(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년03월29일
(11) 등록번호 10-1933816
(24) 등록일자 2018년12월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61M 15/00 (2006.01) *A61J 1/06* (2006.01)
A61K 38/28 (2006.01) *A61K 47/22* (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61M 5/30* (2006.01)
H01R 13/648 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61M 15/0028 (2013.01)
A61J 1/06 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7020258(분할)
(22) 출원일자(국제) 2009년06월12일
심사청구일자 2017년08월18일
(85) 번역문제출일자 2017년07월19일
(65) 공개번호 10-2017-0086711
(43) 공개일자 2017년07월26일
(62) 원출원 특허 10-2016-7029973
원출원일자(국제) 2009년06월12일
심사청구일자 2016년10월26일
(86) 국제출원번호 PCT/US2009/047281
(87) 국제공개번호 WO 2009/152477
국제공개일자 2009년12월17일
(30) 우선권주장
61/061,551 2008년06월13일 미국(US)
61/157,506 2009년03월04일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
JP2003535655 A
(뒷면에 계속)
전체 청구항 수 : 총 35 항

(73) 특허권자
맨카인드 코포레이션
미국, 캘리포니아, 웨스트레이크 빌리지, 러셀 랜치 로드 30930 스위트 301 (우편번호 91362)
(72) 발명자
스머트니 채드 씨
미국 코네티컷주 06795 워터타운 벙커 힐 로드 1501
킨시 피 스펜서
미국 코네티컷주 06492 샌디 후크 콰일 할로우 래인 6
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김태홍, 김진희

심사관 : 전창익

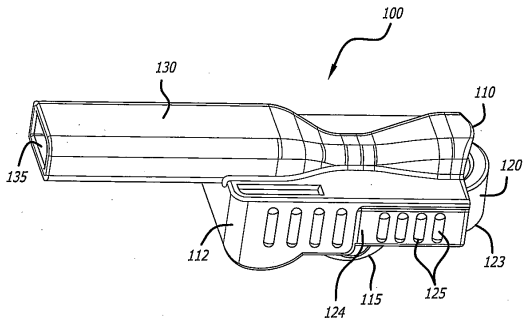
(54) 발명의 명칭 **건조 분말 흡입기 및 약물 투여 시스템**

(57) 요 약

호흡 동작형의 건조 분말 흡입기, 카트리지 및 폐 약물 투여 시스템이 제공된다. 건조 분말 흡입기는 함께 사용하기 위한 단위 투여량 카트리지를 갖거나 갖지 않을 수 있다. 흡입기 및/또는 카트리지는 당뇨병 및/또는 비만 치료용으로, 예를 들어, 다이케토피페라진과 인슐린 및 유사 글루카곤 펩타이드 1 등의 펩타이드 및 단백질 등의

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1



활성 성분을 포함한 약물 투여 제제를 포함할 수 있다. 건조 분말 흡입기는 소형이며; 각종 형상 및 크기로 제공될 수 있으며; 하우징, 마우스피스, 카트리지 배치 영역 및 약제 카트리지의 개폐 기구를 포함한다. 흡입기 장치는 제조가 용이하고, 미리 계량화된 단일 단위 투여량을 제공하며, 비교적 사용이 용이하고, 재사용가능하거나 일회용일 수 있다.

(52) CPC특허분류
A61K 38/28 (2013.01)
A61K 47/22 (2013.01)
A61K 9/0075 (2013.01)
A61M 15/0045 (2013.01)
A61M 15/0091 (2013.01)
A61M 5/3015 (2013.01)
H01R 13/648 (2013.01)
A61M 2202/064 (2013.01)
A61M 2205/6081 (2013.01)

(72) 발명자
사히 칼 알
미국 코네티컷주 06238 코벤트리 하이 스트리트 389
아다모 베누아
미국 뉴욕주 10549 마운트 키스코 아파트먼트 2-쥐 웨스트 스트리트 255
폴리도로 존 엠
미국 코네티컷주 06238 코벤트리 우드몬트 드라이브 232
맥린 스캇
미국 코네티컷주 06708 워터베리 사우스릿지 드라이브 42
오버필드 데니스
미국 코네티컷주 06824 페어필드 리머릭 로드 103
브라이언트 앤서니
미국 코네티컷주 06614 스트랫포드 패터슨 애버뉴 424
히 탐
미국 캘리포니아주 91355 발레니카 노스 애버뉴 페인 28903
만 알프레드
미국 캘리포니아주 91355 발레니카 노스 애버뉴 페인 28903

(56) 선행기술조사문헌
JP2006502759 A
JP2006509582 A
JP2007536962 A
KR1020050085237 A
KR1020070072633 A*
KR1020070072633 A*
JP2007503930 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명 세 서

청구범위

청구항 1

건조 분말 흡입 시스템으로서,

힌지에 의해 하우징에 부착된 마우스피스, 및 상기 힌지와 연결되어 상기 마우스피스가 이동될 때 용기를 로딩 위치로부터 투약 위치로 재구성하도록 구성된 슬레드(sled) 또는 슬라이드 트레이(slide tray)를 포함하는 흡입기를 포함하며,

상기 용기는 건조 파우더를 포함하고, 상기 건조 파우더는 호르몬, 항응고제(anticoagulants), 면역 조절제, 백신, 세포독성제, 항생제, 혈관 활성화제, 신경 활성화제, 마취제, 진정제, 스테로이드제, 항충혈제, 항바이러스제, 안티센스제, 항원 또는 항체로부터 선택되는 활성화제 및 다이케토피페라진을 포함하는 것인 건조 분말 흡입 시스템.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 마우스피스는 상기 슬레드 또는 상기 슬라이드 트레이에 부착되도록 구성된 것인 건조 분말 흡입 시스템.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 마우스피스는 개방 또는 로딩 위치, 또는 폐쇄 또는 투약 위치를 이루기 위해 상기 힌지 상에서 선회하는 것인 건조 분말 흡입 시스템.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 흡입기는 상기 흡입기 내에 장착된 기어 기구를 포함하는 것인 건조 분말 흡입 시스템.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 마우스피스는 제1 입구 포트, 제2 입구 포트 및 출구 포트를 구비하는 것인 건조 분말 흡입 시스템.

청구항 6

청구항 5에 있어서, 상기 마우스피스는 상기 제1 입구 포트로부터 상기 출구 포트로 연장하며 0.2 ㎤ 보다 큰 내부 용적을 가지는 것인 건조 분말 흡입 시스템.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 상기 마우스피스는 회전에 의해 상기 슬레드 또는 상기 슬라이드 트레이를 작동시키는 것인 건조 분말 흡입 시스템.

청구항 8

청구항 1에 있어서, 상기 마우스피스는 병진 이동에 의해 상기 슬레드 또는 상기 슬라이드 트레이를 작동시키는 것인 건조 분말 흡입 시스템.

청구항 9

청구항 1에 있어서, 상기 흡입기는 상기 로딩 위치 및 상기 투약 위치를 이루는 것인 건조 분말 흡입 시스템.

청구항 10

청구항 9에 있어서, 상기 마우스피스는, 개방 위치 및 폐쇄 위치 사이에서 이동할 때, 또는 폐쇄 위치로부터 개

방 위치로 이동할 때, 상기 슬레드 또는 상기 슬라이드 트레이를 작동시키는 것인 건조 분말 흡입 시스템.

청구항 11

청구항 1에 있어서, 상기 흡입기는 강성의 흐름로(rigid flow conduit)를 포함하도록 또한 구성되는 것인 건조 분말 흡입 시스템.

청구항 12

청구항 1에 있어서, 상기 슬레드 또는 상기 슬라이드 트레이는 힌지 기구에 의해 상기 마우스피스에 부착되는 것인 건조 분말 흡입 시스템.

청구항 13

청구항 12에 있어서, 상기 힌지 기구는 기어 또는 랙과 피니온 기구를 포함하는 것인 건조 분말 흡입 시스템.

청구항 14

청구항 1에 있어서, 상기 슬레드 또는 상기 슬라이드 트레이는 캠을 포함하는 것인 건조 분말 흡입 시스템.

청구항 15

청구항 1에 있어서, 상기 흡입기는 호흡 동작형인 것인 건조 분말 흡입 시스템.

청구항 16

청구항 1에 있어서 상기 마우스피스를 위한 커버를 더 포함하는 것인 건조 분말 흡입 시스템.

청구항 17

건조 분말 흡입 시스템으로서,

힌지에 의해 하우징에 부착된 마우스피스, 및 상기 힌지와 연결되어 상기 마우스피스가 이동될 때 용기를 로딩 위치로부터 투약 위치로 재구성하도록 구성된 슬레드(sled) 또는 슬라이드 트레이(slide tray)를 포함하는 흡입기를 포함하며,

상기 용기는 건조 파우더를 포함하고, 상기 건조 파우더는 인슐린, 헤파린, 칼시토닌, 펠바메이트, 수마트립탄, 성장 호르몬, 에리스로포이에틴, AZT, DDI, 과립구 대식 세포 집락 자극 인자(GM-CSF), 라모트리긴, 융모성 성선 자극 호르몬 분비 인자, 황체 형성 분비 호르몬, 베타-칼락토시다제, 엑센딘, 혈관 활성장 펩타이드, 아르가트로반, 항$SSX\text{-}2_{41\text{-}91}$(활액막융종, X 염색체 절단점 2곳), 항NY-ESO-1(식도암 연관 항원), 항PRAME(흑색종 호발 항원), 항PSMA(전립선 특이막 항원), 항Melan-A(흑색종 연관 항원), 항tyrosinase(흑색종 연관 항원), 여포 자극 호르몬(FSH), 부갑상선 호르몬(PTH), 흑곰 PTH, 부갑상선 호르몬 연관 단백질, 글루카곤 유사 펩타이드-1(GLP-1), 옥신토모듈린, 펩타이드 YY, 인터레우킨 2-유도 티로신 키나제, 브루톤 티로신 키나제(BTK) 또는 이노시톨 필수 키나제 1(IRE1)로부터 선택되는 활성화제 및 다이케토피페라진을 포함하는 것인 건조 분말 흡입 시스템.

청구항 18

청구항 17에 있어서, 상기 마우스피스는 상기 슬레드 또는 상기 슬라이드 트레이에 부착되도록 구성된 것인 건조 분말 흡입 시스템.

청구항 19

청구항 17에 있어서, 상기 마우스피스는 개방 또는 로딩 위치, 또는 폐쇄 또는 투약 위치를 이루기 위해 상기 힌지 상에서 선회하는 것인 건조 분말 흡입 시스템.

청구항 20

청구항 17에 있어서, 상기 흡입기는 상기 흡입기 내에 장착된 기어 기구를 포함하는 것인 건조 분말 흡입 시스템.

청구항 21

청구항 17에 있어서, 상기 마우스피스는 제1 입구 포트, 제2 입구 포트 및 출구 포트를 구비하는 것인 건조 분말 흡입 시스템.

청구항 22

청구항 21에 있어서, 상기 마우스피스는 상기 제1 입구 포트로부터 상기 출구 포트로 연장하며 0.2 ㎤ 보다 큰 내부 용적을 가지는 것인 건조 분말 흡입 시스템.

청구항 23

청구항 17에 있어서, 상기 마우스피스는 회전에 의해 상기 슬레드 또는 상기 슬라이드 트레이를 작동시키는 것인 건조 분말 흡입 시스템.

청구항 24

청구항 17에 있어서, 상기 마우스피스는 병진 이동에 의해 상기 슬레드 또는 상기 슬라이드 트레이를 작동시키는 것인 건조 분말 흡입 시스템.

청구항 25

청구항 17에 있어서, 상기 흡입기는 로딩 위치 및 투약 위치를 이루는 것인 건조 분말 흡입 시스템.

청구항 26

청구항 25에 있어서, 상기 마우스피스는, 개방 위치 및 폐쇄 위치 사이에서 이동할 때, 또는 폐쇄 위치로부터 개방 위치로 이동할 때, 상기 슬레드 또는 상기 슬라이드 트레이를 작동시키는 것인 건조 분말 흡입 시스템.

청구항 27

청구항 17에 있어서, 상기 흡입기는 강성의 흐름로를 포함하도록 또한 구성되는 것인 건조 분말 흡입 시스템.

청구항 28

청구항 17에 있어서, 상기 슬레드 또는 상기 슬라이드 트레이는 힌지 기구에 의해 상기 마우스피스에 부착되는 것인 건조 분말 흡입 시스템.

청구항 29

청구항 28에 있어서, 상기 힌지 기구는 기어 또는 랙과 피니온 기구를 포함하는 것인 건조 분말 흡입 시스템.

청구항 30

청구항 17에 있어서, 상기 슬레드 또는 상기 슬라이드 트레이는 캠을 포함하는 것인 건조 분말 흡입 시스템.

청구항 31

청구항 17에 있어서, 상기 흡입기는 호흡 동작형인 것인 건조 분말 흡입 시스템.

청구항 32

청구항 17에 있어서, 상기 마우스피스를 위한 커버를 더 포함하는 것인 건조 분말 흡입 시스템.

청구항 33

청구항 17에 있어서, 상기 활성화제는 수마트립탄인 것인 건조 분말 흡입 시스템.

청구항 34

청구항 17에 있어서, 상기 활성화제는 부갑상선 호르몬(PTH)인 것인 건조 분말 흡입 시스템.

청구항 35

청구항 1에 있어서, 상기 활성화제는 항생제인 것인 건조 분말 흡입 시스템.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] <관련 출원 참조>

[0002] 이 출원은 미국 특허법 35조 §119(e) 하에서 2009년 3월 4일자로 출원된 미국 가출원 제61/157,506호 및 2008년 6월 13일자로 출원된 미국 가출원 제61/061,551호의 우선권 이익을 주장하며, 이들 가출원 내용 전체는 본원에서 인용에 의해 원용된다.

[0003] 본 발명은 건조 분말 흡입기(dry powder inhaler), 건조 분말 흡입기용 카트리지 및 건조 분말 흡입기에서 사용하기 위한, 당뇨병(diabetes) 및 비만(obesity) 등의 질병 치료용 활성화제를 포함한 분말 약물 제제(medicament formulations)를 비롯하여, 호흡 기관(pulmonary tract)으로의 신속한 약물 투여(drug delivery)를 위한 시스템에 관한 것이다. 특히, 이 시스템은 단위 투여량(unit dose) 카트리지를 갖거나 또는 갖지 않는 건조 분말 흡입기, 및 예를 들어, 다이케토피페라진(diketopiperazine)과 인슐린 및 유사 글루카곤 펩타이드 1을 포함한 펩타이드 및 단백질 등의 활성 성분(active ingredient)을 포함한 약물 투여 제제를 포함할 수 있다.

[0004] 본 명세서에서 인용된 모든 참조 문헌 및 그들의 참조 문헌들은, 추가 또는 대체 상세, 특징들, 및/또는 기술적 배경의 교시를 위해 필요할 경우 그들 전체 내용은 인용에 의해 본원에 원용된다.

