,3-ジメチルピラジン、トリメチルピラジン、2-アセチルピラジン、4-メチル-5-(β-ヒドロキシエチル)チアゾール、2-アセチルチアゾール、2,3,5,6-テトラメチルピラジン、ヘキサデカナール、エチルバニリン、ヒドロキシルシトロネラール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。

【０２１０】
方法のある態様において、安定剤は、レシチン、ポロキサマー、サポニン、タンニン、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、プロパンジオール脂肪酸エステル、コレステロール、コレステロールエステル、ポリエチレングリコール、セルロースもしくはその誘導体、デキストリン、アラビヤゴム、トラガカントゴム、ペクチンセルロースチーズ、ゼラチン、アルギン酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。
【０２１１】
方法のある態様において、抗酸化剤は、tert-ブチルヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、tert-ブチルヒドロキノン、没食子酸プロピル、パルミチン酸アスコルビル、チオジプロピオン酸ジラウリル、4-ヘキシルレゾルシノール、トコフェロール(ビタミンE)、L-アスコルビン酸、D-エリソルビン酸ナトリウム、茶ポリフェノール、ローズマリー抽出物、ショウガ抽出物、糖アルコール、アミノ酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。
【０２１２】
方法のある態様において、工程(S2)において、医薬有効成分を界面活性剤および溶媒と均一に混合し、ここで、医薬有効成分は、鼻炎、副鼻腔炎、下気道炎、中耳炎、外耳炎、口内乾燥症、眼球乾燥症、鼻粘膜乾燥症、またはそれらの組み合わせを治療するための薬剤のうちの1つを含む。
【０２１３】
方法のある態様において、医薬有効成分は、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、モメタゾン、デキサメタゾン、フルオシノロンアセトニド、ブデソニド、フルチカゾン、塩酸エフェドリン、塩酸キシロメタゾリン、塩酸レボカバスチン、塩酸アゼラスチン、ソウジシ、タンポポ、オウゴン、ニガウリ、マオウ、シンイ、サイシン、ビャクシ、セキショウブ、カテキュー、ロンジン茶、コルテックス・フェロデンドロニ、オフロキサシン、レボフロキサシン、ノルフロキサシン、ロメフロキサシン、トスフロキサシン、スパルフロキサシン、ロキシスロマイシン、クロロミセチン、ペニシリン、クリンダマイシン、ニトロフラゾン、アモキシリン、アンピシリン、クラブラン酸カリウム、セファクロル、セフィキシム、セフジニル、セフラジン、セファレキシン、セフポドキシム、セフロキシムアキセチル、セフプロジル、アジスロマイシン、ミノサイクリン、アセチルミデカマイシン、アセチルスピラマイシン、メトロニダゾール、ジャコウ、無水硫酸アルミニウムカリウム、カラミン、ボルネオール、コチニール、ソクハクヨウ、エキナセア根、バプティシア・ティンクトリア根、D-パンテノール、グリセリン、ヒアルロン酸、ブタンジオール、ポリエチレングリコール、プロパンジオール、ヘキサンジオール、キシリトール、ソルビトール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含む。
【０２１４】
方法のある態様において、液体製剤組成物中において、界面活性剤の含有量は約0.1 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、溶媒の含有量は約53.0 wt%～約99.877 wt%の範囲であり、静菌剤の含有量は約0.001 wt%～約2.0 wt%の範囲であり、香味剤の含有量は約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、安定剤の含有量は約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、抗酸化剤の含有量は約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、かつ医薬有効成分の含有量は約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である。
【０２１５】
方法のある態様において、格納容器は、汚染防止スプレー器または汚染防止滴下デバイスである。
【０２１６】
さらに別の局面において、本発明は、一般に、1つまたは複数の疾患または障害を治療、軽減、または予防するための方法に関する。方法は、鼻炎、副鼻腔炎、下気道炎、中耳炎、外耳炎、口内乾燥症、眼球乾燥症および鼻粘膜乾燥症より選択される1つまたは複数の疾患または障害を治療、予防、または軽減するために有効な量で、本明細書に開示され

る液体製剤組成物を、その必要がある対象へ投与する工程を含む。

【０２１７】

方法のある態様において、1つまたは複数の疾患または障害は、中耳炎を含む。方法のある態様において、1つまたは複数の疾患または障害は、外耳炎を含む。方法のある態様において、1つまたは複数の疾患または障害は、鼻炎を含む。方法のある態様において、1つまたは複数の疾患または障害は、副鼻腔炎を含む。方法のある態様において、1つまたは複数の疾患または障害は、口内乾燥症を含む。方法のある態様において、1つまたは複数の疾患または障害は、眼球乾燥症を含む。方法のある態様において、1つまたは複数の疾患または障害は、鼻粘膜乾燥症を含む。方法のある態様において、1つまたは複数の疾患または障害は、下気道炎を含む。

【０２１８】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、1つまたは複数の疾患または障害を治療、軽減、または予防するための方法に関する。方法は、鼻炎、副鼻腔炎、下気道炎、中耳炎、外耳炎、口内乾燥症、眼球乾燥症および鼻粘膜乾燥症より選択される1つまたは複数の疾患または障害を治療、予防、または軽減するために有効な量で、本明細書に開示される薬物送達デバイスを使用して、液体製剤組成物を、その必要がある対象へ投与する工程を含む。

【０２１９】

方法のある態様において、1つまたは複数の疾患または障害は、中耳炎を含む。方法のある態様において、1つまたは複数の疾患または障害は、外耳炎を含む。方法のある態様において、1つまたは複数の疾患または障害は、鼻炎を含む。方法のある態様において、1つまたは複数の疾患または障害は、副鼻腔炎を含む。方法のある態様において、1つまたは複数の疾患または障害は、口内乾燥症を含む。方法のある態様において、1つまたは複数の疾患または障害は、眼球乾燥症を含む。方法のある態様において、1つまたは複数の疾患または障害は、鼻粘膜乾燥症を含む。方法のある態様において、1つまたは複数の疾患または障害は、下気道炎を含む。

【０２２０】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、本発明の液体製剤組成物を使用する中耳炎の治療方法に関する。

【０２２１】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、本発明の液体製剤組成物を使用する外耳炎の治療方法に関する。

【０２２２】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、本発明の液体製剤組成物を使用する鼻炎の治療方法に関する。

【０２２３】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、本発明の液体製剤組成物を使用する副鼻腔炎の治療方法に関する。

【０２２４】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、本発明の液体製剤組成物を使用する口内乾燥症の治療方法に関する。

【０２２５】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、本発明の液体製剤組成物を使用する眼球乾燥症の治療方法に関する。

【０２２６】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、本発明の液体製剤組成物を使用する鼻粘膜乾燥症の治療方法に関する。

【０２２７】

さらに別の局面において、本発明は、一般に、本発明の液体製剤組成物を使用する下気道炎の治療方法に関する。

【０２２８】
さらに別の局面において、本発明は、一般に、本発明の薬物送達デバイスを使用する中耳炎の治療方法に関する。
【０２２９】
さらに別の局面において、本発明は、一般に、本発明の薬物送達デバイスを使用する外耳炎の治療方法に関する。
【０２３０】
さらに別の局面において、本発明は、一般に、本発明の薬物送達デバイスを使用する鼻炎の治療方法に関する。
【０２３１】
さらに別の局面において、本発明は、一般に、本発明の薬物送達デバイスを使用する副鼻腔炎の治療方法に関する。
【０２３２】
さらに別の局面において、本発明は、一般に、本発明の薬物送達デバイスを使用する口内乾燥症の治療方法に関する。
【０２３３】
さらに別の局面において、本発明は、一般に、本発明の薬物送達デバイスを使用する眼球乾燥症の治療方法に関する。
【０２３４】
さらに別の局面において、本発明は、一般に、本発明の薬物送達デバイスを使用する鼻粘膜乾燥症の治療方法に関する。
【０２３５】
さらに別の局面において、本発明は、一般に、本発明の薬物送達デバイスを使用する下気道炎の治療方法に関する。
【０２３６】
本明細書に開示される液体製剤組成物について、表面張力は、一般に、約60 mN/m未満であるべきである。本明細書において議論されるように、液体製剤組成物の表面張力が約60 mN/m未満である場合、エウスターキオ管の表面張力は減少し、エウスターキオ管の粘膜での滲出液の表面張力も減少し、滲出液は滑らかに流れ出ることができ、耳圧は減少し得、耳鳴りおよび頭痛の症状は排除され得；その一方で、感染症の危険性は低下し、炎症の排除は促進され、治癒が促進される。
【０２３７】
本発明によれば、より速くかつより良い方法で治療効果を実現するために、好ましくは、液体製剤組成物の表面張力は約40 mN/m未満であり、より好ましくは、液体製剤組成物の表面張力は約30 mN/m未満であり、最も好ましくは、液体製剤組成物の表面張力は約27 mN/m未満である。液体製剤組成物のより小さな表面張力は、エウスターキオ管の滲出液の表面張力の減少によりつながり、中耳滲出液の流出によりつながる。
【０２３８】
しかしながら、実験は、液体製剤組成物のより低い表面張力は、液体製剤組成物をより不安定し得、溶媒中の界面活性剤が凝集するかまたはさらには層形成もしくは沈殿するのをより容易にし得、スプレーまたは点滴剤の形態で使用される場合に不十分な安定性およびより低い有効性を潜在的に引き起こし得ることを示していることに注意されたい。
【０２３９】
体積平均粒径は、粒子集団と同じ粒子形状、同じ総体積および同じ数の粒子、ならびに均一な粒径を有する、仮想粒子集団の粒径と定義される。
【０２４０】
溶媒中の液体粒子の粒径が上記の条件を満たす場合、液体粒子はより安定して溶媒中に分散され得る。
【０２４１】
本明細書に開示される液体製剤組成物が十分な安定性を有し、従ってスプレーまたは点