배 경 기 술

[0005] 활성 성분들을 순환계(circulation) 내로 투입시키는 질병 치료용 약물 투여 시스템이 다수 존재하며, 경구(oral), 경피(transdermal), 흡입, 피하 및 정맥 투여를 포함한다. 흡입에 의해 투여되는 약물은 전형적으로 추진제(propellant)와 함께 공기 중에서 기압에 대해 양압(positive pressure)을 이용하여 투여된다. 그러한 약물 투여 시스템은 약물을 연무질(aerosol), 분무(nebulized) 또는 증발 형태로 투여한다. 최근에는, 폐 조직 내로의 약물 투여는 건조 분말 흡입기로 이루어지고 있다. 건조 분말 흡입기는 호흡에 의해 활성화 또는 호흡에 의해 작동될 수 있으며, 운반체(carrier) 중의 약물 입자들을 공기 흐름 중으로 끌려가 환자에 의해 흡입되는 미세 분말로 변환시킴으로써 약물을 투여할 수 있다. 건조 분말 흡입기를 사용하여 투여되는 약물은 더 이상 오직 폐질환만의 치료를 목적으로 하지 않을 수 있으며, 특수 약물을 이용하여 당뇨병 및 비만을 포함한 많은 질환을 치료할 수 있다.

[0006] 폐에 약제를 투여하는 데 사용되는 건조 분말 흡입기는 통상적으로 벌크 공급으로(in bulk supply) 또는 경질의 젤라틴 캡슐이나 돔 모양의 플라스틱 포장(blister pack)과 같은, 단위 투여량 구획 부재에 저장된 개별 투여량으로 정량화된 분말 제제의 투여량 시스템을 포함한다. 벌크 용기(bulk container)에는 흡입 직전에 분말로부터 1회분의 투여량을 분리시키기 위해 환자에 의해 작동되는 측정 시스템이 구비되어 있다. 약물 투여량 재현성에는, 약물 제제가 균일하며 투여량이 일관성 있고 재현가능한 결과로 환자에게 투여될 수 있는 것이 필요로 된다. 그러므로, 약물 투여량 시스템은 이상적으로는 환자가 자신의 투여량을 들이마실 때의 흡기 동작 동안 모든 제제를 효과적으로 완전히 배출하도록 동작한다. 그러나, 재현가능한 약물 투여량이 달성되기만 하면 완전 배출은 필요치 않다. 이런 점에서 장기간의 물리적 및 기계적 안정성 및 분말 제제의 흐름 특성은, 1회 단위 투여량 구획 부재보다도 대용량 용기에서 더 중요하다. 돔 모양의 플라스틱 포장 등의 단위 투여량 구획 부재의 경우가 양호한 방습을 더 쉽사리 달성할 수 있지만, 돔 모양의 플라스틱 포장을 제조하는 데 사용되는 재질이 약물 구획 부재 내로 공기가 들어가게끔 할 수 있어, 제제가 장기간 보관에 따른 생존 능력이 상실된다. 추가로, 흡입에 의한 약제를 투여하기 위해 돔 모양의 플라스틱 포장을 사용하는 건조 분말 흡입기는 돔 모양의 플라스틱 포장의 막(film)을 뚫거나 벗겨냄으로부터의 공기로 구조의 변화로 인해 투여량이 폐로 일정하게 투여되지 않을 수 있다.

[0007] 본원에 그 전체 내용이 원용되는 미국 특허 제7,305,986호 및 제7,464,706호에 기술된 것 등의 건조 분말 흡입기는, 캡슐 내의 분말 제제를 분쇄시켜 흡입 동작 동안 1차 약물 입자 또는 적합한 흡입 기둥(plumes)을 생성할 수 있다. 건조 분말 흡입기의 마우스피스로부터 배출되는 미세 분말 양은, 예를 들어, 분말 제제에서의 입자들 간에서 작용하는 힘(interparticulate forces)과, 흡입하기에 적당하도록 입자들을 분리시키는 건조 분말 흡입기의 효율에 크게 좌우된다. 폐 순환을 통한 약물 투여의 이점은 다수이며, 동맥 순환기 내로의 신속한 진입,

간 신진대사에 의한 약물 분해 방지, 사용 용이성, 즉, 다른 투여 경로에 의한 투여의 고통이 없는 것을 포함한다.

[0008] 폐 투여용으로 개발된 건조 분말 흡입기 제품들은 실용성 부족 및/또는 제조 비용으로 인해, 지금까지는 제한적인 성공을 거두고 있다. 종래 건조 분말 흡입기에서 관찰되는 지속적인 문제점들 중 일부는, 장치의 튼튼함 부족, 분말을 투여하기 위해 추진제 사용, 투여량의 일관성, 장비의 불편함, 불량한 분쇄 및/또는 환자의 순응 부족을 포함한다. 그러므로, 본 발명자들은 일관성 있는 분말 투여 특성, 고통이 없는 사용 용이성 및 환자들이 더 잘 순응하게 할 수 있는 분리된 개별(discrete) 흡입기 구성을 갖는 흡입기를 설계하고 제조할 필요성을 인식하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명은 건조 분말 흡입기, 건조 분말 흡입기용 카트리지 및 당뇨병 및 비만 등의 질병 치료용 활성화제를 함유하는 분말을 포함한 약물을 호흡 기관에 신속하게 투여하기 위한 시스템에 관한 것이다. 건조 분말 흡입기는 호흡에 의해 작동되고, 콤팩트하며, 재사용가능 또는 일회용일 수 있으며, 다양한 형상 및 크기를 가지며, 분말 약제의 효율적이고 신속한 투여를 위한 공기관 경로(airflow conduit pathways)의 시스템을 포함한다. 일 실시예에서, 건조 분말 흡입기는 카트리지를 갖거나 또는 카트리지 없이 사용될 수 있는 단위 투여량(unit-dose)의 재사용가능하거나 일회용 흡입기일 수 있다. 카트리지 없이 사용하는 것을, 예를 들어, 사용자가 이용하도록 카트리지를 설치한 시스템에 대비하여, 우리는 카트리지-형 구조체를 건조 분말 흡입기와 일체로 한 시스템을 일컫는다. 다른 실시예에서, 건조 분말 흡입기는 건조 분말 흡입기에 설치된 1회 단위 투여량 카트리지 또는 구조적으로 건조 분말 흡입기의 일부로서 구성되거나 내장된 카트리지-형 구조체와 함께 사용될 수 있는 일회용 또는 재사용가능한 다수 회 투여량(multidose) 건조 분말 흡입기일 수 있다.

[0010] 분말 흡입 시스템은 카트리지를 갖거나 또는 갖지 않는 건조 분말 흡입 장치 또는 흡입기 및 폐 투여용 활성화제를 포함한 약제를 포함한다. 일부 실시예에서, 깊숙한 폐까지(즉, 폐포 영역까지) 투여되며, 이들 실시예 중 일부에서는, 활성화제는 전신(systemic) 투여되도록 폐 순환기 내로 흡수된다. 이 건조 분말 흡입 시스템은 또한 단위 투여량 카트리지를 갖거나 또는 갖지 않는 건조 분말 흡입기 및 예를 들어, 다이케토피페라진(diketopiperazine)과 인슐린 및 유사 글루카곤 펩타이드 1을 포함한 펩타이드 및 단백질 등의 활성 성분(active ingredient)을 포함한 약물 투여 제제를 포함할 수 있다.

과제의 해결 수단

[0011] 일 실시예에서, 건조 분말 흡입기는 하우징, 가동 부재 및 마우스피스를 포함하며, 여기서, 가동 부재는 용기를 분말 밀폐 상태에서 투여 상태로 이동시키도록 동작가능하게 구성된다. 이 실시예 및 다른 실시예에서, 가동 부재는 각종 기구에 의해 가동될 수 있는 슬레드(sled), 슬라이드 트레이(slide tray) 또는 캐리지일 수 있다.

[0012] 다른 실시예에서, 건조 분말 흡입기는 하우징; 개방 상태와 폐쇄 상태를 갖도록 구조적으로 구성된 마우스피스; 및 카트리지를 수납하고, 유지하고, 상기 건조 분말 흡입기가 개방 상태에서 폐쇄 상태로 이동함에 의해 카트리지를 밀폐 위치에서 투약 또는 투여량 상태로 재구성하도록 동작가능하게 구성된 기구를 포함한다. 이 실시예의 변형예에서, 이 기구는 또한 건조 분말 흡입기에 설치된 카트리지를 사용한 후에 흡입기를 개방하여 다 사용한 카트리지를 언로딩할 때, 건조 분말 흡입기에 설치된 카트리지를 투약 상태에서 밀폐 상태로 재구성할 수 있다. 일 실시예에서, 이 기구는 카트리지를 사용한 후에, 카트리지를 일회용 또는 폐기 구성으로 재구성할 수 있다. 그러한 실시예에서, 하우징은 힌지(hinge)를 포함한 각종 기구에 의해 마우스피스에 가동가능하게 부착되도록 구조적으로 구성된다. 건조 분말 흡입기에 설치된 카트리지를 수납하고 분말 밀폐 상태에서 투약 상태로 재구성하도록 구성된 기구는, 예를 들어, 건조 분말 흡입기 장치를 개방 구성으로부터 폐쇄함에 의해 건조 분말 흡입기의 구성 요소들의 움직임에 의해 수동으로 또는 자동으로 동작하도록 설계될 수 있다. 일 실시예에서, 카트리지를 재구성하는 기구는 마우스피스에 부착된 슬레드 또는 슬라이드 트레이를 포함하며, 하우징에 가동가능하게 부착된다. 다른 실시예에서, 이 기구는 건조 분말 흡입기에 장착되거나 적응되며, 예를 들어, 건조 분말 흡입기 장치의 힌지 내에 일체로 장착된 기어 구동(geared) 기구를 포함한다. 또 다른 실시예에서, 카트리지를 수납하고 카트리지를 밀폐 상태에서 투약 상태로 재구성하도록 동작가능하게 구성된 기구는, 예를 들어, 하우징 또는 마우스피스의 회전에 의해 카트리지를 재구성할 수 있는 캠(cam)을 포함한다.

[0013] 대체 실시예에서, 건조 분말 흡입기는 분말 약제를 보관하도록 구성된 분말 용기를 구비할 수 있는 1회 사용량,

단위 투여량의 일회용 흡입기로서 제조될 수 있으며, 여기서, 건조 분말 흡입기는 밀폐 구성인 제1 구성 및 토출 구성의 투여하기인 제2 구성을 가질 수 있다. 이 실시예에서, 건조 분말 흡입기는 분말 용기를 재구성하는 기구를 갖거나 또는 갖지 않을 수 있다. 후자 실시예의 양상에 따르면, 분말 용기는 사용자에 의해 직접 재구성될 수 있다.

[0014] 또 다른 실시예에서, 흡입기는 용기를 수납하도록 구성된 용기 장착 영역(area), 및 적어도 두 개의 입구 구멍과 적어도 하나의 출구 구멍을 갖는 마우스피스를 포함하며, 상기 적어도 두 개의 입구 구멍 중 한 입구 구멍은 용기 장착 영역을 우회하도록 구성된 흐름 경로(flow path)를 통해 적어도 하나의 출구 구멍과 통류하게 되어 있다.

[0015] 일 실시예에서, 흡입기는 사용자의 입술이나 입에 접촉하는 근단부(proximal end) 및 말단부(distal end)과 같은 대향 단부를 가지며, 마우스피스 및 약제 용기를 포함하며, 상기 마우스피스는 상부면 및 하부면, 즉 밑면을 포함한다. 이 마우스피스의 밑면은 용기를 밀봉 또는 밀폐 구성으로 유지하기 위해 비교적 평편하게 구성된 제1 영역 및 제1 영역에 인접하며 제1 부분에 비해 솟아 오른(raised) 제2 영역을 갖는다. 이 실시예에서, 약제 용기는 밀폐 구성에서 투약 구성으로, 그리고 그 반대로도 가동가능하며, 투약 구성에서는 마우스피스 밑면의 솟아 오른 제2 영역 및 약제 용기가 외기를 약제 용기의 내부 공간 내로 들어가게 하거나 약제 용기의 내부를 외기에 노출하게 하는 공기 입구 통로를 형성하거나 한정한다. 일 실시예에서, 마우스피스는 복수 개의 구멍, 예를 들어, 입구 포트, 출구 포트 및 토출 또는 투여 상태의 약제 용기와 연통하는 적어도 하나의 포트를 가지며, 흡입기의 하부면 쪽으로부터 연장하며 흡입기 마우스피스의 중심부 쪽으로 돌출하는 플랜지를 갖는 패널들이 일체로 부착되도록 구성될 수 있으며, 이들 패널은 트랙으로서 기능하며 약제 용기가 밀폐 상태에서 토출 또는 투약 상태로, 그리고 필요에 따라 다시 밀폐 상태로 트랙을 따라 이동할 수 있도록 마우스피스 상에서 약제 용기를 지지한다. 일 실시예에서, 약제 용기는 마우스피스 패널 상의 플랜지에 적응하도록 그 상부 접경부(border)로부터 연장하는 날개형(wing-like) 돌출부 또는 작은 날개들(winglets)을 갖고 구성되어 있다. 일 실시예에서는, 약제 용기는 밀폐 상태에서 투여 상태로, 그리고 투여 후에는 다시 밀폐 상태로 사용자에 의해, 또는 슬레드, 슬라이드 트레이 또는 캐리지에 의해 수동으로 이동될 수 있다.

[0016] 다른 실시예에서, 1회 사용량, 단위 투여량의 일회용 흡입기는 마우스피스에 동작가능하게 구성되는 슬레드를 포함하도록 구성될 수 있다. 이 실시예에서, 슬레드 상의 브리지(bridge)는 약제 용기의 일부 영역에 접하거나 그 위에 얹혀져 약제 용기를 밀폐 상태에서 토출 또는 투여 상태로 마우스피스 패널 트랙을 따라 이동시킬 수 있다. 이 실시예에서, 슬레드는 마우스피스 패널 상에서 약제 용기를 수동으로 이동하도록 조작될 수 있다.

[0017] 일 실시예에서, 건조 분말 흡입기는 하나 이상의 공기 입구 및 하나 이상의 공기 출구를 포함한다. 건조 분말 흡입기가 폐쇄되면, 적어도 하나의 공기 입구는 공기 흐름(flow)이 건조 분말 흡입기로 들어가게 하고, 적어도 하나의 공기 입구는 공기 흐름이 흡입에 적응되는 카트리지 구획 부재 또는 카트리지나 약제 용기의 내부로 들어가게 한다. 일 실시예에서, 건조 분말 흡입기는 카트리지 배치 영역과 연통하며, 카트리지 용기가 투여 상태에 있을 때는 카트리지 입구 포트와 연통하도록 구조적으로 구성된 구멍을 갖는다. 카트리지 내부로 들어가는 공기 흐름은 출구 또는 토출 포트나 포트들을 통해 카트리지를 빠져나갈 수 있거나, 또는 흡입기의 용기로 들어가는 공기 흐름은 토출 구멍들 중 적어도 하나를 통해 빠져나갈 수 있다. 이 실시예에서, 카트리지 입구 포트 또는 포트들은 카트리지 내부로 들어가는 공기 흐름 전부 또는 일부가 출구 또는 토출 포트나 포트들을 향하도록 구조적으로 구성되어 있다. 약제 용기는 공기 흐름을 향하게 할 수 있는 비교적 곡선을 이루는 대향하는 두 면을 갖도록 구조적으로 구성되어 있다. 이 실시예에서, 흡입 동안 공기 입구로 들어가는 공기 흐름은 토출 포트들의 축에 비교적 수직인 축을 중심으로 하여 용기 내부에서 순환될 수 있으므로, 공기 흐름은 카트리지에 포함된 분말 약제를 들어올리고, 텀블링(tumbling)시켜 효과적으로 유동화시킬 수 있다. 이 실시예 및 다른 실시예에서, 공기로에서 유체화된 분말은 방향 또는 속도의 변화에 의해, 즉, 공기 흐름 경로에서 입자들의 가속 또는 감속에 의해 더 미세한 분말 입자들로 더 분쇄될 수 있다. 소정 실시예에서, 가속 또는 감속의 변화는, 예를 들어, 토출 포트나 포트들, 마우스피스 공기로 및/또는 그 계면들의 각도 및 기하 구조들을 변화시킴에 의해 달성될 수 있다. 여기서 기술된 흡입기에서, 입자들이 흡입기를 통해 이동될 때 입자들의 유체화 및 가속 메커니즘은 건조 분말 약제의 분쇄 및 투여를 달성하는 방법이다,.

[0018] 특정 실시예에서, 건조 분말 약제를 분쇄하고 분산하는 방법은, 용기에 들어가는 흐름에 의해 시작되어 증가되는 1차 용기 영역 내에서의 텀블링; 용기를 떠나 토출 포트들을 통과하는 흐름 내에서의 분말의 빠른 가속화; 분말이 토출 포트를 빠져나갈 때의 방향 및 속도에서의 변화에 의해 유도되는 분말을 더 가속화; 흐름 기울기 내에서 포획된 분말 입자들의 전단력(shearing) - 여기서, 입자의 꼭대기에서의 흐름은 입자의 바닥에서의 흐름보다 빠름 - ; 마우스피스 공기로 내에서의 단면적의 팽창으로 인한 흐름 감속화; 고압 영역으로부터 저압 영역

으로 이동하는 입자, 또는 흐름 통로 임의 지점에서의 입자들과 흐름로 벽들 간의 충돌로 인한 입자 내에서 트랩되는 공기의 팽창 등과 같은 하나 이상의 단계들을 포함한다.

[0019] 다른 실시예에서, 건조 분말 흡입기는 마우스피스, 슬레드 또는 슬라이드 트레이, 캐리지, 하우징, 힌지 및 슬레드 또는 슬라이드 트레이의 움직임을 달성하도록 구성된 기어 기구를 포함하며, 상기 마우스피스와 하우징은 힌지에 의해 가동가능하게 부착된다.

[0020] 건조 분말 흡입기와 함께 사용하기 위한 카트리지는 흡입용의 임의 건조 분말 약제를 포함하도록 제조될 수 있다. 일 실시예에서, 카트리지는 특정 건조 분말 흡입기에 적응가능하도록 구조적으로 구성되며; 예를 들어, 건조 분말 흡입기가 병진 이동 또는 회전 이동을 허용하는 가구를 가질 경우, 함께 사용될 흡입기의 크기 및 형상에 따라 임의 크기 및 형상으로 만들어질 수 있다. 일 실시예에서, 카트리지는, 예를 들어, 카트리지가 사용 중에 고정되도록 흡입기에서 정합되는 경사진 에지(matching beveled edge)에 대응하는 카트리지 상부 상에 경사진 에지를 갖는 고정(securing) 기구를 갖고 구성될 수 있다. 일 실시예에서, 카트리지는 용기 및 뚜껑이나 커버를 포함하며, 상기 용기는 뚜껑의 표면에 적응될 수 있고, 뚜껑에 대해 움직일 수 있거나; 뚜껑은 용기 상에서 움직일 수 있으며, 예를 들어, 밀폐 구성, 투여 구성 또는 사용 후(after use) 구성의 그 위치에 따라 각종 구성을 달성할 수 있다. 이와는 다르게, 뚜껑은 제거될 수 있다. 예시적인 실시예에서는 인크로저(enclosure)를 포함하며, 상기 인클로저는 그 내부로의 흐름 유입을 허용하는 적어도 하나의 입구 구멍 및 인클로저로부터의 흐름 유출을 허용하는 적어도 하나의 토출(dispensing) 구멍을 갖도록 구성되어 약제를 보유하며, 상기 입구 구멍은 흐름 중 적어도 일부를 토출 구멍을 향하도록 하거나, 압력 기울기에 응해서 인클로저 내에서 토출 구멍에 접근하는 입자들을 향하게 하도록 구성된다. 토출 구멍 또는 구멍들 및 흡기(intake gas) 구멍 각각은 장방형, 직사각형, 원형, 삼각형, 사각형 및 타원형 등의 형상을 가질 수 있으며, 서로 밀접해 있을 수 있다. 흡입 동안, 투여 상태에 있는 흡입기에 적응되는 카트리지는 공기 흐름이 인클로저에 들어가게 하여 분말과 혼합시켜 약제를 유체화시킨다(fluidize). 유체화된 약제는 약제가 토출 구멍을 통해 서서히 인클로저를 빠져나가도록 인클로저 내에서 이동하며, 토출 구멍을 빠져나가는 유체화된 약제는 인클로저 내로부터 발생되지 않은 2차 흐름에 의해 전단력을 받아 희석된다. 일 실시예에서, 내부 공간에서의 공기의 흐름은, 입자들이 용기의 토출 포트들, 또는 하나 이상의 흡입기 입구 포트들, 공기 출구 또는 토출 구멍을 빠져나가기 전에, 용기 또는 인클로저 내의 분말 약제를 들어올려 끌려 당겨온 분말 입자들 또는 분말 덩어리를 용기의 내부 공간에서 재순환시켜 텀블링 흐름을 촉진시키는 순환 방식으로 회전하며, 상기 재순환 흐름은 텀블링을 유발시킬 수 있거나, 내부 공간에서의 공기의 비-소용돌이(non-vorticla) 흐름은 약제를 분쇄하도록 작용한다. 일 실시예에서, 회전 축은 대부분 중력에 수직한다. 다른 실시예에서, 회전 축은 대부분 중력에 평행한다. 인클로저 내부로부터 발생되지 않은 2차 흐름 또한 약제를 분쇄시키도록 작용한다. 이 실시예에서, 사용자의 들숨(inspiration)에 의해 압력차가 발생한다.

[0021] 건조 분말 흡입기용 카트리지는 약제를 보유하도록 구성된 인클로저, 인클로저 내로 흐름 유입을 허용하는 적어도 하나의 입구 포트, 및 인클로저로부터의 흐름 유출을 허용하는 적어도 하나의 토출 포트를 포함하며, 상기 적어도 하나의 입구 포트는 압력차에 응하여 인클로저 내에서 적어도 하나의 입구 포트에 들어가는 흐름의 적어도 일부를 적어도 하나의 토출 포트를 향하게 하도록 구성된다.

[0022] 흡입기용 단위 투여량 카트리지는 하나 이상의 입구 구멍, 하나 이상의 토출 구멍 및 아래로 연장되고 각각이 트랙을 갖는 두 개의 측면 패널을 갖는 화살형 구성의 거의 평편한 카트리지 상부와; 카트리지 상부의 측면 패널의 트랙에 가동적으로 결합되고, 비교적 평편하고 평행인 측면 및 비교적 둥근 바닥을 갖는 비교적 컵-모양의 형상을 갖도록 구성된 챔버, 및 내부 공간을 한정하는 내면을 포함한 용기를 포함하며, 상기 용기는 카트리지 상부를 갖고 밀폐 상태 및 투여 상태를 달성하도록 구성가능하며, 건조 분말 흡입기와 함께 사용 중에, 흡입 동안 내부 공간에 들어가는 흐름은 내부 공간에 들어갈 때 그 흐름이 갈라지는데, 흐름의 일부는 하나 이상의 토출 구멍을 통해 빠져나가고, 흐름의 일부는 내부 공간 내에서 회전하여 내부 공간 내의 분말을 들어올린 다음 토출 구멍을 통해 빠져나간다.

[0023] 일 실시예에서, 폐 약물 투여를 위한 흡입 시스템이 제공되며, 이 흡입 시스템은 하우징 및 마우스피스 - 상기 마우스피스는 입구 및 출구 포트, 입구 포트와 출구 포트 사이의 공기로 및 카트리지를 수납하도록 구조적으로 구성된 구멍을 가짐 - ; 슬레드 등의 카트리지 장착 기구; 건조 분말 흡입기에 적응되도록 구성되고 흡입용 건조 분말 약제를 포함하는 카트리지를 포함하며, 상기 카트리지는 용기 및 하나 이상의 입구 포트 또는 하나 이상의 토출 포트를 갖는 뚜껑을 포함하며, 사용 중의 건조 분말 흡입기 시스템은 환자에게 전달되는 전체 흐름에 대해 상기 카트리지를 통한 미리 정해진 공기 흐름 균형 분배를 갖는다.

[0024] 본원에 개시된 실시예들에서, 건조 분말 흡입기 시스템은 흡입기 내에서 소정의 질량 유량 균형(mass flow balance)을 포함한다. 예를 들어, 흡입기를 빠져나가 환자에게 들어가는 전체 흐름 중 약 10% 내지 70%의 유량 균형이 토출 포트에 의해 전달되거나 카트리지를 통과하는 반면, 약 30% 내지 90%는 흡입기의 공기로로부터 발생된다. 게다가, 바이패스 흐름 또는 카트리지에 들어가지도 않고 빠져나오지도 않는 흐름이 흡입기 내의 카트리지의 토출 포트를 빠져나가는 흐름과 재결합하여 마우스피스를 빠져나가기 전에 유체화된 분말을 희석시키고, 가속화시켜 결국에는 분쇄시킨다.

[0025] 본원에 기술된 실시예들에서, 건조 분말 흡입기는 비교적 단단한 공기로 또는 배관(plumbing) 시스템 및 높은 흐름 저항 레벨을 갖추고 있어, 분말 약제의 분쇄를 극대화시켜 투여를 촉진시킨다. 따라서, 반복된 사용 후의 흡입기로부터 분말 약제 배출의 효율성 및 일관성을 얻을 수 있는데, 이는 흡입기가 계속 동일한 상태를 유지하여 변경될 수 없는 공기로 기하 구조를 갖기 때문이다. 일부 실시예에서, 약 3 초 미만, 또는 일반적으로는 1 초 미만에서는 흡입기로부터 건조 분말 약제의 일관성을 얻을 수 없다. 일부 실시예에서, 흡입기 시스템은, 예를 들어, 약 분당 약 0.065 내지 약 0.200 (√kPa)/리터의 높은 저항값을 가질 수 있다. 그러므로, 흡입기 시스템에서, 2 내지 20 kPa 사이의 피크 흡입 압력 강하는 결과적으로 분당 약 7 내지 70 리터 사이의 피크 흐름 속도를 생기게 한다. 이러한 흐름 속도로 인해, 카트리지 내용물의 75%보다 많은 양이 1 내지 30 mg 사이의 충전 질량(fill mass)으로 토출되게 된다. 일부 실시예에서, 이들 성능 특성은 단일 흡입 동작에서 최종 사용자들에 의해 달성되어 90%보다 많은 카트리지 토출 백분율이 얻어진다. 특정 실시예들에서, 흡입기 및 카트리지 시스템은 연속 흐름으로서, 또는 환자에게 전달되는 분말의 하나 이상의 펄스로서 흡입기로부터 분말을 배출함에 의해 일회량을 제공하도록 구성된다.

[0026] 일 실시예에서, 건조 분말 흡입기에서 흡입 동안 건조 분말 약제를 효과적으로 분쇄하는 방법이 제공된다. 이 방법은 공기 흡입구, 마우스피스 공기로와 연통하는 토출 포트들 및 제제를 포함하여, 그 제제를 필요로 하는 환자에게 전달하는 용기를 포함한 건조 분말 흡입기를 제공하는 단계와; 건조 분말 흡입기에 들어가는 공기 흐름의 약 10 내지 약 70%가 용기에 들어가고 빠져나오도록 환자의 둘숨에 의해 건조 분말 흡입기에서 공기 흐름을 발생시키는 단계와; 공기 흐름이 용기 입구에 들어가게 하고, 제제를 순환시키고, 토출 포트들에 수직인 축으로 제제를 텀블링시켜 제제를 유체화시킴에 의해 유체화된 제제를 만들도록 하는 단계와; 토출 포트들을 통하고 공기로에서 유체화된 제제의 계량화된 양을 가속화시키는 단계와; 환자에게 도달되기 전에, 건조 분말 흡입기의 마우스피스 공기로에서 유체화된 제제를 포함한 공기 흐름을 감속시키는 단계를 포함할 수 있다.

[0027] 다른 실시예에서, 흡입을 위해 건조 분말 약제를 분쇄하고 분산하는 방법이 제공되며, 이 방법은 마우스피스와, 적어도 하나의 입구 포트 및 적어도 하나의 토출 포트를 가지며 건조 분말 약제를 포함한 용기를 포함한 건조 분말 흡입기에서 공기 흐름을 발생시키는 단계 - 상기 용기는 적어도 하나의 입구 포트와 적어도 하나의 토출 포트 사이에 공기 통로를 형성하며, 상기 적어도 하나의 입구 포트는 용기에 들어가는 공기 흐름의 일부를 적어도 하나의 토출 포트를 향하게 함 - 와; 공기 흐름이 적어도 하나의 토출 포트에 거의 수직인 축으로 용기 내에서 분말을 텀블링하게 하여 용기 내의 건조 분말 약제를 들어올려 혼합시킴으로써 공기 흐름 약제 혼합물을 형성하는 단계와; 적어도 하나의 토출 포트를 통해 용기를 빠져나가는 공기 흐름을 가속시키는 단계를 포함한다. 일 실시예에서, 흡입기 마우스피스는 흐름을 감속시키고 흡입기 내부에서 분말 퇴적을 최소화하여 환자에게로의 분말의 가장 효과적인 투여를 증진시키도록 점차로 팽창되는 단면을 갖도록 구성된다. 일 실시예에서, 예를 들어, 흡입기의 경구 배치 영역의 단면적은 약 3 ㎝의 근사치 길이에 대해 약 0.05 ㎠ 내지 약 0.25 ㎠일 수 있다. 이들 치수는 흡입기와 함께 사용되는 분말의 유형 및 흡입기 자체의 치수에 따라 다르다.

[0028] 건조 분말 흡입기용 카트리지는 카트리지 상부 및 내부 공간을 한정하는 용기를 포함하며; 상기 카트리지 상부는 용기 위를 연장하는 밑면을 가지며; 상기 밑면은 상기 용기에 맞물리도록 구성되고, 내부 공간을 포함하는 영역과 내부 공간을 외기에 노출시키는 영역을 포함한다.