滴剤の形態での液体製剤組成物の使用を可能にすることを確実にするために、液体粒子の体積平均粒径は約100 μm未満に維持され、より好ましくは、液体粒子の体積平均粒径は、約10 μm未満またはさらには約6 μm未満である。

【０２４２】

ある態様において、液体粒子の体積平均粒径は約1 μm～約100 μmの範囲であり、より好ましくは、液体粒子の体積平均粒径は、約1 μm～約10 μmまたはさらに約1 μm～約6 μmの範囲である。

【０２４３】

ある態様において、好ましくは、液体粒子の体積平均粒径は約50 nm～約500 nmの範囲であり、より好ましくは、液体粒子の体積平均粒径は約100 nm～約500 nmまたはさらに約200 nm～約400 nmの範囲である。この条件で、溶媒中の液体粒子の安定性は増加する。

【０２４４】

本明細書に開示される液体製剤組成物が十分な安定性を有することを確実にするために、粒径がプロセスによって上記の範囲内にあること確実にすることを前提として、界面活性剤、溶媒、および液体製剤組成物中に選択的に添加される他の物質の相対的含有量はゼータ電位に影響を与え、本明細書に開示される液体製剤組成物のゼータ電位の絶対値が15 mVを超える場合、液体製剤組成物は良好な安定性を有することがわかる。

【０２４５】

当業者に周知であるように、電位（ζ電位）としても公知であるゼータ電位は、剪断面上の電位を指す。より好ましくは、液体製剤組成物のゼータ電位の絶対値は、20 mVを超え、またはさらには40 mVを超える。このとき、液体製剤組成物はより望ましい安定性を有する。

【０２４６】

本発明のある態様において、液体製剤組成物の安定性を改善し、同時に使用者に対する刺激を減少させるために、液体製剤組成物のpH値は、好ましくは約5.0～約7.4の範囲であり、より好ましくは約6.0～約7.4の範囲である。

【０２４７】

本発明において、採用される界面活性剤は、薬剤、食物などの分野における様々な公知でかつ安全な物質より選択され得、例えば、界面活性剤は、天然リン脂質、ステロール、肺サーファクタント、ステアリン酸、オレイン酸、ラウリン酸、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、ソルビタン脂肪酸、ポリソルベート、ポリオキシエチレンステアレート、ポリオキシエチレン-脂肪アルコールエーテル、ポロキサマー、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、コレステリルエステル、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリエチレングリコール、またはそれらの組み合わせのうちの1つより選択されるが、これらに限定されない。本明細書に開示される液体製剤組成物の使用安全性を保証するために、界面活性剤は、好ましくは、高い安全性および優れた活性を有する物質を採用し、例えば、界面活性剤は、レシチン、ステロール、肺サーファクタント、ポロキサマー、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、コレステリルエステル、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリエチレングリコール、またはそれらの組み合わせのうちの1つより選択されるが、これらに限定されない。

【０２４８】

研究は、分泌性中耳炎を有する患者のサンプル中において、界面活性剤を表すリン脂質の含有量が、健康な対照群のそれと比較して明らかに減少しており、差は統計的有意性を有する($p<0.01$)ことを報告しており、その結果、状況は、分泌性中耳炎を有する患者中の界面活性剤の減少が、鼻咽頭、中耳、およびエウスターキオ管の一部において主に示され、さらに、エウスターキオ管の開口圧の増加を強要し、コンプライアンスを可能にさせ、中耳腔中における滲出および滲出液の保持を引き起こし、最後に分泌性中耳炎を引き起こすことを確認する。上記の様々な物質（例えば、リン脂質）が界面活性剤として用いられ

る場合、本発明の目的の実現化に基づいて、中耳炎および鼻炎を有する患者の鼻咽頭での減少した成分（例えば、リン脂質）がまた補われ、追加の症状緩和がもたらされ得る。

【０２４９】

本明細書に開示される製剤組成物について、特に、界面活性剤が上記の様々な物質を採用する場合、高すぎるまたは低すぎるpHは界面活性剤の加水分解を引き起こし得、製剤組成物の安定性は大幅に減少し得る。

【０２５０】

上記の様々な物質は市販されている。

【０２５１】

本明細書に開示される液体製剤組成物中の溶媒は特に限定されず、溶媒は、水、エタノール、グリセロール、医療用シリコーン油、食用植物油、またはそれらの組み合わせのうちの1つであり得る。例えば、本発明における溶媒は水である。

【０２５２】

本発明によれば、液体製剤組成物中の溶媒および界面活性剤の相対的含有量は、比較的大きな範囲内で変化し得、当業者に公知であるように、溶媒および界面活性剤の異なる相対的含有量は、液体製剤組成物の異なる表面張力およびゼータ電位を生じさせ得る。本発明において、液体製剤組成物の表面張力およびゼータ電位のみが、上述の要件を満たす必要がある。液体製剤組成物は、液体製剤組成物の表面張力およびゼータ電位を上述の範囲内にするように、溶媒および界面活性剤の相対的含有量を調節することによって、当業者によって調製される。一般に、対応する疾患症状に対して、液体製剤組成物に必要とされる原材料成分を決定した後、各原材料成分の添加量を連続的に変更し、最終的に得られる液体製剤組成物に本発明の条件を満たさせ、このとき、各原材料成分の添加量を記録することができる。同じ組成を有する液体製剤組成物をその後調製する場合、各原材料成分の既知の添加量に単に基づいて、製剤を直接調製することができる。

【０２５３】

好ましくは、液体製剤組成物中において、界面活性剤の含有量は約0.1 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、かつ溶媒の含有量は約75.0 wt%～約99.9wt%の範囲である。上記の界面活性剤がマッチングおよび使用について様々な物質を採用する場合、液体製剤組成物全体の表面張力およびゼータ電位が上述の条件を持たす限り、様々な物質の相対的含有量は限定されない。

【０２５４】

本発明において、液体製剤組成物の安定性をより十分に保証し、沈降の発生を防ぎ、かつ貯蔵期間を延長するために、好ましくは、本明細書に開示される液体製剤組成物は安定剤をさらに含む。適用される安定剤には、当業者に周知の食用安定剤、レシチン、ポロキサマー、サポニン、タンニン、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、プロパンジオール脂肪酸エステル、コレステロール、コレステロールエステル、ポリエチレングリコール、セルロースもしくはその誘導体、デキストリン、アラビヤゴム、トラガカントゴム、ペクチンセルロースチーズ、ゼラチン、アルギン酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２５５】

採用され得る安定剤において、レシチン、ポロキサマー、コレステロールおよびコレステロールエステルなどの、いくつかの物質は、界面活性剤によって採用される物質と同じである。各物質は、液体製剤組成物中においてより良い安定性を有し、単独で界面活性剤および安定剤として同時に用いられ得る。

【０２５６】

液体製剤組成物中の安定剤の量は、液体製剤組成物の表面張力が本明細書に記載の範囲内にあることが保証される限り、比較的大きな範囲内で変動し得る。好ましくは、安定剤の含有量は約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲である。

【０２５７】

患者コンプライアンスを改善するために、液体製剤組成物は、1つまたは複数の香味剤

、例えば、しかしこれらに限定されないが、メントール、ボルネオール、レモン油、パチョリ油、桂皮油、ナツメチンキ、バニリン、ハッカ油、ローズ油、ユーカリ油、スペアミント油、オイゲノール、シトラール、ジャスミン抽出物、キク抽出物、モクセイ抽出物、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、テルピネオール、メチルシクロペンテノロン、α-アミル桂皮アルデヒド、酪酸、ヘキサン酸、酢酸イソアミル、酢酸ベンジル、酢酸リナリル、プロピオン酸エチル、酪酸エチル、酪酸イソアミル、酪酸ベンジル、イソ吉草酸イソアミル、ヘキサン酸エチル、ヘプタン酸エチル、乳酸エチル、ヘキサン酸アリル、γ-ノナラクトン、エチルマルトール、シクロヘキシルプロピオン酸アリル、マルトール、γ-ウンデカラクトン(ピーチアルデヒド)、ラズベリーケトン(ラズベリーケトン)、プロピオン酸ベンジル、酪酸ブチル、イソ吉草酸エチル、ギ酸エチル、安息香酸ベンジル、メチルピラジン、2,3-ジメチルピラジン、トリメチルピラジン、2-アセチルピラジン、4-メチル-5-(β-ヒドロキシエチル)チアゾール、2-アセチルチアゾール、2,3,5,6-テトラメチルピラジン、ヘキサデカナール(ストロベリーアルデヒドおよびベイベリーアルデヒド)、エチルバニリン、ヒドロキシルシトロネラール、ならびに当技術分野における周知の香味剤およびエッセンス、またはそれらの組み合わせのうちの1つをさらに含むことができる。