[0029] 대체 실시예에서, 건조 분말 투여 장치를 통해 입자들을 투여하는 방법이 제공되며, 이 방법은 입자들의 밀폐 및 토출을 위해 입자들을 둘러싸는 인클로저, 토출 구멍 및 흡기 구멍을 포함하는 카트리지를 투여 장치 내로 삽입하는 단계 - 상기 인클로저, 토출 구멍 및 흡기 구멍은 흡기가 흡기 구멍에 들어갈 때, 입자들을 위에서 언급된 바와 같이 적어도 하나의 분쇄 방식으로 분쇄하여 입자들을 분리하고, 흡기의 일부와 함께 입자들을 토출 구멍을 통해 토출시키도록 배향됨 - 와; 동시에, 토출 구멍과 연통하는 전달로에 기체를 강제로 밀어 넣어 흡기가 흡기 구멍에 들어가게 하여 입자들을 분쇄하고, 토출 구멍을 통해 흡기의 일부와 함께 입자들을 토출하도록 하는 단계와; 투여 장치의 전달로를 통해, 예를 들어, 흡입기 마우스피스에서 입자들을 전달하는 단계를 포함한다. 본원에 기술된 실시예에서, 분말 분쇄를 달성하기 위해, 건조 분말 흡입기는 하나 이상의 분말 분쇄 지역(zones)을 갖도록 구조적으로 구성될 수 있으며, 여기서, 흡입 동작 동안 분쇄 지역들은 흡입기에 들어가는 공

기 흐름에 의한 분말의 텀블링, 분말을 포함한 공기 흐름의 가속, 분말을 포함한 공기 흐름의 감속, 분말 입자들의 전단력, 분말 입자들에 트랩된 공기의 팽창 및/또는 이들의 결합을 촉진시킬 수 있다.

[0030] 다른 실시예에서, 흡입 시스템은 호흡 동작형 건조 분말 흡입기, 약제를 포함한 카트리지를 포함하며, 상기 약제는, 예를 들어, 다이케토피페라진 및 활성화제를 포함한 조성(composition)과 같은 폐 투여를 위한 약물 제제를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 활성화제는 인슐린, 유사 글루카곤 펩타이드 1, 옥신토모듈린(oxyntomodulin), 펩타이드 YY, 엑센딘(exendin), 그 유사체 등의 펩타이드 및 단백질을 포함한다. 본 발명의 흡입기 시스템은, 예를 들어, 약제의 국소화된 또는 전신 투여를 필요로 하는 질환 치료용 방법, 예를 들어, 당뇨병, 당뇨병 전증 질환, 호흡기 감염, 폐 질환 및 비만 치료용 방법에서 사용될 수 있다. 일 실시예에서, 흡입 시스템은 질병 또는 장애(disorder) 치료용 흡입기 시스템의 구성 부품들 각각의 적어도 하나를 포함하는 키트(kit)를 포함한다.

발명의 효과

[0031] 본 발명은 일관성 있는 분말 투여 특성, 고통이 없는 사용 용이성 및 환자들이 더 잘 순응하게 할 수 있는 분리된 개별(discrete) 흡입기 구성을 갖는 흡입기시스템을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0032] 도 1은 폐쇄 상태에 있는 건조 분말 흡입기의 일 실시예의 투시도.

도 2는 도 1의 건조 분말 흡입기의 투시도로서, 건조 분말 흡입기가 부분적으로 개방 상태에 있는 것을 도시하는 도면.

도 3은 도 1의 건조 분말 흡입기의 투시도로서, 건조 분말 흡입기가 완전히 개방되어 있고, 카트리지 로딩/언로딩 상태를 도시하며, 건조 분말 흡입기의 내부 구획 부재를 도시하는 도면.

도 4a는 도 1의 건조 분말 흡입기의 투시도로서, 건조 분말 흡입기가 완전히 개방되어 있고, 카트리지가 로딩/언로딩 상태를 도시하며, 건조 분말 흡입기의 마우스피스의 내면을 구획 부재를 도시하는 도면.

도 4b는 도 4a의 건조 분말 흡입기의 투시도로서, 건조 분말 흡입기가 완전히 개방되어 있고, 카트리지 로딩/언로딩 상태를 도시하며, 카트리지가 건조 분말 흡입기 내에 배치되도록 구성된 것을 도시한 도면.

도 4c는 카트리지가 카트리지 홀더 내에 로딩된 것을 도시하는 도 4a 및 도 4b에 도시된 건조 분말 흡입기.

도 5는 카트리지를 가지며 완전히 개방된 상태에 있는 도 1의 건조 분말 흡입기를 도시한 것으로, 중간-종단 부분을 도시하며 카트리지가 홀더 내에 포함되며, 카트리지 용기가 밀폐 상태에 있는 것을 도시한 도면.

도 6은 카트리지를 가지며 부분적으로 개방된 상태에 있는 도 1의 건조 분말 흡입기를 도시한 것으로, 중간-종단 부분을 도시하며 카트리지가 홀더 내에 포함되며, 카트리지가 밀폐 상태에 있는 것을 도시한 도면.

도 7은 카트리지를 가지며 폐쇄 상태에 있는 도 1의 건조 분말 흡입기를 도시한 것으로, 중간-종단 부분을 도시하며 카트리지가 홀더 내에 포함되며, 카트리지가 투여 상태에 있는 것을 도시한 도면.

도 8은 완전히 개방된 구성이고 흡입기의 내부 구획 부재 부품들을 도시하는 도 1의 건조 분말 흡입기의 정면도.

도 9는 폐쇄 또는 흡입 상태에 있는 건조 분말 흡입기의 대체 실시예의 투시도.

도 10은 개방 상태에 있는 도 9의 건조 분말 흡입기를 도시한 것으로, 카트리지가 카트리지 홀더 내에 설치되어 있으며, 카트리지가 밀폐 상태에 있는 것을 도시한 도면.

도 11a 및 도 11b는 개방 상태(도 11a) 및 폐쇄 상태(도 11b)에 있는 도 9의 건조 분말 흡입기 실시예를 도시한 것으로, 중간-종단 부분에서 카트리지 홀더 내의 카트리지가 밀폐 상태 및 투여 상태 각각에 있는 것을 도시한 도면.

도 12는 폐쇄 상태에 있는 건조 분말 흡입기의 대체 실시예의 투시도.

도 13은 흡입기의 내면 구획 부재를 도시한, 개방 상태에 있는 도 12의 건조 분말 흡입기 실시예의 투시도.

도 14는 카트리지가 밀폐 상태로 홀더에 설치되어 있는 개방된, 로딩/언로딩 상태에 있는 도 12의 실시예를 도

시한 도면.

도 15a는 폐쇄 상태에 있는 건조 분말 흡입기를 종축을 따르는 단면으로서 도시하는 도 12의 실시예를 도시한 도면으로서, 카트리지를 개방 및 폐쇄하고 흡입기를 개방 및 폐쇄하는 기어 구동형 기구가 도시된 도면.

도 15b는 폐쇄 상태에 있는 건조 분말 흡입기을 중간-종단축을 따르는 단면으로서 도시한 도 12의 실시예를 도시한 도면.

도 15c는 폐쇄 상태에 있는 흡입기의 등각 투영도를 도시한 도 12의 흡입기의 대체 실시예를 도시한 도면.

도 15d, 도 15e, 도 15f, 도 15g, 및 도 15h는 도 15c의 흡입기의 측면도, 상부도, 하부도, 근심도(proximal view) 및 원심도(distal view) 각각을 도시한 도면.

도 15i는 대응하는 카트리지 및 마우스피스 커버링을 도시하는 개방 구성의 도 15c의 흡입기의 투시도를 도시한 도면.

도 15j는 카트리지가 홀더에 설치된 개방 구성의 도 15i의 흡입기의 등각 투영도를 도시한 도면.

도 15k는 카트리지가 카트리지 홀더 내에 설치되고, 도 15j의 투여 구성 및 폐쇄 구성으로 중간-종단축을 따르는 단면으로서 도 15c의 흡입기를 도시한 도면.

도 16은 폐쇄 상태에 있는 건조 분말 흡입기의 대체 실시예의 투시도를 도시한 도면.

도 17은 카트리지가 카트리지 홀더에 설치되며, 개방, 로딩/언로딩 상태에 있는 도 16의 실시예를 도시한 도면.

도 18은 카트리지가 투여 구성으로 카트리지 홀더에 설치되며, 폐쇄, 흡입 상태에 있는 도 16의 실시예를 도시한 도면.

도 19는 용기가 밀폐 구성인 것을 나타내는, 일회용 건조 분말 흡입기의 대체 실시예의 투시도를 도시한 도면.

도 20은 도 19에 도시된 흡입기의 투시도를 도시한 도면으로서, 상기 흡입기는 투여 구성으로 되어 있어, 공기가 분말 밀폐 컵의 내부를 통해 흐르게 하는 것을 도시하는 도면.

도 21은 흡입기가 밀폐 구성으로 되어 있는 중간-종단 부분에서의 도 19에 도시된 흡입기의 투시도를 도시한 도면.

도 22는 흡입기가 투여 구성으로 되어 있는 중간-종단 부분에서의 도 20에 도시된 흡입기의 투시도를 도시한 도면.

도 23은 건조 분말 흡입기 구성 부품들의 밑면을 도시하는, 도 19의 실시예의 하부도를 도시한 도면.

도 24는 밀폐 구성을 도시하는, 일회용 건조 분말 흡입기의 또 다른 실시예의 투시도를 도시한 도면.

도 25는 공기가 약제 용기의 내부를 흐르게 하는 투여 구성을 도시한, 도 23의 흡입기의 투시도를 도시한 도면.

도 26은 밀폐 또는 폐쇄 상태에 있는 약제 용기를 나타낸, 중간-종단 부분에서의 도 24에 도시된 흡입기의 투시도를 도시한 도면.

도 27은 투여 상태에 있는 약제 용기를 나타낸, 중간-종단 부분에서의 도 24에 도시된 흡입기의 투시도를 도시한 도면.

도 28은 흡입기의 밑면 구성 요소들을 도시하는, 도 24의 투시도 및 하부도.

도 29는 밀폐 구성을 나타내는 건조 분말 흡입기의 또 다른 대체 실시예의 투시도를 도시한 도면.

도 30a 및 도 30b는 개방 상태에 있으며, 카트리지가 밀폐 또는 폐쇄 상태에 설치되어 있는 것을 나타내는 도 29의 흡입기의 투시도를 도시한 도면.

도 31은 밀폐 상태에 있는 약제 용기를 나타낸 개방 구성의 중간-종단 부분에서 도 30에 도시된 흡입기의 투시도를 도시한 도면.

도 32는 밀폐 상태에 있는 약제 용기를 나타내며, 마우스피스 부분이 하우징에 고정되어 있는 중간-종단 부분에서 도 31에 도시된 흡입기의 투시도를 도시한 도면.

도 33은 흡입기가 투여 상태에 있는 것을 도시하는 도 29에 도시된 흡입기의 투시도를 도시한 도면.

도 34는 투여 상태에 있는 약제 용기를 나타낸 중단-종단 부분에서 도 33에 도시된 흡입기의 투시도를 도시한 도면.

도 35는 카트리지가 밀폐 구성으로 나타난 도 4b에서도 도시된, 도 1의 흡입기와 함께 사용하기 위한 카트리지 실시예의 투시도를 도시한 도면.

도 36은 카트리지 상부면의 구성 부품 구조를 도시하는, 도 35의 카트리지 실시예의 상부도를 도시한 도면.

도 37은 카트리지 밑면의 구성 부품 구조를 도시하는, 도 35의 카트리지 실시예의 하부도를 도시한 도면.

도 38a는 중간-종단 단면으로 밀폐 구성의 도 35의 카트리지 실시예의 투시도를 도시한 도면.

도 38b는 중간-종단 단면으로 투여 구성의 도 35의 카트리지 실시예의 투시도를 도시한 도면.

도 39a는 밀폐 구성의 카트리지의 대체 실시예의 투시도를 도시한 도면.

도 39b 내지 도 39f는 도 39a에 도시된 카트리지 실시예의 상부도, 하부도, 근심도, 원심도 및 측면도 각각을 도시한 도면.

도 39g는 도 39a에 도시된 카트리지 실시예의 투시도를 투여 구성으로 도시한 도시한 도면.

도 39h 및 도 39i는 도 39a 및 도 39g 각각의 카트리지 실시예의 종축을 따르는 단면도.

도 40은 카트리지를 밀폐 구성으로 도시한 도 29의 흡입기와 함께 사용하기 위한 카트리지 실시예의 투시도를 도시한 도면.

도 41은 카트리지의 구성 부품들을 도시한, 도 40의 카트리지 실시예의 분해 조립도를 도시한 도면.

도 42는 도 40의 카트리지 실시예의 투시도를 중간-종단 단면의 밀폐 구성으로 도시한 도면.

도 43은 도 40의 카트리지 실시예의 투시도를 투여 구성으로 도시한 도면.

도 44는 도 38의 카트리지 실시예의 투시도를 중간-종단 단면으로 투여 구성으로 도시한 도면.

도 45는 카트리지가 밀폐 구성으로 되어 있는 것을 도시하는 건조 분말 흡입기와 함께 사용하기 위한 대체 카트리지 실시예의 투시도를 도시한 도면.

도 46a는 카트리지가 투여 구성으로 되어 있는 것을 도시하는, 건조 분말 흡입기와 함께 사용하기 위한 도 45의 카트리지 실시예의 투시도를 도시한 도면.

도 46b는 도 45의 카트리지 실시예의 투시도를 중간-종단 단면으로 투여 구성으로 도시한 도면.

도 47a는 카트리지가 밀폐 구성으로 되어 있는 것을 도시하는, 건조 분말 흡입기와 함께 사용하기 위한 대체 카트리지 실시예의 투시도를 도시한 도면.

도 47b는 카트리지가 투여 구성으로 되어 있는 것을 도시하는, 건조 분말 흡입기와 함께 사용하기 위한 도 47a의 카트리지 실시예의 투시도를 도시한 도면.

도 48은 건조 분말 흡입기의 대체 실시예의 투시도를 개방 구성으로 도시한 도면.

도 49는 흡입기 구성 부품들을 도시하는 도 48의 흡입기 실시예의 분해 조립도를 도시한 도면.

도 50은 개방 구성이며 흡입기 홀더에 설치되는 카트리지의 유형 및 배향을 도시하는, 도 48의 흡입기의 투시도를 도시한 도면.

도 51은 개방 구성이며 흡입기에 카트리지가 설치된 것을 도시하는, 도 50의 흡입기의 투시도를 도시한 도면.

도 52는 카트리지 용기가 밀폐 구성이며 슬레드와 접촉하고 기어 기구가 슬레드와 접촉하는 것을 도시하는, 도 51에 도시된 흡입기의 중간-종단 단면을 도시한 도면.