【０２５８】

液体製剤組成物中の香味剤の量は、液体製剤組成物の表面張力が本明細書に記載の範囲内にあることが保証される限り、比較的大きな範囲内で変動し得る。好ましくは、香味剤の含有量は約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲である。

【０２５９】

液体製剤組成物の貯蔵期間を延長しかつ細菌増殖を回避するために、液体製剤組成物は、静菌剤、例えば、しかしこれらに限定されないが、パラベンもしくはその塩、安息香酸もしくはその塩、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、フェニル酢酸、フェノキシエタノール、ラウリン酸モノグリセリド、クロロブタノール、ソルビン酸もしくはその塩、プロピオン酸カルシウム、プロピオン酸ナトリウム、デヒドロ酢酸もしくはその塩、二酢酸ナトリウム、グリセロールモノラウレート、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、セトリミド、酢酸クロルヘキシジン、プロパンジオール、二酸化炭素、ナイシン、ナタマイシン、モモルジシン、チメロサール、硝酸第二水銀、またはそれらの組み合わせのうちの1つをさらに含むことができる。

【０２６０】

液体製剤組成物中の静菌剤の量は、液体製剤組成物の細菌増殖が許容される範囲内にあることが保証される限り、比較的大きな範囲内で変動し得る。好ましくは、静菌剤の含有量は約0.001 wt%～約2.0 wt%の範囲である。

【０２６１】

本発明の液体製剤組成物はまた抗酸化剤を含むことができる。抗酸化剤は、tert-ブチルヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、tert-ブチルヒドロキノン、没食子酸プロピル、パルミチン酸アスコルビル、チオジプロピオン酸ジラウリル、4-ヘキシルレゾルシノール、トコフェロール(ビタミンE)、L-アスコルビン酸、D-エリソルビン酸ナトリウム、茶ポリフェノール、ローズマリー抽出物、ショウガ抽出物、糖アルコール、アミノ酸もしくはジペプチド型アミノ酸、またはそれらの組み合わせのうちの1つより選択されるが、これらに限定されない。

【０２６２】

液体製剤組成物中の抗酸化剤の量は、液体製剤組成物の表面張力が本明細書に記載の範囲内にあることが保証される限り、比較的大きな範囲内で変動し得る。好ましくは、抗酸化剤の含有量は約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である。

【０２６３】

本発明において、液体製剤組成物が静菌剤、香味剤、安定剤および抗酸化剤を含む場合、液体製剤組成物中の各成分の含有量は、比較的大きな範囲内で変動し得、例えば、液体製剤組成物に関しては、界面活性剤の含有量は約0.1 wt%～約25.0 wt%の範囲であり得、

溶媒の含有量は約58.0 wt%～約99.878 wt%の範囲であり得、静菌剤の含有量は約0.001 wt%～約2.0 wt%の範囲であり得、香味剤の含有量は約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり得、安定剤の含有量は約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり得、かつ抗酸化剤の含有量は約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲であり得る。

【０２６４】

本発明の液体製剤組成物の包括的治療効果を改善するために、好ましくは、液体製剤組成物はまた、1つまたは複数の医薬有効成分を含むことができる。医薬有効成分は、鼻炎、副鼻腔炎、下気道炎、中耳炎、外耳炎、口内乾燥症、眼球乾燥症および鼻粘膜乾燥症、またはそれらの組み合わせを治療するための薬剤のうちの1つを含む。

【０２６５】

鼻炎、副鼻腔炎および下気道炎を治療するための医薬有効成分、例えば、鼻炎および下気道炎を治療するための医薬有効成分には、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、モメタゾン、デキサメタゾン、フルオシノロンアセトニド、ブデソニド、フルチカゾンおよび他のグルココルチコイド；塩酸エフェドリン、塩酸キシロメタゾリンおよび他の血管収縮薬；塩酸レボカバスチン、塩酸アゼラスチンおよび他の抗ヒスタミン薬；またはソウジシ、タンポポ、オウゴン、ニガウリ、マオウ、シンイ、サイシン、ビャクシ、セキショウブ、カテキュー、ロンジン茶、コルテックス・フェロデンドロニ、他の伝統的な漢方薬もしくはその抽出物、またはそれらの組み合わせのうちの1つが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２６６】

鼻炎、副鼻腔炎および下気道炎を治療するために本発明の液体製剤組成物中に用いられる医薬有効成分の量は、対象への投与について有効かつ安全であるように、選択される。

【０２６７】

本発明の液体製剤組成物は、外耳炎、中耳炎および下気道炎を治療するための1つまたは複数の医薬有効成分をさらに含むことができ、例えば、外耳炎、中耳炎および下気道炎を治療するための医薬有効成分には、オフロキサシン、レボフロキサシン、ノルフロキサシン、ロメフロキサシン、トスフロキサシン、スパルフロキサシン、ロキシスロマイシン、クロロミセチン、ペニシリン、クリンダマイシン、ニトロフラゾン、アモキシリン、アンピシリン、クラブラン酸カリウム、セファクロル、セフィキシム、セフジニル、セフラジン、セファレキシン、セフポドキシム、セフロキシムアキセチル、セフプロジル、アジスロマイシン、ミノサイクリン、アセチルミデカマイシン、アセチルスピラマイシンまたは他の抗生物質；メトロニダゾールまたは他の抗ウイルス薬；コルチゾン、トリアムシノロンアセトニドまたは他のグルココルチコイド；およびジャコウ、無水硫酸アルミニウムカリウム、カラミン、ボルネオール、コチニール、ソクハクヨウ、エキナセア根、バプティシア・ティンクトリア根、他の伝統的な漢方薬もしくはその抽出物、またはそれらの組み合わせのうちの1つが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２６８】

外耳炎、中耳炎および下気道炎を治療するために本発明の液体製剤組成物中に用いられる医薬有効成分の量は、対象への投与について有効かつ安全であるように、選択される。

【０２６９】

本発明の液体製剤組成物はまた、D-パンテノール、グリセリン、ヒアルロン酸、ブタンジオール、ポリエチレングリコール、プロパンジオール、ヘキサンジオール、キシリトール、ソルビトール、またはそれらの組み合わせのうちの1つを含むがこれらに限定されない、外耳炎、下気道炎、鼻粘膜乾燥症、口内乾燥症および眼球乾燥症を治療するための1つまたは複数の成分を含むことができる。

【０２７０】

外耳炎、下気道炎、鼻粘膜乾燥症、口内乾燥症および眼球乾燥症を治療するために本発明の液体製剤組成物中に用いられる医薬有効成分の量は、対象への投与について有効かつ安全であるように、選択される。

【０２７１】

例示的に、液体製剤組成物中において、医薬有効成分の含有量は約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲であり得る。上述したように、液体製剤組成物中において、界面活性剤の含有量は約0.1 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、溶媒の含有量は約70.0 wt%～約99.899 wt%の範囲であり、かつ医薬有効成分の含有量は約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である。液体製剤組成物が静菌剤、香味剤、安定剤、抗酸化剤、またはそれらの組み合わせのうちの1つをさらに含有する場合、液体製剤組成物全体について、界面活性剤の含有量は約0.1 wt%～約25.0 wt%の範囲であり得、溶媒の含有量は53.0 wt%～約99.877 wt%の範囲であり得、静菌剤の含有量は約0.001 wt%～約2.0 wt%の範囲であり得、香味剤の含有量は約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり得、安定剤の含有量は0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり得、抗酸化剤の含有量は約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲であり得、かつ医薬有効成分の含有量は約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲であり得る。

【０２７２】

本発明によれば、好ましくは、格納容器は、汚染防止スプレー器または汚染防止滴下デバイスである。

【０２７３】

本発明のある態様において、液体製剤組成物を保持するための格納容器は、汚染防止薬物送達デバイス、例えば、汚染防止スプレー器または汚染防止滴下デバイスである。先行技術において公知の汚染防止薬物送達デバイス、例えば、Aptar社のOphthalmic Squeeze Dispenser (OSD)がある。汚染防止薬剤送達デバイスは純粋な機械的原理に基づいており；ドリップノズル密封技術および空気濾過技術によって、微生物が液体製剤組成物を汚染するのを有効に妨げることができ、パッケージ全体の内側と外側の圧力のバランスを維持することができる。静菌剤の添加は必要とされず、その結果、静菌剤によって引き起こされる刺激問題は大幅に減少され得；その一方で、そのデバイスが採用される場合、充填は、既存の方法を使用することによって依然として行われ得る。

【０２７４】

汚染防止薬剤送達デバイスは液体製剤組成物を保持するために使用されるため、静菌剤が添加されていない状況下で、液体製剤組成物の長期無菌が保証され得る。

【０２７５】

ある態様において、汚染防止スプレー器または汚染防止滴下デバイスが使用される場合、かつ、液体製剤組成物が香味剤、安定剤および抗酸化剤を含む場合、液体製剤組成物中の各成分の含有量は、比較的大きな範囲内で変動し得、例えば、液体製剤組成物全体に関しては、界面活性剤の含有量は約0.1 wt%～約25.0wt%の範囲であり得、溶媒の含有量は60.0 wt%～約99.879 wt%の範囲であり得、香味剤の含有量は約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり得、安定剤の含有量は約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり得、かつ抗酸化剤の含有量は約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲であり得る。

【０２７６】

上記の状況下で、液体製剤組成物が、このとき、汚染防止スプレー器または汚染防止滴下デバイス中の液体製剤組成物中に、上述の医薬有効成分をさらに含む場合、界面活性剤の含有量は約0.1 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、溶媒の含有量は約55.0 wt%～約99.878 wt%の範囲であり、香味剤の含有量は約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、安定剤の含有量は約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、抗酸化剤の含有量は約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、かつ医薬有効成分の含有量は約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である。

【０２７７】

本発明のある態様によれば、液体製剤組成物を含有するための格納容器は、製薬の分野における様々な一般的なスプレー器または滴下デバイスを採用することができる。本発明におけるスプレー器および滴下デバイスの構造について特別な要件はなく、スプレー器および滴下デバイスは市販されている。

【０２７８】

その一方で、ある態様において、本発明は、製剤の調製方法を提供する。方法は以下を含む：

(S1). 40 KHz～約60 KHzの超音波で約1分間～約3分間、液体界面活性剤を分散する工程；

(S2). 3000 rpmを超える回転速度での撹拌条件下で液体界面活性剤と溶媒とを均一に混合し、界面活性剤を含有しかつ溶媒中に分散されている液体粒子を有する液体製剤組成物を形成する工程であって、ここで、液体製剤組成物の表面張力は60 mN/m未満であり、かつゼータ電位の絶対値は15 mVを超える、工程；ならびに

(S3). 液体製剤組成物を格納容器中へ充填する工程であって、ここで、格納容器は、スプレー器もしくは滴下デバイスまたは汚染防止スプレー器もしくは汚染防止滴下デバイスである、工程。

【０２７９】

上記調製方法において、界面活性剤は、レシチン、ステロール、肺サーファクタント、ポロキサマー、ジパルミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、コレステリルエステル、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ポリエチレングリコール、またはそれらの組み合わせのうちの1つより選択され得る。本明細書に提供されるような要件を満たす様々な界面活性剤は、商業的に直接得ることができる。

【０２８０】

溶媒は、水、エタノール、グリセロール、医療用シリコーン油、食用植物油、またはそれらの組み合わせのうちの1つである。好ましくは、水が溶媒として選択され、使用者に対する刺激を減らすことができる。

【０２８１】

本発明によれば、工程(S1)において、採用される界面活性剤原材料が室温で液体である場合、界面活性剤は、40 KHz～約60 KHzの超音波で約1分間～約3分間、直接、分散され得る。このとき、液体製剤組成物の表面張力およびゼータ電位は、溶媒および界面活性剤の相対的含有量を単に調節することによって、上述の範囲内に入り得る。好ましくは、液体製剤組成物中において、界面活性剤の含有量は約0.1 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、かつ溶媒の含有量は約75.0 wt%～約99.9 wt%の範囲である。

【０２８２】

採用される界面活性剤が室温で固体である場合、固体界面活性剤原材料は、先ず、液体状態へ処理される必要がある。次いで、液体界面活性剤は、40 KHz～約60 KHzの超音波で約1分間～約3分間、分散される。

【０２８３】

固体界面活性剤原材料を液体状態へ処理するための方法は、当業者に公知の方法を採用することができ、例えば、固体界面活性剤原材料は、固体界面活性剤原材料を溶解させることができる物質と混合され、溶解し得る。異なる固体活性物質について、固体界面活性剤原材料を溶解させることができる物質は異なり得ることが理解され得る。本発明において、固体界面活性剤原材料を溶解させる物質は、固体界面活性剤原材料が溶解され得る限り、当業者に公知の任意の物質であり得る。

【０２８４】

本発明によれば、工程(S2)において、好ましくは、界面活性剤および溶媒を、3000 rpmを超える回転速度での撹拌条件下で均一に混合する。このとき、約100 μm未満の体積平均粒径を有する、界面活性剤を含む液体粒子が、溶媒中に形成され得る。例えば、約1 μm～約100 μmの範囲内の体積平均粒径を有する液体粒子が形成され得る。液体粒子は溶媒中に安定して存在し得、液体製剤組成物は乳濁液として存在する。約1 μm～約100 μmの範囲内の体積平均粒径を有する液体粒子が溶媒中に形成されるため、必要とされる回転速度は、異なる液体界面活性剤によって異なり、本開示の恩恵を受けて実際の状況に従って当業者によって調節され得る。当業者に公知であるように、撹拌回転速度の改善および時間の延長と共に、より小さな体積平均粒径を有する液体粒子が形成され得る。

【０２８５】

具体的には、溶媒および界面活性剤を混合し、例えば、界面活性剤を溶媒中へ添加する

。混合後、溶媒／界面活性剤混合物の表面張力およびゼータ電位を検出し、表面張力が60 mN/m（または予め設定されたターゲット表面張力値）未満であり、かつゼータ電位の絶対値が15 mVを超える場合、製剤が得られ、本明細書に開示される液体製剤組成物を得ることができる。液体製剤組成物の表面張力は、自動表面張力テスター(US Kino, A601)での試験によって得ることができる。液体製剤組成物のゼータ電位は、ゼータ電位テスターNANOTRAC WAVE (MicroTrac, US)での試験によって得ることができる。調製方法において、採用される具体的な界面活性剤および溶媒ならびにその相対的含有量は、上述の通りであり、例えば、液体製剤組成物中において、界面活性剤の含有量は約0.1 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、かつ溶媒の含有量は約75.0 wt%～約99.9 wt%の範囲である。

【０２８６】

好ましくは、工程(S2)の後、調製方法は、超音波粉砕または高圧ホモジネーションの工程をさらに含む。超音波粉砕または高圧ホモジネーションによって、液体粒子はさらにホモジナイズされ得、より小さな液体粒子が得られ、約50 nm～約500 nmの範囲内の体積平均粒径を有する液体粒子が形成される。ここで、液体粒子は、より安定して溶媒中に分散され得る。液体粒子の体積平均粒径は、様々な既存の粒径検出デバイス（例えば、レーザー粒径分析器Mastersizer 2000 (Malvern Instruments Ltd., UK)）で直接試験することができる。

【０２８７】

液体製剤組成物中の液体粒子は、界面活性剤によって、または液体製剤組成物中の界面活性剤および他の物質によって、形成され得ることが、理解され得る。検出デバイスで試験される体積平均粒径は、界面活性剤によってまたは液体製剤組成物中の界面活性剤および他の物質によって形成された液体粒子を含む、液体粒子の体積平均粒径である。

【０２８８】

本発明のある態様において、液体製剤組成物の安定性は、液体製剤組成物のpHを約6.0～約7.4の範囲へ調節することによって、さらに改善することができる。液体製剤組成物を調製する場合、異なる原材料を採用することによって得られる、全ての原材料成分を含む最初の混合物のpHは、異なり得；最初の混合物のpHが上記の範囲内にある場合、pHはそれ以上調節される必要がないことが理解され得る。pHが上記の範囲内にない場合、好ましくは、液体製剤組成物のpHは既存の方法によって調節され得る。例えば、調節は緩衝溶液を添加する方法によって行うことができる。緩衝溶液は、クエン酸-クエン酸ナトリウム緩衝溶液、酢酸-酢酸ナトリウム緩衝溶液、リン酸緩衝溶液、HEPESまたはTris-クエン酸緩衝溶液より選択され得る。好ましくは、緩衝系は、約6.0～約7.4の範囲内のpHを有するHEPESおよびTris-クエン酸緩衝溶液である。

【０２８９】

添加される各緩衝溶液の量は、液体製剤組成物のpHが所望のレベルに達することを可能にするように選択される。

【０２９０】

本発明のある態様によれば、液体製剤組成物を調製する場合、静菌剤、香味剤、安定剤、抗酸化剤のうちの1つまたは複数が、実際の使用要求に従って添加され得る。静菌剤、香味剤、安定剤および抗酸化剤の例は本明細書に記載される通りである。

【０２９１】

静菌剤、香味剤、安定剤および抗酸化剤の各々の量は、本明細書に記載されるように選択され、例えば、界面活性剤の添加量は約0.1 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、溶媒の添加量は58.0～99.878wt%の範囲であり、静菌剤の添加量は約0.001 wt%～約2.0 wt%の範囲であり、香味剤の添加量は約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、安定剤の添加量は約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、かつ抗酸化剤の添加量は約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である。