도 53은 폐쇄 구성이며 카트리지가 홀더에 설치된 도 50의 흡입기의 투시도를 도시한 도면.

도 54는 카트리지 용기가 투여 구성이며 공기 흐름 통로가 카트리지 용기를 통해 확립되는 것을 도시한, 도 53에 도시된 흡입기의 중간-종단 부분을 도시한 도면.

도 55는 화살표로 표시된 바와 같이 건조 분말 흡입기의 분말 밀폐 영역 내에서의 흐름의 이동을 개략적으로 도

시한 도면.

도 56은 화살표로 표시된 바와 같이 흡입기를 통하는 흐름의 방향 및 흐름 경로를 도시하는, 건조 분말 흡입기의 실시예를 개략적으로 도시한 도면.

도 57은 건조 분말 흡입기의 다수 회 투여량의 실시예의 투시도를 도시한 도면.

도 58은 흡입기 구성 부품들을 도시하는 도 57의 흡입기 실시예의 분해 조립도를 도시한 도면.

도 59는 도 58에 도시된 흡입기 구성 부품(958)의 하부 투시도를 도시한 도면.

도 60은 도 58에 도시된 흡입기의 조립된 구성 부품들의 상부 투시도를 도시한 도면.

도 61은 도 58에 도시된 흡입기 구성 부품(958)의 상부 투시도를 도시한 도면.

도 62는 도 58에 도시된 흡입기의 하우징 조립체의 구성 부품들의 상부 투시도를 도시한 도면.

도 63은 도 58에 도시된 흡입기의 카트리지 디스크 시스템의 투시도를 도시한 도면.

도 64는 도 63에 도시된 카트리지 디스크 시스템의 투시도를 단면으로 도시한 도면.

도 65는 도 57 및 도 58에 도시된 흡입기의 하우징 조립체의 상부 투시도를 도시한 도면.

도 66은 도 58에 도시된 흡입기의 구성 부품들의 단면 투시도를 도시한 도면.

도 67은 도 57에 도시된 흡입기의 투시도를 단면으로 도시한 도면.

도 68은 다수 회 투여량 건조 분말 흡입기의 대체 실시예의 투시도를 도시한 도면.

도 69는 도 68에 도시된 흡입기의 하부 투시도를 도시한 도면.

도 70은 흡입기 바디 및 마우스피스를 도시하는 도 68의 흡입기 실시예의 상부도를 도시한 도면.

도 71은 도 68에 도시된 흡입기의 정면도를 도시한 도면.

도 72는 도 68에 도시된 흡입기의 측면도를 도시한 도면.

도 73은 모든 구성 부품들을 도시하지 않으며 하부 카트리지 트레이를 제거시킨 것을 도시하는 분해 조립된 투시도를 도시한 도면.

도 74는 기어 구동 시스템을 도시하는 도 68에 도시된 흡입기의 분해 조립도를 도시한 도면.

도 75는 도 68에 도시된 흡입기의 카트리지 디스크 시스템의 투시도를 도시한 도면.

도 76은 도 68에 도시된 흡입기의 카트리지 디스크 시스템의 배면도를 도시한 도면.

도 77은 도 68에 도시된 흡입기의 카트리지 디스크 시스템의 정면도를 도시한 도면.

도 78은 도 68에 도시된 흡입기의 카트리지 디스크 시스템의 하부도를 도시한 도면.

도 79는 도 68에 도시된 흡입기의 밀폐된 디스크의 상부도를 도시한 도면.

도 80은 흡입기의 흐름에 대한 저항의 예시적인 실시예에 대해 베르누이(bernoulli) 원리에 기초한 흐름과 압력 관계의 측정 그래프를 도시한 도면.

도 81은 레이저 회절 장치와 함께 흡입기와, 인슐린 및 푸마릴(fumaryl) 다이케토피페라진 입자를 포함한 흡입용 건조 분말 약제를 포함한 용기를 사용하여 얻어지는 입자 크기 분포를 도시한 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0033] 본원에 개시된 실시예들에서는, 건조 분말 흡입기, 건조 분말 흡입기용 카트리지 및 흡입을 통해 환자에게 약제를 투여하는 흡입 시스템이 개시된다. 일 실시예에서, 흡입 시스템은 호흡-동작형(breath-powered) 건조 분말 흡입기, 및 약물적으로 활성인 물질 또는 활성 성분 및 약물적으로 수용가능한 운반체(carrier)를 포함한 약물 제제를 포함한 카트리지를 포함한다. 건조 분말 흡입기는 각종 형상 및 크기로 제공되며, 재사용가능하거나, 또는 사용이 용이한 일회용의 경우엔, 제조하기에 경제적이며, 플라스틱 또는 기타 수용가능한 재료를 이용하여 단순한 단계들로 큰 용적률로 제조될 수 있다. 완전 시스템에 더하여, 흡입기, 충전된(filled) 카트리지 및 빈(empty) 카트리지는 본원에 개시된 또 다른 실시예들을 구성한다. 본 발명의 흡입 시스템은 임의 유형의 건조

분말과 함께 사용되도록 설계될 수 있다. 일 실시예에서, 건조 분말은 최적의 분쇄(deagglomeration) 상태를 필요로 하는 비교적 응집력이 있는 분말이다. 일 실시예에서, 흡입 시스템은 건조 분말 약제의 사전 계량화된 투여량(pre-metered doses)을 포함한 일회용 카트리지와 함께 재-사용가능하며, 소형의 호흡-동작형의 흡입기를 제공한다.

[0034] 본원에서 사용된 "단위 투여량 흡입기(unit dose inhaler)"란 용어는, 건조 분말 약제의 단일 용기를 수납하도록 적응되며 용기로부터 흡입에 의해 건조 분말 약제의 일회량(single dise)을 사용자에게 투여하는 흡입기를 일컫는다. 일부 사례에서는, 특정된 투여량을 사용자에게 제공하는 데 다수 회 단위 투여량이 필요로 될 것임에 주목해야 한다.

[0035] 본원에 사용된 "다수 회 투여량 흡입기(multiple dose inhaler)"란 용어는, 복수 개의 용기를 갖는 흡입기를 의미하는 것으로, 각각의 용기는 건조 분말 약제의 사전 정량화된 투여량을 포함하며, 흡입기는 흡입에 의해 약제 분말의 일회량을 어느 때든지 투여한다.

[0036] 본원에 사용된 "용기(container)"는 건조 분말 약제를 보관 또는 포함하도록 구성된 인클로저(enclosure)인 분말 포함 인클로저로서, 뚜껑을 갖거나 또는 갖지 않는 구조체일 수 있다.

[0037] 본원에 사용된 "분말 덩어리(powder mass)"는 분말 입자들의 덩어리(agglomeration) 또는 폭, 직경 및 길이 등과 같은 불규칙적인 기하 구조를 갖는 뭉치(agglomerate)을 의미한다.

[0038] 본원에 사용된 "극미립자(microparticle)"란 용어는, 정밀한 외부 또는 내부 구조에 관계없이, 약 0.5 ㎛ 내지 약 1000 ㎛의 직경을 갖는 입자를 나타낸다. 그러나, 폐 투여의 경우, 10 ㎛ 미만인 극미립자가 일반적으로 바람직하며, 특히 이들은 직경이 약 5.8 ㎛ 미만인 평균 입자 크기를 갖는다.

[0039] 본원에 사용된 "단위 투여량(unit dose)"은 흡입을 위해 사전 계량화된 건조 분말 약제를 의미한다. 이와는 다르게, 단위 투여량은 계량화된 일회량으로서 흡입에 의해 투여될 수 있는 제제의 복수 회 투여량을 갖는 단일 용기일 수 있다. 이와는 다르게, 단위 투여량은 각각이 단위 투여량을 포함하는, 개별적으로 접근가능한 복수의 구획 부재을 포함할 수 있다.

[0040] 본원에 사용된 "약(about)"이란 용어는, 이용되는 장치 또는 방법이 소정 값을 결정함에 있어 오차의 표준 편차를 포함하는 소정 값을 나타내는데 사용된다.

[0041] 본 발명의 장치들은 여러 방법으로 제조될 수 있지만, 일 실시예선, 흡입기들 및 카트리지들은, 예를 들어, 폴리프로필렌, 환형 올레핀 공중합체, 나일론 및 기타 융화성(compatible) 중합체 등을 포함한 각종 유형의 플라스틱 재료를 이용한 사출 성형 기술, 열성형에 의해 제조된다. 특정 실시예에서, 건조 분말 흡입기는 개별 부품의 하향식(top-down) 조립을 이용하여 조립될 수 있다. 일부 실시예에서, 흡입기들은 치수가 약 1 인치에서 약 5 인치와 같은 소형 크기로 제공되며, 일반적으로, 폭 및 높이는 흡입기 장치의 길이 보다 작다. 특정 실시예에서, 흡입기는 비교적 직사각형 형상체, 원통형, 타원형, 튜브형, 사각형, 장방형 및 원형을 포함한 각종 형상으로 제공된다.

[0042] 본원에 개시 및 예시된 실시예들에서, 흡입기들은 공기와 같은 기체를 흡입기에 들어가게끔 하는 적어도 하나의 비교적 단단한 흐름로 경로(flow conduit pathway)를 이용하여 건조 분말 약제를 효과적으로 유체화, 분쇄 또는 연무질화(aerosolize)시킨다. 예를 들어, 흡입기에는 건조 분말을 포함한 카트리지를 출입하는 제1 공기/기체 경로 및 카트리지를 빠져나가는 제1 공기 흐름 경로와 합체될 수 있는 제2 공기 경로가 구비되어 있다. 흐름로는, 예를 들어, 흡입기 구성에 따라 달라지는 각종 형상 및 크기를 가질 수 있다.

[0043] 건조 분말 흡입기의 일 실시예가 도 1 내지 도 8에 예시되어 있다. 이 실시예에서, 건조 분말 흡입기는 세 가지의 구성을 가지는 데, 즉, 폐쇄된 구성이 도 1 및 도 7에 도시되어 있고, 부분적으로 개방된 구성이 도 2 및 도 6에 도시되어 있고, 개방 구성이 도 3 내지 도 5 및 도 8에 도시되어 있다. 도 1 내지 도 8에 도시된 건조 분말 흡입기(100)는 사용자의 입술 또는 구강에 접촉되는 근단부 및 말단부, 상부면 및 하부면, 하우징(120), 마우스피스(130) 및 캐리지, 슬라이드 트레이 또는 슬레드(117)를 갖는 비교적 직사각형인 형상를 갖는다. 도 1은 폐쇄 상태에 있는 건조 분말 흡입기를 도시하며, 여기서, 마우스피스(130)는 바디(112)를 포함하며, 하나 이상의 공기 입구(110)(또한, 도 5 및 도 7을 참조) 및 출구(135)를 갖는 경구 배치 부분을 갖는다. 공기로는 공기 입구(110)로부터 출구(135)까지 흡입기 마우스피스(130)의 길이를 따라 연재한다. 마우스피스(130)는 거의 그 중간 부분 내지 말단 부분에서 공기 흐름을 가속시키기 위해 모래 시계의 형상으로 좁아지도록 구성될 수 있고, 이어서 그 근단부 또는 경구 배치 부분에서 출구 또는 구멍(135)을 향하는 공기 흐름을 감속시키기 위해 작경이 넓어지도록 구성된다.(도 7 참조). 공기로(140)(도 4a)는 카트리지 상부(156)(도 4b)의 일부 영역 또는

보스(126)를 적응시키기 위한 구멍(155)을 가지며, 폐쇄 상태에 있는 흡입기에 장착된 카트리지(150)와 연통한다.(도 6 및 도 7). 흡입기가 도 1에 도시된 폐쇄 또는 흡입 상태에 있으면, 바디(112)는 흡입기(100)의 하우징(120)의 일부를 둘러싼다. 도 1은 또한 흡입기 바디로부터 아래로 연장하는 카트리지 홀더(115)를 도시한다. 도 1의 실시예에서, 하우징(120)은 비교적 직사각형인 형상으로 구조적으로 구성되며, 하부면 벽(123), 흡입기(100)의 개폐를 위한 안전한 그립(grip)을 용이하게 하는 리벳 돌출부(125)를 갖는 측면 벽(124)을 갖는다.

[0044] 도 2는 도 1에 도시된 건조 분말 흡입기의 실시예로서, 흡입기가 부분적으로 개방된 밀폐 위치에 있는 것을 도시하며, 여기서, 마우스피스(130)는 하우징(120)의 일부가 약간 외부로 돌출하는 것을 도시한다. 이런 상태에서, 마우스피스(130)는 카트리지를 로딩하기 위한 개방 구성으로 각도 회전에 의해 선회(pivot)될 수 있거나, 또는 카트리지가 홀더에 포함된 경우, 즉 카트리지가 보관된 경우, 투약 구성으로 폐쇄될 수 있다. 도 2에서, 카트리지 홀더(115)에 장착된 카트리지는 폐쇄된, 분말 밀폐 구성으로 되어 있다. 도 3은 도 1의 건조 분말 흡입기의 투시도로서, 흡입기가 완전히 개방된, 카트리지 로딩/언로딩 상태에 있는 것을 도시하며, 흡입기의 내부 구획 부재 영역을 도시한다. 도 3에서 보여지는 바와 같이, 흡입기가 완전히 개방된 상태에 있을 때의 마우스피스(130)는 수직면 Y-Z으로부터 수평면 X-Z로 약 90° 상대적으로 이동될 수 있다. 마우스피스(130)가 개방된 상태에서 폐쇄된 상태로 회전할 때, 구멍(155)(도 4a)은 출구 또는 토출 포트(127)가 흡입기에 적응된 카트리지와 흐름로(140)의 바닥(floor) 내에서 연통하게끔 하는 카트리지 보스(126)(도 4b)를 속박할 수 있다.

[0045] 도 3에 도시된 바와 같이, 하우징(120)은 컵 모양의 카트리지 홀더(115), 흡입기를 폐쇄 상태로 고정시키는 스냅(121)과 같은 고정 기구 및 흡입기의 폐쇄 상태에서 홀더(115)에 카트리지를 갖지 않고 마우스피스 바닥의 구멍(155)에서 마우스피스 공기로(140)와 연통하는 공기 입구 구멍(118)을 포함하는, 흡입기 본체의 하부를 포함한다. 흡입기에 카트리지가 설치되고 폐쇄된 상태에서, 입구 구멍(118)은 카트리지(150)가 투여 상태에 있을 때 카트리지 입구 포트(119)와 연통한다(도 7 참조). 흡입기의 폐쇄 상태에서, 슬레드(117)는 그 근단부에서 공기 입구가 흡입기의 폐쇄 상태에서 방해되지 않도록 하우징(120)의 공기 입구 구멍(118)의 형상에 대응하도록 구성된다. 이 실시예에서, 부분적으로 개방된 상태에서 폐쇄된 상태로의 마우스피스(130)의 이동은 X-Z 평면에서 슬라이딩 이동을 통해 달성되며, 부분적으로 개방인 구성에서 완전히 개방인 구성으로의 마우스피스(130)의 이동은 Z 축을 중심으로 하는 각도 회전이다. 흡입기의 완전한 폐쇄를 이루기 위해, 마우스피스(130)는 수평축 X으로 가동가능하고, 하우징(120)에 대해 말단으로 이동 또는 슬라이드한다. 이와 같이 하여, 카트리지 용기(115)에 보유된 카트리지(150)의 카트리지 상부(156)에 대한 슬라이드 트레이 또는 슬레드(117)의 병진 이동은 보스(126)를 이동시켜 카트리지 이를 용기 상에 위치시킴으로써, 카트리지 용기(151)가 토출 포트(127) 아래에 있고, 마우스피스 구멍(155) 위에서 정렬된다. 이런 병진 이동은 또한 카트리지(150)를 용기(151)에 구멍 또는 공기 흡입구(119)가 형성되도록 구성한다. 그래서, 토출 포트(127)를 통해 공기로(140) 및 입구(118)를 갖는 흐름 경로가 확립된다. 카트리지 보스(126)는 마우스피스(130)의 공기로(140)의 허리 부분의 구멍(155)(도 4a)에 대응하며 끼워지도록 구조적으로 구성되어, 공기로(140)의 내벽 내에 있게 된다.

[0046] 도 4a 내지 도 4c는 도 1의 건조 분말 흡입기의 투시도로서, 여기서, 흡입기는 완전히 개방된, 카트리지 로딩/언로딩 상태에 있는 것으로 도시된다. 도 4a는 흡입기의 바디의 상부를 포함하는 마우스피스(130)를 도시한 흡입기의 정면도로서, 여기서, 마우스피스 내면에서 상대적으로 중심에 위치된 구멍(155)은 공기로(140)와 연통하고, 공기 흡입구(110) 및 출구(135)는 흡입기(100)의 공기로(140)와 연통한다. 하우징(120)은 흡입기 바디의 하부를 형성하고, 카트리지 홀더(115)를 포함하며, 하우징(120)에 대해 이동하는 슬라이드 트레이 또는 슬레드(117)를 보유한다. 스냅(snap) 및 로드(rod)로 형성되는 힌지(160)(도 4a)는 슬라이드 트레이 또는 슬레드(117)를 마우스피스(130) 상으로 속박한다. 도 4b는 도 4a의 흡입기 및 흡입기(100)에 적응가능하도록 구성된 카트리지(150)를 도시한다. 흡입기는 흡입기에 언젠가는 설치될 카트리지 홀더 용기(115) 위에 카트리지를 갖고 완전히 개방된 상태로 도시되며, 하우징(120)은 공기 구멍 또는 흡입구(118), 구멍(155)을 갖는 마우스피스(130)에 결합되는 슬라이드 트레이 또는 슬레드(117), 및 공기 흡입구(110)를 포함한다. 카트리지(150)는 약제 용기(151)와, 토출 포트(127)를 갖는 보스(126)를 구비한 상부(156)를 포함한다. 카트리지 상부(156)는 제1 영역(154)을 가지며, 이 제1 영역(154)은 그 하부면 벽이 용기(151)의 상부 접경부와 접촉하여 용기(151)를 밀폐 상태로 밀봉하도록 리세스되어 있다. 이 실시예에서는, 제1 영역(154)이 제조의 용이성 때문에 리세스되어 있지만, 제1 영역(154)은 그것이 건조 분말을 포함하는 수용가능한 밀봉부를 형성하기만 하면, 다른 설계를 가질 수 있다. 카트리지 상부(156)의 제2 영역은 보스(126)를 포함하고, 카트리지 상부(156)의 이 부분은 그 밑면이 움푹 들어가, 카트리지 용기(151)가 토출 상태로 이동될 때, 용기(151)의 상부 접경부가 카트리지 상부(156)와 함께 구멍 또는 공기 흡입구를 형성하여 카트리지 입구 및 토출 포트를 통과하는 통로가 생긴다. 도 4b는 카트리지가 폐쇄되어 그 내부 구획 부재를 통해 흐름 경로가 확립되지 않게끔 하는 상태인, 밀폐 상태에 있는 카트리지(150)를 도시한다. 도 4C에 도시된 바와 같이, 카트리지(150)는 흡입기(100)에 설치되며, 흡입기는 개방

구성으로 되어 있다.

[0047] 도 5는 중간-종단 부분에서 도시되고, 홀더에 카트리지(150)를 포함하는, 완전히 개방된 위치에 있는 도 4C의 건조 분말 흡입기를 도시하며, 여기서, 카트리지 용기(151)는 밀폐 상태로 용기 홀더(115)에 끼워진다. 카트리지 상부(156) 및 리세스된 영역(154)은 용기(151)와 기밀부를 형성하는 것으로 명확하게 도시된다. 보스 아래의 카트리지 상부(156)의 영역은 오목 형상으로 보여질 수 있으며, 영역(154)에 비해 상승되어 있다.

[0048] 도 6은 중간-종단 부분에서 부분적으로 개방 상태에 있고 카트리지(150)를 포함한 도 4a의 건조 분말 흡입기를 도시하며, 여기서, 카트리지 용기(151)는 카트리지 홀더(115)에 설치되어 있다. 이 실시예에서, 카트리지 용기(151)는 밀폐 상태에 있고, 보스(126)는 공기 흐름로(140)의 구멍(155)에 파묻히게 끼워져, 토출 포트(127)가 공기 흐름로(140)와 통류하게 한다. 도 6에 도시된 바와 같이, 슬라이드 트레이 또는 슬레드(117)는 카트리지 상부(156)에 접하고, 마우스피스 및 슬라이드 트레이 또는 슬레드(117)는 흡입기 장치의 폐쇄에 의해 카트리지 상부가 용기(151) 위를 이동하여 토출 상태에 이를 수 있도록 단일체로서 이동한다. 폐쇄 또는 분배 상태에서, 스냅(121)(도 3)으로 예시된 고정 기구는 하우징(120)과 마우스피스(130)의 단단한 결합을 유지시킨다. 이 실시예에서, 하우징(120)은 마우스피스(130)에서 분리될 수 있는데, 이는 스냅을 해제하고 마우스피스(130)를 하우징(120) 위에서 반대 방향으로 이동시켜 카트리지(150)를 투여 상태에서 밀폐 상태로 재구성되게끔 하는 부분적으로 개방된 구성에 도달함으로써 이루어진다.

[0049] 카트리지(150)는 흡입기 장치를 도 7에 도시된 폐쇄 상태로 재구성함에 의해 흡입기 내에서 밀폐 상태에서 투여 상태로 가동가능하게 구성될 수 있다. 투여 상태에서, 카트리지 용기(151)는 보스(126)와 정렬을 이루며, 공기 흡입구 포트(119)는 카트리지 용기(151) 및 카트리지 상부(156)에 의해 형성되어, 카트리지(150)를 통과하는 공기로를 확립하는 토출 포트(127)와 연통된다.

[0050] 도 7은 또한 폐쇄 상태에 있고, 흡입에 대해 준비되어 있고, 홀더(115)에 카트리지(150)를 포함한 도 1의 건조 분말 흡입기의 중간-종단 부분을 도시하며, 여기서, 카트리지 용기(151)는 투여 상태에 있다. 도 7에 도시된 바와 같이, 카트리지 보스(126)는 흡입기 구멍(155)에 끼워지도록 구조적으로 구성되어, 분배 또는 출구 포트(127)를 통해 카트리지를 빠져나가는 공기 흐름이 공기 흡입구(110)에서 공기로에 들어가는 흐름 경로에 들어간다. 도 7은 또한 카트리지 상부(156) 및 카트리지 용기(151)로 형성되는 카트리지 공기 흡입구(119), 및 토출 포트(127)에 대한 공기 흡입구(119)의 근접성(proximity)을 도시한다. 일 실시예에서, 토출 포트(127)를 갖는 보스(126)는 마우스피스(130)의 공기로(140)의 가장 좁은 부분에 위치된다.

[0051] 도 8은 완전히 개방된 구성이며 흡입기의 내부 구획 부재 부품들을 도시하는 도 1의 건조 분말 흡입기의 상부도를 도시한다. 도 8에 도시된 바와 같이, 마우스피스(130)는 힌지(160, 161)에 의해 마우스피스(130)에 결합가능하게 연결되는 슬라이드 트레이 또는 슬레드(117)를 통해 힌지 조립체(160)에 의해 하우징(120)에 그리고, 하우징(120)의 내부에 가동가능하게 부착 또는 유기적으로 연관된다(articulate). 슬레드(117)는 하우징(120)의 수평면에서 가동되고, 외측으로 돌출되는 플랜지(134)에 의해 마우스피스의 방향으로 더 이동하는 것이 방지될 수 있으며, 하우징의 리세스(137)에 의해 정지될 수 있다. 카트리지 용기 홀더(151)는 흡입기로의 외기가 공기 흐름을 투여 상태에 있는 카트리지 내로 공급하게 하는 구멍(118)을 갖는 하우징(120)의 하부 벽 내에서 일체로 형성된다. 슬레드(117)는, 예를 들어, 하우징의 측면 벽들로부터 그 내부 공간 내로 연장하는 돌출부 또는 플랜지(133)에 의해 하우징(120) 내에 보유된다.

[0052] 다른 실시예에서, 건조 분말 흡입기는 비교적 원통인 형상을 구비하고 있다. 도 9 내지 도 11b는 이런 실시예를 도시하며, 여기서, 흡입기는 마우스피스(230)에 일체로 부착된 하우징(220) 및 슬레드 또는 슬라이드 트레이(217)를 포함한다. 도 9 및 도 10에서, 슬레드(217)는 망원경 구성으로 되어 있고 동심원상으로 위치되며 하우징(220)을 부분적으로 커버하는 외측 쉘(257)을 포함하여 도시된다. 슬레드(217)는 또한 흡입기 장치를 개방 및 폐쇄시키기 위해 하우징(220) 위를 슬라이딩하면서 흡입기 슬레드(217)를 단단하게 잡기 위한 쉘(257)의 외면 상에 있는 리브(225)와 같은 그리핑(gripping) 기구를 더 포함한다. 슬레드(217)는 또한 흡입기를 폐쇄 구성으로 고정시키는 마우스피스(230)의 스냅 링 세그먼트(224)에 결합가능하게 부착하는 마우스피스에 대면하는 단부에서의 내면에서 홈(221)을 포함한다.

[0053] 도 11a에서 도시된 바와 같이, 슬레드(217)는 또한 카트리지(250)를 수납하도록 구성된 카트리지 홀더(215)를 포함한다. 카트리지 홀더(215)는 외측 쉘(257)과 일체로 구조화되어, 외측 쉘(257)의 이동은 흡입기를 폐쇄시킨 채로 카트리지 홀더를 이동시킨다. 도 11a는 또한 흡입기 내에서의 카트리지(250)의 위치설정을 도시하며, 여기서, 카트리지는 상부(256), 보스(226), 토출 포트(227) 및 밀폐 상태에 있는 용기(251)를 갖는 것으로 보여질 수 있다. 이 실시예에서, 슬레드(217)의 이동은 도 11b에서 도시된 바와 같이 입구 포트(219)의 구성 및 토

출 포트(227)와 정렬되어 투여 상태로의 카트리지 용기(251)의 병진 이동을 달성한다.

[0054] 이 실시예에서, 하우징(220)은 튜브 형상으로서, 하나 이상의 공기로, 예를 들어, 공기로(245, 246) 등의 공기로를 갖는 공기 흡입구(210)를 갖도록 구조적으로 구성되어 있다. 슬레드 쉘(257)의 외면으로부터의 표면 돌출부 또는 리브(225)는 사용 중의 흡입기 장치의 잡기를 용이하게 해준다. 도 9에서 보여지는 바와 같이, 흡입기는 마우스피스 부분(230) 및 하우징(220), 공기 흡입구(210) 및 공기 유출구(235)를 포함한다. 도 10에 도시된 바와 같이, 흡입기(200)는 사용자가 카트리지를 로딩하고/하거나 언로딩할 수 있는 개방 구성으로 구성될 수 있다. 그리핑 리브(222 및 225)에 의해, 슬레드 외측 쉘(257)이 마우스피스(230)로부터 멀리 이동될 수 있으며, 이로써 카트리지 홀더에 접근될 수 있다. 도 10은 개방된, 카트리지 로딩/언로딩 상태에 있는 흡입기(200)를 도시하며, 슬레드(217)가 마우스피스(230)로부터 완전히 후퇴되어 카트리지를 로딩 또는 언로딩하도록 내부 구획 부재에 접근가능한 것을 도시한다. 도 10은 또한 슬레드(217)의 카트리지 홀더(215)에 설치된 카트리지(250)와, 흡입기 장치가 폐쇄된 또는 흡입 상태에 있도록 마우스피스의 스냅 링(224)에서의 슬레드 외측 쉘(257)의 속박에 의해 공기 흐름 경로에 대해 카트리지를 작동시켜 개방시키는 외측 쉘(257) 등의 기구를 도시한다. 흡입기 장치의 폐쇄는 하우징(220) 위에서의 슬레드(217)의 병진 이동 및 수평축 X을 따르는 마우스피스(230)와 슬레드(217)의 결합에 의해 달성된다. 도 11b에서 도시된 바와 같이, 슬레드(217)의 폐쇄 동작은 카트리지 상부(256)가 마우스피스 리세스 표면(223)에 접할 때까지 카트리지(250)를 이동시키며, 이 후에, 폐쇄 상태로의 슬레드(217)의 연속적인 이동에 의해 카트리지(250)의 용기(251)가 밀폐 상태로부터 카트리지 커버(256)의 대향 측으로 이동하게 되어, 토출 포트(227)가 용기 또는 컵(251) 위에 상대적으로 정렬되게 된다. 이로써, 용기(251)와 카트리지 상부(256) 사이에는 공기 흡입구 통로가 생겨, 공기 흡입구 통로는 용기(251)의 내부 및 보스(226)의 출구 또는 토출 포트와 연통하게 된다.

[0055] 도 11a는 개방 구성의 도 10의 실시예의 중간-종단 부분의 투시도이다. 도 11b는 폐쇄된, 투여 구성의 도 10의 실시예의 중간-종단 부분의 투시도이다. 도 11a 및 도 11b에서 도시된 바와 같이, 흡입기는 폐쇄 상태에 있는 카트리지(250)의 카트리지 상부(256) 상의 카트리지 보스(226)에 결합하는 구멍(255)에 테이퍼링되는 원추형 형상의 공기로(240)를 갖는 마우스피스(230)를 포함한다. 마우스피스(230)는 또한 공기 출구(235)를 포함한다. 도 10 및 도 11은 또한 하우징(220)이 마우스피스(230)에 일체로 부착될 수 있고, 슬레드(217)를 폐쇄 상태로 속박하는 스냅 링 세그먼트(224)를 포함하는 것을 도시한다. 도 11b는 주입 포트(227) 및 카트리지 입구(219)를 통해 카트리지(250)와 연통하는 공기로(240)를 갖는 투여 구성의 흡입기(200)를 도시한다. 폐쇄 구성에서, 흡입기 하우징(220)은 슬레드(217)를 지나 돌출하고, 카트리지 용기는 보스(226) 아래의 투여 상태로 전위된다.