【０２９２】

汚染防止スプレー器または汚染防止滴下デバイスを液体製剤組成物の調製のために使用する場合、香味剤、安定剤、抗酸化剤、またはそれらの組み合わせのうちの1つのみを添

加することができ、静菌剤を添加する必要はない。具体的には、香味剤、安定剤および抗酸化剤の各々の添加量はまた本明細書に記載される通りであり、例えば、界面活性剤の添加量は約0.1 wt%～約25.0 wt%の範囲であり、溶媒の添加量は約60.0 wt%～約99.879 wt%の範囲であり、香味剤の添加量は約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、安定剤の添加量は約0.01 wt%～約5.0 wt%の範囲であり、かつ抗酸化剤の添加量は約0.001 wt%～約5.0 wt%の範囲である。

【０２９３】

本発明のある態様によれば、液体製剤組成物を調製する場合、1つまたは複数の医薬有効成分をさらに添加することができる。医薬有効成分には、液体製剤組成物がより良い包括的治療効果を有するようにするための、鼻炎、副鼻腔炎、下気道炎、中耳炎、外耳炎、口内乾燥症、眼球乾燥症、鼻粘膜乾燥症、またはそれらの組み合わせを治療するための医薬有効成分のうちの1つが挙げられるが、これらに限定されない。例示的な医薬有効成分は本明細書に記載される通りである。

【０２９４】

具体的には、医薬有効成分を添加する工程に関して特定の制限はなく、例えば、医薬有効成分は、調製について界面活性剤などと一緒に混合することができる。

【０２９５】

使用される医薬有効成分の量は、液体製剤組成物が有効かつ安全であるように選択される。具体的な調製において、医薬有効成分の量は、当業者によって特定の状況に従って調節され得る。医薬有効成分の量の例は本明細書に記載されている。

【０２９６】

液体製剤組成物の包括的パフォーマンスを改善するために添加される様々な医薬有効成分は、液体粒子の形態を含む、様々な形態で存在し得る。様々な物質の添加量は界面活性剤および溶媒のそれと比較して微量であるため、添加される様々な物質は、液体製剤組成物中の液体粒子の体積平均粒径に対してほとんど影響を与えず、本発明において無視することができる。

【０２９７】

製造において、例えば、液体製剤組成物が調製された後、それは鼻腔用スプレー器または滴下デバイス（当業者は、必要に応じて、汚染防止スプレー器または汚染防止滴下デバイスを採用するかどうかを選択することができる）中へ充填され、次いで、鼻腔用スプレー器または滴下デバイスが密封される。外観、体積、主成分の含有量、1スプレー当たりの重量（または1滴当たりの重量）、沈降率、微生物限度および他の品質パラメータについて試験した後、外部包装を行い、最終製品を得る。

【０２９８】

格納容器、ポンプ（またはバルブ）およびトリガーを含む、既存の一般的なパッケージが、包装のために採用され得る。

【０２９９】

本発明の液体製剤組成物は、スプレー器中へ充填され、スプレーの形態で使用され得る。

【０３００】

本発明の液体製剤組成物は点鼻剤または点耳剤として使用することもできる。点鼻剤または点耳剤について、一般的なパッケージは格納容器およびドロッパーを含む。

【０３０１】

液体製剤組成物の充填方法は当業者に周知である。

【０３０２】

本発明によれば、汚染防止スプレー器または汚染防止滴下デバイスが格納容器として採用される場合、液体製剤組成物の調製プロセスは影響されない。液体製剤組成物を汚染防止スプレー器または汚染防止滴下デバイス中へ充填する場合、充填方法もまた当業者に周知である。

【０３０３】

本発明において、汚染防止スプレー器または汚染防止滴下デバイスが採用される場合、静菌剤は液体製剤組成物中に添加される必要がないことが、理解され得る。液体製剤組成物中の他の成分の含有量および効果は、汚染防止スプレー器または汚染防止滴下デバイスによって影響されない。

【０３０４】

本発明の目的は、安定しておりかつスプレーまたは点滴剤の形態で使用することができる液体製剤組成物、ならびにその調製方法を提供することである。製剤は、中耳炎、外耳炎、鼻炎、副鼻腔炎、鼻粘膜乾燥症、口内乾燥症および眼球乾燥症の治療において使用することができる。

【０３０５】

理論によって拘束されることを望まないが、本明細書に開示される液体製剤組成物の作用機序は、比較的低い表面張力が、症状を緩和するためにその場所に提供されることであると考えられる。本発明の説明において、中耳炎に対する使用方法のみが説明のための例として用いられている。本開示の恩恵を受けて、当業者は、本明細書に提供される液体製剤組成物は、中耳炎に加えて、粘液の過剰分泌および腔管の遮断によって引き起こされる他の疾患症状（例えば、外耳炎、鼻炎、副鼻腔炎など）にも有効であることを認識することができる。

【０３０６】

本発明を下記の非限定的な実施例によってさらに説明する。

【実施例】

【０３０７】

実施例I

例示的な態様は、本明細書に開示される製剤およびその調製方法を説明する。

【０３０８】

2.38 gの水素添加リン脂質、0.12 gのステロール、0.4 gのメチルパラベン、0.2 gのエチルパラベンおよび0.1 gのメントールを量り、ビーカー中に置いた。1 mLの無水エタノールを添加し、超音波(40 KHz)で溶解した。高速撹拌(6000 rpm)で混合しながら、最終体積100 mLまで水を連続的に添加し、十分に混合した。製剤を格納容器、例えば、スプレー器または滴下デバイス中へ充填し、格納容器を密封した。外観、体積、主成分の含有量、1スプレー当たりの重量（または1滴当たりの重量）、微生物限度および他の試験の結果が要件を満たしていると判明した後、外部包装を行い、最終製品を得た。

【０３０９】

最終製品の表面張力は、自動表面張力メーター(US Kino, A601)によって48.851 mN/mであると試験された。製品の粒径分布をMastersizer 2000 (Malvern Instruments Ltd., UK)によって決定し、体積平均粒径は2.342 μmであった。製品のゼータ電位をNANOTRAC WAVE (MicroTrac, US)によって決定し、結果は-28.5 mVであった。製品のpHをpHメーター(Shanghai Leici, PHSJ3F)によって決定し、結果は6.2であった。

【０３１０】

製剤を3750 rpmで5時間遠心分離した後、底に観察可能な沈殿物はなかった。

【０３１１】

実施例II

例示的な態様は、本明細書に開示される製剤およびその調製方法を説明する。

【０３１２】

2.35 gの大豆レシチン、0.15 gのポロキサマー、0.08 gのビタミンEおよび0.5 gのフェニルエタノールを量り、ビーカー中に置いた。1 mLの無水エタノールを添加し、超音波(40 KHz)で溶解した。高速(6000 rpm)で混合しながら、最終体積100 mLまで水を連続的に添加し、十分に混合した。製剤を格納容器、例えば、スプレー器または滴下デバイス中へ充填し、格納容器を密封した。外観、体積、主成分の含有量、1スプレー当たりの重量（または1滴当たりの重量）、微生物限度および他の試験の結果が要件を満たしていると判明した後、調製のために外部包装を行い、最終製品を得た。

【０３１３】
最終製品の表面張力は、自動表面張力メーター(US Kino, A601)によって16.252 mN/mであると試験された。製品の粒径分布をMastersizer 2000 (Malvern Instruments Ltd., UK)によって決定し、体積平均粒径は5.712 μmであった。製品のゼータ電位をNANOTRAC WAVE (MicroTrac, US)によって決定し、結果は-25.8 mVであった。製品のpHをpHメーター(Shanghai Leici, PHSJ3F)によって決定し、結果は6.1であった。
【０３１４】
混合溶液を3750 rpmで5時間遠心分離した後、底に観察可能な沈殿物はなかった。
【０３１５】
実施例III
例示的な態様は、本明細書に開示される製剤およびその調製方法を説明する。
【０３１６】
3.75 gの大豆レシチンおよび0.64 gのビタミンEを量り、ビーカー中に置いた。1 mLの無水エタノールを添加し、超音波(40 KHz)で溶解した。高速撹拌(6000 rpm)しながら、エタノール溶液を、6.0～7.4の範囲内のpHを有する99 mLのTris-クエン酸緩衝溶液および0.05 gのラウリン酸モノグリセリド中へ添加した。超音波ホモジネーションを超音波ホモジナイザー中においてさらに行った。次いで、製剤を格納容器、例えば、汚染防止薬剤送達デバイス(OSD)中へ充填し、密封した。外観、体積、主成分の含有量、1スプレー当たりの重量（または1滴当たりの重量）、微生物限度および他の試験の結果が要件を満たしていると判明した後、外部包装を行い、最終製品を得た。
【０３１７】
最終製品の表面張力は、自動表面張力メーター(US Kino, A601)によって26.225 mN/mであると試験された。粒径分布をMastersizer 2000 (Malvern Instruments Ltd., UK)によって決定し、体積平均粒径は223 nmであった。製品のゼータ電位をNANOTRAC WAVE (MicroTrac, US)によって決定し、結果は-32.2 mVであった。製品のpHをpHメーター(Shanghai Leici, PHSJ3F)によって決定し、結果は6.5であった。
【０３１８】
3750 rpmで5時間遠心分離後、底に観察可能な沈殿物はなかった。
【０３１９】
実施例IV
例示的な態様は、本明細書に開示される製剤およびその調製方法を説明する。
【０３２０】
3.75 gの大豆レシチン、0.013 gのビタミンEおよび0.1 gのメントールを量り、ビーカー中に置いた。1 mLの無水エタノールを添加し、超音波(40 KHz)で溶解した。高速撹拌(6000 rpm)しながら、エタノール溶液を99 mLの水中へ添加し、十分に混合した。ホモジネーションを高圧ホモジナイザーによって10分間行った。次いで、製剤を格納容器、例えば、汚染防止薬剤送達デバイス(OSD)中へ充填し、格納容器を密封した。外観、体積、主成分の含有量、1スプレー当たりの重量（または1滴当たりの重量）、微生物限度および他の試験の結果が要件を満たしていると判明した後、外部包装を行い、最終製品を得た。
【０３２１】
最終製品の表面張力は、自動表面張力メーター(US Kino, A601)によって28.253 mN/mであると試験された。粒径分布をMastersizer 2000 (Malvern Instruments Ltd., UK)によって決定し、体積平均粒径は252 nmであった。製品のゼータ電位をNANOTRAC WAVE (MicroTrac, US)によって決定し、結果は-21.2 mVであった。製品のpH値をpHメーター(Shanghai Leici, PHSJ3F)によって決定し、結果は6.0であった。
【０３２２】
3750 rpmで5時間遠心分離後、底に観察可能な沈殿物はなかった。
【０３２３】
実施例V
例示的な態様は、本明細書に開示される製剤およびその調製方法を説明する。