[0056] 대체 실시예에서는, 마우스피스, 슬레드 또는 슬라이드 트레이 기구 및 하우징을 포함한 건조 분말 흡입기(300)가 제공된다. 도 12 내지 도 15에 도시된 이런 실시예에서, 흡입기는 비교적 직사각형인 형상이며, 여기서, 마우스피스(230)는 흡입기 바디(305)의 상부, 경구 배치 부분(312), 공기 흡입구(310), 공기 흡입구(310)로부터 공기 출구(335)로 연장하는 공기로(340)를 포함한다. 도 12는 공기를 흡입구 포트(375)로 향하게 할 수 있는 공기 채널(311)을 포함하여, 건조 분말 흡입기(300)의 겉면 각종 특징들을 도시한 폐쇄 상태의 흡입기를 예시한다. 흡입기를 붙잡는 영역(325)은 사용 용이성을 위해 흡입기 바디(305) 내로 구성되며, 또한 래치(380)를 해제하기 위해 누르거나 또는 압박하기 위한 표면으로서 역할한다.

[0057] 도 13은 개방 구성, 또는 카트리지 로딩 및 언로딩 상태에 있는 도 12의 실시예의 투시도를 도시한다. 도 13에서 도시된 바와 같이, 마우스피스(330)는 기어 기구(360, 363)에 부착된 힌지에 의해 하우징(320)에 결합가능하게 부착된다. 마우스피스(330)는 공기로(340)와 통류하는 구멍(355)을 가지며, 공기 출구(335) 및 플랜지(358)는 구멍(355)을 둘러싸는 직사각형 구조체를 한정한다. 도 13은 또한 하우징(320)이 카트리지 홀더(315)를 포함하는 것으로 도시하며, 여기서, 슬레드(217)의 일부가 카트리지 용기 배치 영역, 카트리지 상부(356)를 제위치에 보유하는 돌출부(353) 및 흡입기 마우스피스의 바디부를 폐쇄하는 스냅(380)을 통과하는 것을 도시한다.

[0058] 도 14는 도 13의 실시예의 투시도를 개방 구성으로 도시한 도면으로서, 여기서, 커트리지는 카트리지 홀더 내에 로딩 또는 언로딩될 수 있다. 도 14는 흡입기의 바디(305)의 상부를 포함하고 바디에서 비교적 중심에 위치되어 플랜지(358)에 의해 둘러 싸여지는 구멍(355)을 포함한 마우스피스(330)를 포함하는 흡입기를 도시하며, 마우스피스 경구 배치 부분(312)은 흡입기 바디로부터 연장되도록 구성되고, 투약 시 환자의 구강에 위치되는 공기 출구를 갖는다. 흡입기는 또한 마우스피스(330)에 기어 구동형 기구에 의해 결합가능하게 부착되는 하우징(320)을 포함한다. 이 실시예에서, 기어 구동형 기구는, 예를 들어, 하우징에 대한 마우스피스의 각도 이동을 허용하는 랙(rack) 및 피니온(pinion; 363)(도 15a를 참조)이다. 랙 기구(363)는 카트리지(350)의 용기(351)의 이동을 달성하도록 슬레드(317)에 결합되어 흡입기가 폐쇄 상태에 있을 때 카트리지 상부 하에서, 그리고 카트리지 보스(326) 하에서 슬라이딩 가능하게 이동한다. 도 14는 또한 홀더(315)에 설치되는 카트리지(35)의 위

치를 도시하며, 토출 포트들(327)을 갖는 보스(326), 기어 기구(360, 363) 및 흡입기 장치를 폐쇄 구성으로 유지하는 것을 도와주는 스냅(380)을 포함한 내부 구획 부재 부품들을 도시한다. 도 13에 도시된 바와 같이, 마우스피스(330)는 흡입기 바디 상부를 형성하고, 공기로(340)와 공기 흡입구(310) 및 공기 출구(335)를 갖는 경구 배치 부분(312)을 포함한다.

[0059] 도 15a 및 도 15b는 도 12의 실시예를 도시한 도면으로서, 하우징(320)의 카트리지 홀더(315) 내부에 투여 상태의 카트리지(350)가 설치된 상태에서 종축을 따르는 단면도로서 폐쇄/흡입 위치에 있는 건조 분말 흡입기를 도시한다. 도 15a는 흡입기를 개방하고 폐쇄하기 위해 슬레드(317)에 결합가능하게 연결되고, 동시에 흡입기 장치를 폐쇄로 함으로써 카트리지 용기를 투여 또는 토출 상태로 이동시킬 기어 기구(362, 363)를 도시한다.

[0060] 도 15b는 도 12 및 도 14의 실시예를 도시한 도면으로서, 폐쇄/흡입 위치에 있는 건조 분말 흡입기가 중간-종축을 따르는 단면도로서 도시된다. 보여지는 바와 같이, 카트리지(350)는 투여 상태에 있으며, 보스(326)는 공기로(340)의 구멍(355)에 끼워지거나 결합되어, 토출 포트들(327)로부터의 흐름이 카트리지(350)를 빠져나가게 되어 공기로(340)에서의 흐름 경로와 합쳐지게 된다. 도 14는 또한 카트리지 배치 영역에서 돌출부(353)에 의해 카트리지 상부(359)를 제 위치에 단단하게 보유하는 것을 도시한다. 도 15a 및 도 15b는 투여 상태에 있도록 구성되며 토출 포트들(327)에 밀접하여 연통하는 공기 흡입구 포트(356)를 갖는 카트리지 용기(351)를 도시한다. 슬레드(317)는 카트리지 용기에 접하여 카트리지 용기를 흡입을 위한 제 위치에 유지시킨다. 이 실시예에서, 카트리지 입구(319)를 향하는 공기 흡입구 포트(375)는 공기로(340) 아래에서 그리고 평행하게 연장하도록 구성된다. 이 실시예에서의 카트리지의 이동은 하우징에 대해 마우스피스(330)를 개방 및 폐쇄함에 의해 달성되며, 여기서, 기어 기구는 슬레드(317)의 병진 이동에 의해 카트리지를 개방 및 폐쇄시킨다. 도 15b에 도시되고 사용 중인 바와 같이, 공기 흐름은 공기 흡입구(310)를 통해 그리고 동시에 공기 흡입구(315) 내로 들어가 흡입기에 들어가고, 공기 흡입구(319)를 통해 카트리지(350)에 들어간다. 이 일례의 실시예에서, 입구 포트(310)로부터 출구 포트(335)로 연장하는 내부 공간은 약 0.2 ㎤ 보다 크다, 다른 일례의 실시예에서, 내부 공간은 약 0.3 ㎤, 또는 약 0.4 ㎤, 또는 약 0.5 ㎤이다. 다른 일례의 실시예에서, 0.2 ㎤ 보가 큰 내부 공간은 마우스피스의 내부 공간이다. 카트리지 용기(351) 내에 포함된 분말은 유체화되거나 또는 분말 내용물의 텀블링을 통해 카트리지에 들어가는 공기 흐름에 끌려간다. 그 후에, 유체화된 분말은 토출 포트들(327)을 통해 마우스피스 공기로(340) 내로 서서히 빠져나가고, 출구 포트(335)를 빠져나가기 전에, 더 분쇄되어 공기 흡입구(310)에 들어가는 공기 흐름과 희석된다.

[0061] 도 15c 내지 도 15k는 도 12 내지 도 15b에 도시된 흡입기(300)의 대체 실시예(302)를 도시한다. 흡입기는 하우징(320), 마우스피스(330), 기어 기구, 및 슬레드를 포함하며, 예를 들어, 하향식 조립 방식으로 4 개 부품들을 이용하여 제조될 수 있다. 마우스피스(330)는 또한 흡입기의 종축을 따라 연장하도록 구성된 공기로(340)를 포함하며; 경구 배치 부분(312), 공기로(340)의 종축에 대해 그 표면이 각도 또는 경사지게 구성된 공기 출구(335) 및 공기 흡입구(310), 하우징(320)과 통류하는 카트리지 포트 구멍(355) 및/또는 공기 흐름이 하우징으로부터 또는 사용 중인 흡입기에 설치된 카트리지로부터 공기로(340)에 들어가도록 허용하는 하우징(320)에 설치된 카트리지를 갖는다. 도 15c는 하우징(320) 및 마우스피스(330)의 커버부(308)로 형성된 흡입기(300)보다 더 가느다란 바디(305)를 갖는 폐쇄 상태의 흡입기(302)를 등각 투영도로 도시하며, 마우스피스(330)는 로킹 기구, 예를 들어, 돌출부에 의해 하우징(320) 위를 연장하여 속박한다. 도 15d, 도 15e, 도 15f, 도 15g 및 도 15h는 도 15c의 흡입기의 측면도, 상부도, 하부도, 근심도, 및 원심도 각각을 도시한다. 도면들에서 도시된 바와 같이, 흡입기(302)는 경구 배치 부분(312), 도 15j에 도시된 적어도 한 위치에서 하우징(320)에 부착될 수 있는 커버(308)로서 구성된 연장된 부분을 갖는 마우스피스(330)를 포함한다. 마우스피스(330)는 환자의 손에서 가까운 위치로부터 힌지 기구에 의해 각도 방향으로 개방하도록 선회(pivot)될 수 있다. 이 실시예에서, 흡입기(302)는 또한 도 15j에서 도시된 바와 같이 기어 기구(363)를 갖도록 구성된다. 기어 기구(317)는 마우스피스를 하우징(320)을 속박하는 힌지 기구의 일부로 하여 구성될 수 있으며, 하우징(320)은 또한 슬레드(317)에 결합되도록 구성될 수 있다. 이 실시예에서, 슬레드(317)는 힌지 기구 상에 구성된 톱니바퀴를 속박하는 랙을 갖고 구성된다. 힌지 기구(363)는 마우스피스(330)가 개방 또는 카트리지 로딩 구성으로, 및 흡입기(302)의 폐쇄 구성 또는 상태로 각도 방향으로 이동하는 것을 허용한다. 흡입기(300, 302) 내의 기어 기구(363)는 기어 기구(363)의 일부로서 일체로 구성시킴으로써 흡입기가 개방 및 폐쇄를 행할 때 하우징(320) 내에서의 슬레드(317)의 동시 이동을 허용하도록 슬레드를 가동시킬 수 있다. 카트리지와 함께 사용함에 있어, 흡입기의 기어 기구(363)는 흡입기의 폐쇄 동안 슬레드(317)의 이동에 의해 카트리지를 흡입기 하우징 상에 카트리지를 설치한 후의 카트리지 밀폐 구성으로부터 흡입기가 폐쇄일 때의 투여 구성으로 또는 환자가 건조 분말 약제의 투여를 이행한 후 폐기 구성으로 재구성할 수 있다. 본원에 도시된 실시예에서, 힌지 및 기어 기구는 흡입기의 말단부에 제공되지만, 흡입기가 카트리지를 클램(clam)으로서 로딩 또는 언로딩하도록 개방 및 폐쇄하도록 하는 다른 구

성이 제공될 수 있다.

[0062] 일 실시예에서, 하우징(320)은 하나 이상의 구성 부품, 예를 들어, 상부(316) 및 하부(318)를 포함한다. 상부 및 하부는 기밀로 서로에 대해 적응되도록 구성되어, 슬레드(317) 및 힌지 및/또는 기어 기구(363)를 하우징하는 인클로저(enclosure)를 형성한다. 하우징(320)은 또한 공기 흐름을 하우징의 내부로 들어가게 하는 하나 이상의 구멍(309), 흡입기(302)의 폐쇄 상태에서 마우스피스 커버부(308)를 속박하여 고정시키는 돌출부 또는 스냅 링 등의 로킹 기구(313)를 갖도록 구성된다. 하우징(320)은 또한 흡입기와 함께 사용될 카트리지의 유형에 대응하도록 구성된 카트리지 장착 영역 또는 카트리지 홀더를 갖도록 구성된다. 이 실시예에서, 카트리지 배치 영역 또는 홀더는 하우징(320)의 상부에 있는 구멍으로서, 이 구멍은 또한 일단 카트리지가 흡입기(302) 내에 설치되면 카트리지 하부 또는 용기가 슬레드(317) 상에 놓여지게끔 한다. 하우징은 또한 흡입기의 사용자가 카트리지를 로딩 또는 언로딩하기 위해 흡입기를 견고하고 단단하게 잡고 개방하는 것을 도와주도록 구성된 파지 영역(304, 307)을 포함한다. 하우징(320)은 또한 공기 채널 또는 공기로를 한정하도록 구성된 플랜지들, 예를 들어, 두 개의 평행한 플랜지(303)를 포함할 수 있으며, 이 플랜지들은 또한 공기 흐름이 흡입기 공기 흡입구(310) 및 흡입기에 위치된 카트리지 공기로의 카트리지 공기 입구 내로 향하도록 구성된다. 플랜지(303)는 또한 사용자가 흡입기(302)의 공기 흡입구 포트(310)를 방해하는 것을 방지하도록 구성된다.

[0063] 도 15i는 카트리지 장착 영역에 대응하고 카트리지의 사용을 위해 카트리지를 카트리지 홀더(315)에 설치할 수 있게 해주는, 마우스피스 커버링, 예를 들어, 캡(342) 및 카트리지(170)를 갖고 개방 구성으로 도 15c의 흡입기의 등각 투영도를 도시한 도면이다. 일 실시예에서, 제조 후에 제공되는, 밀폐 상태로부터 카트리지의 재구성은, 하우징(320) 내에 구성되며 카트리지가 흡입기에서 적당한 배향을 가지며 단지 한 방식으로 또는 배향으로 삽입 또는 설치될 수 있도록 흡입기에 적응하도록 카트리지가 카트리지 홀더(315)에 설치되면 달성할 수 있다. 예를 들어, 카트리지(170)는 흡입기 하우징, 예를 들어, 흡입기 장착 영역에 구성된 로킹 기구에 정합되는 로킹 기구(301)를 갖고 구성될 수 있거나, 또는 홀더는 카트리지, 예를 들어, 흡입기에 설치될 카트리지(170) 상의 경사진 에지(180)에 대응할 수 있는 경사진 에지(301)를 포함할 수 있다. 이 실시예에서, 경사진 에지들은 슬레드(317)의 이동 동안 카트리지가 홀더(315)에서 튀어나가는 것을 방지하는 로킹 기구를 형성한다. 도 15j 및 도 15k에 도시된 특정의 일 실시예에서, 카트리지 뚜껑은 사용 중에 하우징에 계속 고정되도록 경사진 에지를 갖고 구성된다. 도 15j 및 도 15k는 또한 카트리지 상부 하에서 슬라이딩 가능하게 카트리지(170)의 카트리지 용기(175)의 이동을 달성하여 흡입기(302)가 사용자에게 투여하도록 준비될 때 토출 포트가 흡입기의 폐쇄된 투여 상태 또는 구성을 갖도록 구성된 카트리지 상부 밑면 아래에 용기를 정렬하도록 한 슬레드(317)를 갖고 구성된 랙 기구(319)를 도시한다. 투여 구성에서, 공기 흡입구 포트는 카트리지 상부의 접경부 및 용기의 림으로 형성되는데, 이는 카트리지 상부의 밑면이 밀폐 밑면에 비해 상승되어 있기 때문이다. 이런 구성에서, 공기 흡입구에 의한 카트리지, 외기에 노출되는 카트리지의 내부 공간 및 카트리지 상부의 구멍 또는 카트리지 상부의 토출 포트를 통해 공기로가 한정되며, 이 공기로는 마우스피스의 공기로(340)와 통류된다.