【０３２４】
2.5 gの大豆レシチン、0.01 gのビタミンE、0.4 gのメチルパラベン、0.2 gのエチルパラベン、0.5 gのフェニルエタノールおよび0.1 gのメントールを量り、ビーカー中に置いた。1 mLの無水エタノールを添加し、超音波(40 KHz)で溶解した。高速(6000 rpm)で混合しながら、0.12 gのポロキサマーを5 mLの水中に溶解し、ポロキサマーを含有する水溶液を高速撹拌下でエタノール溶液と混合した。最終体積100 mLまで水を連続的に添加し、次いで十分に混合した。製剤を格納容器、例えば、スプレー器または滴下デバイス中へ充填し、格納容器を密封した。外観、体積、主成分の含有量、1スプレー当たりの重量（または1滴当たりの重量）、微生物限度および他の試験の結果が要件を満たしていると判明した後、外部包装を行い、最終製品を得た。

【０３２５】
最終製品の表面張力は、自動表面張力メーター(US Kino, A601)によって20.185 mN/mであると試験された。製品の粒径分布をMastersizer 2000 (Malvern Instruments Ltd., UK)によって決定し、体積平均粒径は4.422 μmであった。製品のゼータ電位をNANOTRAC WAVE (MicroTrac, US)によって決定し、結果は-19.8 mVであった。製品のpHをpHメーター(Shanghai Leici, PHSJ3F)によって決定し、結果は6.1であった。

【０３２６】
混合溶液を3750 rpmで5時間遠心分離した後、底に観察可能な沈殿物はなかった。

【０３２７】
実施例VI

例示的な態様は、本明細書に開示される製剤およびその調製方法を説明する。

【０３２８】
3.75 gの大豆レシチン、0.64 gのビタミンEおよび0.5 gのフェニルエタノールを量り、ビーカー中に置いた。1 mLの無水エタノールを添加し、超音波(40 KHz)で溶解した。高速撹拌(6000 rpm)しながら、エタノール溶液を、0.15 gのポロキサマーを含有する99 mLの水中へ添加し、超音波ホモジネーションを超音波ホモジナイザー中においてさらに行った。次いで、製剤を格納容器、例えば、スプレー器または滴下デバイス中へ充填し、格納容器を密封した。外観、体積、主成分の含有量、1スプレー当たりの重量（または1滴当たりの重量）、微生物限度および他の試験の結果が要件を満たしていると判明した後、外部包装を行い、最終製品を得た。

【０３２９】
最終製品の表面張力は、自動表面張力メーター(US Kino, A601)によって16.425 mN/mであると試験された。粒径分布をMastersizer 2000 (Malvern Instruments Ltd., UK)によって決定し、体積平均粒径は275 nmであった。製品のゼータ電位をNANOTRAC WAVE (MicroTrac, US)によって決定し、結果は-17.8 mVであった。製品のpHをpHメーター(Shanghai Leici, PHSJ3F)によって決定し、結果は5.9であった。

【０３３０】
混合溶液を3750 rpmで5時間遠心分離した後、底に観察可能な沈殿物はなかった。

【０３３１】
実施例VII

例示的な態様は、本明細書に開示される製剤およびその調製方法を説明する。

【０３３２】
1.38 gの水素添加リン脂質、1.0 gの大豆レシチン、0.12 gのステロール、0.4 gのメチルパラベン、0.2 gのエチルパラベンおよび0.1 gのメントールを量り、ビーカー中に置いた。1 mLの無水エタノールを添加し、超音波(40 KHz)で溶解した。高速(6000 rpm)で混合しながら、最終体積100 mLまで水を連続的に添加し、十分に混合した。製剤を高圧ホモジナイザーによって10分間ホモジナイズし、格納容器、例えば、スプレー器または滴下デバイス中へ充填し、格納容器を密封した。外観、体積、主成分の含有量、1スプレー当たりの重量（または1滴当たりの重量）、微生物限度および他の試験の結果が要件を満たしていると判明した後、外部包装を行い、最終製品を得た。

【０３３３】
最終製品の表面張力は、自動表面張力メーター(US Kino, A601)によって28.518 mN/mであると試験された。製品の粒径分布をMastersizer 2000 (Malvern Instruments Ltd., UK)によって決定し、体積平均粒径は356 nmであった。製品のゼータ電位をNANOTRAC WAVE (MicroTrac, US)によって決定し、結果は-35.8 mVであった。製品のpHをpHメーター(Shanghai Leici, PHSJ3F)によって決定し、結果は6.2であった。
【０３３４】
混合溶液を3750 rpmで5時間遠心分離した後、底に観察可能な沈殿物はなかった。
【０３３５】
実施例VIII
例示的な態様は、本明細書に開示される製剤（鼻炎および副鼻腔炎を治療するための医薬有効成分を含有する）およびその調製方法を説明する。
【０３３６】
1.0 gの大豆レシチン、0.12 gのステロール、4 mgのトリアムシノロンアセトニド、0.4 gのメチルパラベン、0.2 gのエチルパラベンおよび0.1 gのメントールを量り、ビーカー中に置いた。1 mLの無水エタノールを添加し、超音波(40 KHz)で溶解した。高速撹拌(6000 rpm)で混合しながら、最終体積100 mLまで水を連続的に添加し、十分に混合した。製剤を高圧ホモジナイザーによって10分間ホモジナイズし、格納容器、例えば、スプレー器または滴下デバイス中へ充填した。格納容器を密封した。外観、体積、主成分の含有量、1スプレー当たりの重量（または1滴当たりの重量）、微生物限度および他の試験の結果が要件を満たしていると判明した後、調製のために外部包装を行い、最終製品を得た。
【０３３７】
最終製品の表面張力は、自動表面張力メーター(US Kino, A601)によって24.518 mN/mであると試験された。製品の粒径分布をMastersizer 2000 (Malvern Instruments Ltd., UK)によって決定し、体積平均粒径は305 nmであった。製品のゼータ電位をNANOTRAC WAVE (MicroTrac, US)によって決定し、結果は-25.8 mVであった。製品のpHをpHメーター(Shanghai Leici, PHSJ3F)によって決定し、結果は5.7であった。
【０３３８】
混合溶液を3750 rpmで5時間遠心分離した後、底に観察可能な沈殿物はなかった。
【０３３９】
実施例IX
例示的な態様は、本明細書に開示される製剤（中耳炎を治療するための医薬有効成分を含有する）およびその調製方法を説明する。
【０３４０】
1.0 gの大豆レシチン、0.12 gのステロール、0.4 gのメチルパラベン、0.2 gのエチルパラベンおよび0.1 gのメントールを量り、ビーカー中に置いた。1 mLの無水エタノールを添加し、超音波(40 KHz)で溶解した。高速(6000 rpm)で混合しながら、0.3 wt%の塩酸レボフロキサシン(レボフロキサシンによって計算)を含有する水溶液を、最終体積100 mLまで連続的に添加し、十分に混合した。製剤を高圧ホモジナイザーによって10分間ホモジナイズし、格納容器、例えば、スプレー器または滴下デバイス中へ充填した。格納容器を密封した。外観特徴、体積、主成分の含有量、1スプレー当たりの重量（または1滴当たりの重量）、微生物限度および他の試験の結果が要件を満たしていると判明した後、外部包装を行い、最終製品を得た。
【０３４１】
最終製品の表面張力は、自動表面張力メーター(US Kino, A601)によって27.184 mN/mであると試験された。製品の粒径分布をMastersizer 2000 (Malvern Instruments Ltd., UK)によって決定し、体積平均粒径は235 nmであった。製品のゼータ電位をNANOTRAC WAVE (MicroTrac, US)によって決定し、結果は-43.9 mVであった。製品のpH値をpHメーター(Shanghai Leici, PHSJ3F)によって決定し、結果は5.8であった。
【０３４２】

混合溶液を3750 rpmで5時間遠心分離した後、底に観察可能な沈殿物はなかった。

【０３４３】

実施例X

例示的な態様は、本明細書に開示される製剤およびその調製方法を説明するために使用される。

【０３４４】

0.1 gのポロキサマー188、0.8mgのフェニルエタノールを量り、ビーカー中に置いた。水を100mLになるまで添加し、溶解させ、十分に混合した。溶液を格納容器、例えば、スプレー器または滴下デバイス中へ充填した。格納容器を密封した。外観特徴、体積、主成分の含有量、1スプレー当たりの重量（または1滴当たりの重量）、微生物限度および他の試験の結果が要件を満たしていると判明した後、外部包装を行い、最終製品を得た。

【０３４５】

最終製品の表面張力は、自動表面張力メーター(US Kino, A601)によって25.851 mN/mであると試験された。製品のpH値をpHメーター(Shanghai Leici, PHSJ3F)によって決定し、結果は5.7であった。

【０３４６】

実施例XI

例示的な態様は、本明細書に開示される製剤（鼻炎および副鼻腔炎を治療するための医薬有効成分を含有する）およびその調製方法を説明するために使用される。

【０３４７】

0.1 gのポロキサマー188、0.8mgのフェニルエタノール、および60mgのデキサメタゾンリン酸ナトリウム(デキサメタゾンとして計算)を量り、ビーカー中に置いた。10 mLの水を添加し、完全に溶解させた。pH 6.5のTrs-クエン酸緩衝液を、得られた混合溶液中へ最終体積100 mLまで添加し、十分に混合し、格納容器、例えば、スプレー器または滴下デバイス中へ充填した。格納容器を密封した。外観特徴、体積、主成分の含有量、1スプレー当たりの重量（または1滴当たりの重量）、微生物限度および他の試験の結果が要件を満たしていると判明した後、外部包装を行い、最終製品を得た。

【０３４８】

最終製品の表面張力は、自動表面張力メーター(US Kino, A601)によって25.512 mN/mであると試験された。製品のpH値をpHメーター(Shanghai Leici, PHSJ3F)によって決定し、結果は6.5であった。

【０３４９】

実施例XII

例示的な態様は、本明細書に開示される製剤（中耳炎を治療するための医薬有効成分を含有する）およびその調製方法を説明する。

【０３５０】

0.1 gのポロキサマー188、0.3gの塩酸レボフロキサシン(レボフロキサシンとして計算)を量り、ビーカー中に置いた。10 mLの水を添加し、完全に溶解させた。pH 6.0のHEPES緩衝液を、得られた混合溶液中へ最終体積100 mLまで添加し、十分に混合し、格納容器、例えば、スプレー器または滴下デバイス中へ充填した。格納容器を密封した。外観特徴、体積、主成分の含有量、1スプレー当たりの重量（または1滴当たりの重量）、微生物限度および他の試験の結果が要件を満たしていると判明した後、外部包装を行い、最終製品を得た。

【０３５１】

最終製品の表面張力は、自動表面張力メーター(US Kino, A601)によって24.125 mN/mであると試験された。製品のpH値をpHメーター(Shanghai Leici, PHSJ3F)によって決定し、結果は6.0であった。

【０３５２】

比較実施例I

例示的な比較実施例は、本明細書に開示される液体製剤組成物およびその調製方法の比

較による説明のために使用される。

【０３５３】

2.5 gの水素添加リン脂質を量り、格納容器中に置いた。水を最終体積100 mLまで添加し、30分間マグネチックスターラーで混合しながら、超音波(40 KHz)で溶解させた。

【０３５４】

製品の粒径分布をMastersizer 2000 (Malvern Instruments Ltd., UK)によって決定し、体積平均粒径は525.234 μmであった。製品のゼータ電位をNANOTRAC WAVE (MicroTrac, US)によって決定し、結果は-2.5 mVであった。製品のpHをpHメーター(Shanghai Leici, PHSJ3F)によって決定し、結果は5.7であった。

【０３５５】

混合溶液を3750 rpmで5時間遠心分離した後、底に有意な量の沈殿物があった。

【０３５６】

比較実施例II

例示的な比較実施例は、本明細書に開示される液体製剤組成物およびその調製方法の比較による説明のために使用される。

【０３５７】

5.0 gの大豆リン脂質、1.0 gのビタミンEおよび0.5 gのフェニルエタノールを量り、格納容器中に置き、100 mLの水を手動で撹拌しながら添加し、そして混合した。

【０３５８】

粒径分布をMastersizer 2000 (Malvern Instruments Ltd., UK)によって決定し、体積平均粒径は785.347 μmであった。製品のゼータ電位をNANOTRAC WAVE (MicroTrac, US)によって決定し、結果は-2.2 mVであった。製品のpHをpHメーター(Shanghai Leici, PHSJ3F)によって決定し、結果は5.7であった。

【０３５９】

混合溶液を3750 rpmで5時間遠心分離した後、底に有意な量の沈殿物があった。

【０３６０】

性能試験

例示的な性能試験を、以下のような調製方法によって調製された液体製剤組成物に対して行う：

【０３６１】

1. 中耳炎の動物モデルに対する効能試験

ケタミン70mg/kgの筋肉注射およびペントバルビタール30 mg/Kgの皮下注射によって、モルモットを全身麻酔へ供した。続いて、鼓室へ不活性化インフルエンザ菌（haemophilus influenzae）を注射し、分泌性中耳炎動物モデルを確立した。実験動物は斑入りモルモットであり、これらを、動物10匹を含む正常動物群と、首尾よくモデル化された動物30匹を含む3つのモデル群とへ無作為にグループ化した。モデル動物を、各群について動物10匹で、非処置群、食塩水処置群および製剤処置群へ無作為にグループ化した。実施例IIにおいて調製された液体製剤組成物を鼻腔用スプレーによる治療のために用いた。各モルモットについて、各鼻腔用スプレーの量は2.5 mgであり、両側の鼻腔についての量は5 mgであり、液体製剤組成物を7連続日間、毎日2回、スプレーした。ティンパノグラムおよび聴性脳幹反応(ABR)閾値を記録し、そして一元配置分散分析（single-factor analysis of variance）を統計解析のために採用した。

【０３６２】

（表１）群の鼓室圧(da Pa)

群	数	平均値	SD
正常群	20	33.06	18.75
非処置群	20	140.6	26.00
食塩水群	20	129.0	21.94
製剤群	20	28.21	16.78

【０３６３】

（表２）群間の鼓室圧のLSD多重比較

群	比較群	平均差	P値
製剤群	非処置群	112.4*	0.000
製剤群	食塩水群	100.8*	0.000
非処置群	正常群	107.6*	0.000
非処置群	食塩水群	11.62	0.252

注：*差は統計的有意性を有する(P<0.05)

【０３６４】

（表３）ABR閾値(dB)

群	数	平均値	SD
正常群	10	14.9	3.0
非処置群	10	53.0	4.3
食塩水群	10	52.6	4.9
製剤群	10	24.6	3.6

【０３６５】

（表４）群間の反応閾値のLSD多重比較

群	比較群	平均差	P値
製剤群	非処置群	28.4*	0.000
製剤群	食塩水群	28.0*	0.000
製剤群	正常群	9.73*	0.000
非処置群	食塩水群	0.400	0.513

注：*差は統計的有意性を有する(P<0.05)

【０３６６】

結果は、正常群のABR閾値が(14.9±3.0) dB HLであったことを示した。

【０３６７】

非処置群のABR閾値は(53.0±4.3) dB HLへ増加し、正常群のそれと比較して統計的有意性を有した。

【０３６８】

食塩水群のABR閾値は(52.6±4.9) dB HLであり、非処置群のそれと比較して統計的有意性を有さなかった。

【０３６９】

7日間の鼻腔用スプレー製剤での処置後、製剤群のABR閾値は(24.6±3.6) dB HLへ減少し、非処置群および食塩水群のそれと比較して統計的有意性を有した。

【０３７０】

従って、本発明の液体製剤組成物を使用する処置によって、分泌性中耳炎を有するモルモットの中耳陰圧およびABR閾値は有意に減少し、これらの指標の改善は臨床において中耳炎の上述の症状の迅速な緩和へ変換された。

【０３７１】

同様の機序に基づいて、本発明の液体製剤組成物は、外耳炎、鼻炎および副鼻腔炎の症状の緩和について同じ効果を有する。

【０３７２】

2．沈降安定性の試験

2つの最終製品(0.5 mL/バイアル)を、実施例II、実施例IVおよび比較実施例IIからそれぞれ得、沈降安定性試験について3750 rpmで5時間遠心分離した。目視観測によって、図1に示されるように、観察可能な沈殿物は実施例IIおよび実施例IVの各々において見られず、一方、明らかな沈殿物が比較実施例IIにおいて見られた。

【０３７３】

上記の試験において、3750 rpmでの5時間の遠心分離の結果は、通常の貯蔵1年間のそれと等しかった。図1に示されるように、本明細書に開示される液体製剤組成物は望ましい安定性を有した。

【０３７４】

上記の例示的な態様は、例および／または本発明の好ましい態様に過ぎず、本発明を限定するようには意図されない。本発明の精神および機序内でなされる任意の修飾、等価の置換、改善などは、本発明の範囲内で保護されるべきである。

【０３７５】

本明細書および添付の特許請求の範囲において、単数形「1つの（a）」、「1つの（an）」および「その（the）」は、特に文脈において明確に指示されない限り、複数参照物を含む。

【０３７６】

特に定義されない限り、本明細書において使用される全ての技術用語および科学用語は、当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと同様または等価の任意の方法および材料がまた本開示の実施または試験において使用され得るが、好ましい方法および材料がここで記載されている。本明細書に記載される方法は、開示される特定の順序に加えて、論理的に可能である任意の順序で行われ得る。

【０３７７】

参照による組み入れ

特許、特許出願、特許公報、雑誌、書籍、論文、ウェブ・コンテンツなどの、他の文書の参照および引用が本開示においてなされた。全てのこのような文書は、全ての目的についてそれらの全体が参照により本明細書に組み入れられる。参照により本明細書に組み入れられると言われるが、本明細書において明示的に記載される既存の定義、陳述、または他の開示材料と矛盾する、材料、またはその部分は、その組み入れられる材料と本開示の材料との間で矛盾が生じない程度に、組み入れられるに過ぎない。矛盾が生じる場合、矛盾は、好ましい開示として本開示を支持して解決される。

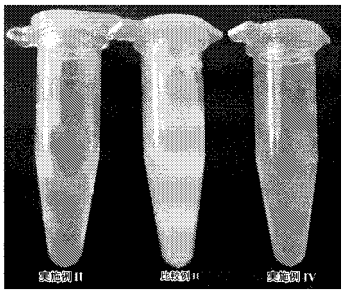
【０３７８】

同等物

本明細書に開示される代表的な例は、本発明を説明するのを助けるように意図され、本発明の範囲を限定するようには、意図されず、解釈されるべきではない。実際に、本明細書に表示および記載されるものに加えて、本発明の様々な修飾およびそれらの多くのさら

なる態様は、以下の実施例ならびに本明細書に引用される科学文献および特許文献への参照を含む、本文書の全内容から、当業者に明らかとなるであろう。以下の実施例は、その様々な態様およびその同等物における本発明の実施に適応され得る、重要な追加情報、例示および指導を含有する。

【図１】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2014/088010

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/08(2006.01)i; A61K 9/107(2006.01)i; A61K 31/74(2006.01)i; A61M 11/00(2006.01)i; A61P 11/12(2006.01)i; A61J 1/05(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61L; A61K; A61M; A61J; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT,WPI,EPODOC,CNKI,CA:PHOSPHOLIPID,SOLVENT,LECITHIN,SURFACTANT,SURFACE TENSION, OIL, STEROL,OTITIS,RHINITIS,SINUSITIS,POLOXAMER,EMULSION,ZETA POTENTIAL,ACTIVE,BACTERIOSTATIC, FLAVORING,SURFACTANT,SPRAYER,DROPPING

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006108556 A2 (PARI GMBH SPEZIALISTEN EFFEKTIVE INHALATION ET AL.) 19 October 2006 (2006-10-19) description, page 12, line 27 to page 40, line 27	1-165
X	US 2005244339 A1 (PARI GMBH) 03 November 2005 (2005-11-03) description, paragraphs [0048]-[0171]	1-165
X	WO 0066206 A2 (BATTELLE MEMORIAL INSTITUTE) 09 November 2000 (2000-11-09) description, page 4, line 15 to page 13, line 11	1-165
A	WO 2004052333 A1 (PARI GMBH ET AL.) 24 June 2004 (2004-06-24) the whole document	1-165
A	CN 103505419 A (SHANGHAI NAT ENG RES CT NANOTECHNOLOGY CO.) 15 January 2014 (2014-01-15) the whole document	1-165
A	US 2002076383 A1 (MAUTONE A.J.) 20 June 2002 (2002-06-20) the whole document	1-165

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 April 2015	**13 May 2015**
Name and mailing address of the ISA/CN **STATE INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE OF THE P.R.CHINA(ISA/CN)** **6,Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088, China**	Authorized officer **YAN,Yan**
Facsimile No. **(86-10)62019451**	Telephone No. **(86-10)82246845**

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2014/088010

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☑ Claims Nos.: **148-165**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] Claims 148-165 relate to methods for treating, reducing, or preventing one or more diseases or disorders, which are subject matter does not need to be searched. This opinion is based on claims 148-165 relate to usage of the liquid formulation composition.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2014/088010

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2006108556	A2	19 October 2006	AU	2006233604	A1	19 October 2006
				CA	2604327	C	15 October 2013
				EP	1874270	A2	09 January 2008
				BR	PI0607574	A2	15 September 2009
				EP	1712220	A1	18 October 2006
				WO	2006108556	A3	03 May 2007
				MX	2007012802	A	22 February 2008
				AU	2006233604	B2	02 February 2012
				RU	2007141868	A	20 May 2009
				CA	2604327	A1	19 October 2006
US	2005244339	A1	03 November 2005	RU	2363449	C2	10 August 2009
				RU	2006114451	A	20 November 2007
				WO	2005037246	A3	08 December 2005
				BR	PI0415470	A	19 December 2006
				WO	2005037246	A2	28 April 2005
				MX	PA06004132	A	27 June 2006
				CA	2542666	A1	28 April 2005
				DE	10347994	A1	16 June 2005
				AU	2004281531	A1	28 April 2005
				EP	1673066	A2	28 June 2006
				NZ	546824	A	29 January 2010
				US	7758886	B2	20 July 2010
WO	0066206	A2	09 November 2000	AU	2004235631	A1	06 January 2005
				JP	2002543165	A	17 December 2002
				EP	1173245	B1	01 September 2004
				DE	60013425	T2	08 September 2005
				DE	60013425	D1	07 October 2004
				BR	0010262	A	15 January 2002
				CA	2370853	C	10 July 2007
				US	6503481	B1	07 January 2003
				EP	1173245	A2	23 January 2002
				WO	0066206	A3	08 February 2001
WO	2004052333	A1	24 June 2004	AU	2002356646	A1	30 June 2004
CN	103505419	A	15 January 2014	None			
US	2002076383	A1	20 June 2002	WO	03055410	A3	16 October 2003
				EP	1460967	A4	03 June 2009
				WO	03055410	A2	10 July 2003
				US	7064132	B2	20 June 2006
				EP	1460967	A2	29 September 2004

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2009)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61P 11/02	*(2006.01)*	A61P	11/02	
A61P 11/00	*(2006.01)*	A61P	11/00	
A61P 27/04	*(2006.01)*	A61P	27/04	
A61P 27/16	*(2006.01)*	A61P	27/16	
A61K 45/00	*(2006.01)*	A61K	45/00	
A61K 31/573	*(2006.01)*	A61K	31/573	
A61M 11/00	*(2006.01)*	A61M	11/00	A
A61J 1/05	*(2006.01)*	A61J	1/05	313C
A61K 47/24	*(2006.01)*	A61K	47/24	
A61K 47/28	*(2006.01)*	A61K	47/28	

(31)優先権主張番号 201410391084.6
(32)優先日 平成26年8月8日(2014.8.8)
(33)優先権主張国 中国(CN)

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74)代理人 100102978
弁理士 清水 初志
(74)代理人 100102118
弁理士 春名 雅夫
(74)代理人 100160923
弁理士 山口 裕孝
(74)代理人 100119507
弁理士 刑部 俊
(74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一
(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
(74)代理人 100205707
弁理士 小寺 秀紀
(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
(74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘
(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥

(72)発明者　ユ　リー
中華人民共和国　２０１３２１　シャンハイ　プードン　カンシン　ロード　ナンバー　３３９９　ビルディング　２６　セカンド　フロア　ルーム　２０１
(72)発明者　ファーガソン　ジェイムズ　ゲリー
中華人民共和国　５１８０５７　カントン　シンセン　ナンシャン　ガオシン　シー．　ファースト　アベニュー　ナンバー　１９　スイート　エイ２３２

Ｆターム(参考) 4C047 CC04 CC24 GG17
4C076 AA11 AA22 AA24 CC10 CC15 DD01 DD37 DD38 DD45 DD63 DD70 EE27 EE53 FF36 FF51 FF52 FF70 GG41
4C084 AA17 MA16 NA03 ZA331 ZA332 ZA341 ZA342 ZA591 ZA592 ZA671 ZA672
4C086 AA01 AA02 DA10 MA03 MA05 MA16 NA02 ZB11