[0064] 흡입기(302)는 또한 마우스피스의 경구 배치 부분을 보호하기 위한 마우스피스 캡(342)을 포함할 수 있다. 도 15k는 카트리지가 카트리지 홀더 내에 설치되고 개방 구성이며, 도 15k에서는 폐쇄 구성으로 중간-종축을 따르는 단면도로서 도 15c의 흡입기를 도시한다.

[0065] 도 15j는 홀더 또는 장착 영역(315)에 설치되는 카트리지(350)의 위치를 도시하며, 토출 포트들(327)을 포함한 보스(326), 흡입기 장치를 폐쇄 구성으로 유지시키는 것을 도와주는 기어 기구(360, 363) 및 스냅(380)을 포함하는, 내부 구획 부품들을 나타낸다.

[0066] 또 다른 실시예에서는, 도 16 내지 도 18에 도시된 바와 같은, 비교적 원형체를 가지며, 마우스피스(430), 카트리지 홀더 부분(415) 및 하우징(420)을 포함하는 건조 분말 흡입기(400)가 개시된다. 도 16은 폐쇄 상태의 건조 분말 흡입기의 대체 실시예의 투시도를 도시하며, 여기서 마우스피스(430)는 흡입기의 바디의 상부를 포함하며, 하우징(420)은 투여 상태에 있는 흡입기의 하부를 포함한다. 마우스피스(430)는 또한 공기 출구 포트(435)를 갖는 경구 배치 부분(412)을 포함한다.

[0067] 도 17은 도 16의 실시예를 개방된, 로딩/언로딩 구성을 도시한 것으로, 카트리지(450)가 카트리지 홀더(415)에 설치되고, 카트리지(450)의 상부(456)를 도시한다. 이 실시예에서는, 밀폐 상태로부터 개방 구성으로의 카트리지(450)의 이동을 가동시키는 기구는, 예를 들어, 캠(cam)이다. 카트리지(450)를 포함하는 핸들 또는 레버(480)는 레버(480)의 회전에 의해 폐쇄 상태로 이동될 수 있다. 폐쇄 상태에서, 레버(480) 내의 카트리지(450)는 마우스피스(430)의 경구 배치 부분(412) 아래에서 이동된다.

[0068] 도 18은 도 16에 도시된 실시예의 중간-종단 부분을 폐쇄된, 흡입 위치로 도시한 것으로, 여기서, 카트리지

(450)는 개방 구성으로 카트리지 홀더(415)에 설치되어 있다. 도 18에서 도시된 바와 같이, 카트리지 투여 구성에서, 공기 흡입구(459)는 카트리지 상부(456)와 용기(451) 간의 간극에 의해 형성 또는 한정되며, 이 공기 흡입구(459)는 보스(426) 상의 토출 포트들(427)과 연통한다. 토출 포트들(427)은 공기로(440)와 통류함으로써, 흡입 동작 동안 카트리지(450)로부터 공기로(440)에 들어가는 공기 흐름이 카트리지를 빠져나가 공기 흡입구(410)에 들어가는 공기로에서의 공기 흐름과 결합되고, 흐름은 공기 출구(435)의 방향으로 휩쓸려간다.

[0069] 도 19 내지 도 28은 건조 분말 흡입기의 두 대체 실시예들을 도시한다. 이들 실시예에서, 건조 분말 흡입기는 함께 조립되어 일회용의 재사용불가인 장치가 되는 단위 투여량 흡입기 및 카트리지로서 일회용으로 구조적으로 구성된다. 이 실시예의 흡입기는 형성된 카트리지 용기 내에 원하는 사전 계량화된 단위 투여량의 약물 제제를 포함하도록 제조된다. 이 실시예에서, 용기는 또한 밀폐 상태에서 투여 또는 분배 구성으로 이동할 수 있다.

[0070] 도 19 내지 도 23은 일회용의 건조 분말 흡입기의 일 실시예의 투시도를 도시한 도면이다. 도 19는 밀폐 구성의 흡입기를 도시한다. 이 실시예에서, 흡입기(500)는 상부면(563) 및 하부면 또는 밑면(562), 및 마우스피스(530) 및 장착된 카트리지 조립체 또는 슬레드(590)를 포함한다. 마우스피스(530)는 가늘고 기다란 형상으로 가지며, 공기 흡입구(510) 및 공기 출구 포트(535)를 갖고 구조적으로 구성된다. 공기로는 공기 흡입구(510)로부터 흡입 동안 흡입기(500)에 들어가는 공기 흐름을 위한 2차 경로를 만드는 공기 출구 포트(535)로 연장한다.

[0071] 도 20은 도 19에 도시된 흡입기 실시예의 투시도를 도시한 것으로, 상기 흡입기는 카트리지의 내부 및 토출 포트들을 통해 흐름 경로를 확립하는 투여 구성이며, 상기 흡입기는 사용할 준비가 되어 있다. 도 20은 공기 흡입구(510)로부터 공기 출구(535) 포트로 갈수록 공기로(540)의 단면적이 점차로 넓어지고, 입구 포트 단부(510)에서 협소해지는 마우스피스(530)를 도시한다. 마우스피스(530)는 또한 슬레드(590)를 지지하는 마우스피스 공기로(540)의 벽들로부터 연장하는 측면 연장부 도는 패널(532)을 일체로 갖도록 구조적으로 구성된다. 마우스피스 공기로(540)와 패널 사이에는, 슬레드(590)가 마우스피스(530) 위를 슬라이드하게 하는 공간이 제공된다. 슬레드(590)는 상부측 상에서 마우스피스(530)가 걸쳐있는 제1 브리지(567)를 가지며, 흡입기 장치를 밀폐 상태에서 투여 상태로, 또한 그 반대로 구성하도록 슬레드(590)를 손으로 쥐거나 잡게끔 해주는 날개부(wings) 또는 플랜지(565)를 갖는다.

[0072] 도 21은 밀폐 구성의 도 19에 도시된 흡입기의 투시도를 중간-종단 부분에서 도시한 것이다. 도 21에서, 카트리지 용기(551)는 이것이 마우스피스(530)의 표면에 대해 플러싱(flush) 및 밀폐되도록 마우스피스(530)에 일체로 적응된다. 용기(551)는 마우스피스 패널 또는 연장부(532)의 하부면 상에 구성된 트랙 상에서 현수되고 이동될 수 있다. 마우스피스 패널(532)은 용기(551)의 이동이 마우스피스 패널(532) 내로 억제되도록 구조적으로 구성된다. 도 23은 밑면(562)을 도시한 것으로, 여기서, 슬레드(590)는 밀폐 상태에서 토출 또는 투여 상태로 병진 이동을 위해 용기(551)에 접촉하도록 구성될 수 있는 흡입기(500)의 하부측 상에 제2 브리지(568)를 갖도록 구성된 것을 도시한다. 슬레드(590)가 공기 흡입구(510)를 향해 이동하면, 슬레드(590)는 용기(551)를 개방 상태로 평행하게, 그리고 마우스피스 공기로(540)의 바닥부에 위치된 토출 포트들(427)과 정렬되도록 운반한다. 투여 구성에서, 입구 포트는 용기의 림과 마우스피스 밑면에 의해 한정되어, 내부 공간이 외기에 노출되게끔 한다. 투여 구성은 또한 입구 포트, 용기의 내부 공간과 흐름이 용기를 운반하고 용기 내에 포함된 분말 투여량을 전달하게끔 해주는 토출 포트들 사이의 공기로를 한정한다. 용기(551)와 토출 포트들(427)의 완전한 정렬은 슬레드가 패널(532)에서 더 이상 움직일 수 없을 때까지 슬레드를 밀폐 상태에서 투여 상태로 이동시킴에 의해 달성된다. 도 22는 도 20에 도시된 흡입기의 투시도를 종단 부분에서 도시한 것으로, 여기서, 카트리지는 개방 또는 투여 상태에 있다. 이런 구성에서, 입구(556)와 토출 포트들(527)로 표현된 용기를 통해 용기의 내부 공간으로 1차 공기 통로가 확립된다. 2차 흐름 통로가 공기 흡입구(510)로부터 출구(535)까지의 마우스피스 공기로(540)에 의해 제공되며, 이 마우스피스 공기로(540)는 토출 포트들을 빠져나가는 흐름에 충돌하는 흐름을 제공하도록 구성되어, 전단력(shearing force)을 입증하고 분말 입자들이 사용 중의 토출 포트들을 빠져나갈 때 분말 입자들의 분쇄를 촉진시킨다.

[0073] 도 24 내지 도 28은 일회용의 건조 분말 흡입기의 또 다른 실시예의 투시도를 도시한 것이다. 이 실시예에서, 흡입기(600)는 상부면(665) 및 하부면 또는 밑면(652)을 가지며, 마우스피스(630) 및 용기(651)를 포함한다. 도 24는 용기(651) 부품을 밀폐 구성으로 도시한다. 이 실시예에서, 흡입기(600)는 마우스피스(630) 및 마우스피스(630)에 부착되어 마우스피스(630)에 대해 이동가능하게 장착된 용기(651)를 포함한다. 마우스피스(630)는 가늘고 기다란 형상을 가지며, 공기 흡입구(610) 및 공기 출구 포트(635)를 갖고 구조적으로 구성된다. 공기로(640)는 공기 흡입구(610)로부터 공기 출구(635)로 연장되며, 흡입 동안 공기 흐름이 흡입기(600)에 들어가도록 하는 추가 또는 2차 경로를 만들도록 구성된다. 도 28은 흡입기의 각 측에서 평행한 측면 패널(612)을 갖고 구

성되고, 흡입기(600)를 잡거나 또는 단단하게 쥐기 위한 돌출부 또는 날개부(653)를 갖도록 구성된 마우스피스(630)의 밑면을 도시한다. 패널들(612)은 그들의 하단부에서, 예를 들어, 카트리지 용기 상의 측면 날개부(666)에 적응하여 지지하기 위한 트랙을 형성하는 플랜지를 갖고 구성된다. 도 26은 밀봉 또는 밀폐 상태에 있는 카트리지 용기를 잡도록 구성된 마우스피스(630)의 밑면(652)을 도시하며, 이 영역에서, 밑면(652)은 카트리지 용기(651)의 상부에 대해 플러싱된다. 마우스피스(630)의 밑면(652)은 용기(651)가 흡입 또는 투여 상태로 이동될 때, 용기 벽과 마우스피스(630)의 밑면(652)에 의해 공기 입구(656)가 만들어지도록 오목형 또는 움푹 들어가도록 구성된다. 이로써, 입구(656)와 토출 포트(627) 사이에는 공기 흐름 경로가 확립된다.

[0074] 도 25는 도 24에 도시된 흡입기의 투시도로서, 여기서, 카트리지 부품은 카트리지 내부를 통해 공기가 흐르도록 하게 하는 개방 구성이다. 도 26은 도 24에 도시된 흡입기의 투시도를 중간-종단 부분에서 도시한 것이며, 여기서, 용기(651)는 밀폐 상태에 있다. 도 27은 도 25에 도시된 흡입기의 투시도를 중간-종단 부분에서 도시한 것이며, 여기서, 카트리지는 개방 또는 투여 상태에 있다. 투여 구성에서, 용기 입구 포트(656)는 토출 포트(627)와 함께 공기로를 형성하며, 토출 포트(627)는 마우스피스 공기로(640)와 연통한다. 용기(651)는 흡입기 장치의 밑면 및 평행한 트랙을 통해 용기 날개부(666)에 의해 지지된다.

[0075] 건조 분말 흡입기의 대체 실시예의 투시도가 도 29 내지 도 34에 도시된다. 이 실시예에서, 흡입기는 폐쇄-밀폐 구성 및 폐쇄-투여 구성으로 될 수 있다. 도면들은 카트리지를 갖거나 또는 갖지 않는 흡입기를 도시하며, 마우스피스(730)의 일부 및 하우징(720)에 의해 형성되는 비교적 원형인 디스크 형상체를 도시하며, 상부 및 하부면을 갖는 것으로 도시된다. 마우스피스(730)는 입구 포트(710) 및 출구 포트(735), 및 그 밑면에 구멍(755)을 갖는다. 마우스피스(730)는 흡입기 바디의 상부(731)를 한정하도록 구성되며, 힌지(760)에 의해 이동가능하게 부착되어, 카트리지를 로딩 및 언로딩하기 위해 흡입기가 밀폐 상태로부터 각도 이동으로 개방되게끔 한다. 마우스피스(730)는 또한 하우징(720)에 대해 흡입기의 밀폐 상태로부터 폐쇄된, 투여 상태로 약 180도의 각으로 회전가능하게 이동될 수 있다. 도 30a는 도 40 내지 도 44에서도 도시된 이런 흡입기와 함께 사용하도록 하우징(720) 내의 홀더(475)에서 들어 올려지도록 구성된 용기(751) 및 상부 또는 뚜껑(756)을 포함하는 약제 카트리지를 도시한다. 하우징(720)은 카트리지 홀더(715)를 포함하며, 흡입기 바디의 하부를 한정하도록 구성된다. 도 30a, 도 30b 및 도 31은 흡입기를 밀폐 구성으로 도시한 것으로, 여기서, 마우스피스(730) 및 하우징(720)은 카트리지가 로딩될 수 있게끔 하게 한다. 도 30b, 도 31, 도 32 및 도 34에 도시된 바와 같이 약제 카트리지가 홀더(715)에 설치되면, 마우스피스(730)는 스냅 링 등과 같은 하우징과의 결합 기구를 가지며, 하우징(720)에 대해 회전할 수 있다. 도 30a는 또한 마우스피스(730)가 링(ring) 및 홈(groove) 기구에 의해 하우징(720)에 적응되도록 구성되며 카트리지를 보유하도록 구성되는 중간 구조체 또는 회전체(717)에 결합될 수 있는 것을 도시한다. 도 32에 도시된 바와 같이, 마우스피스(730)는 또한 카트리지 상부와 마우스피스 공기로(740) 사이의 공기로를 한정하는 카트리지 상부(756)를 속박하며, 여기서, 마우스피스(730) 및 카트리지 상부(756)는 용기(751) 위에 카트리지 보스(726)를 위치시키도록 하우징(720)에 대해 함께 이동되어, 용기(751) 및 홀더(715) 위에 토출 포트들(727)을 정렬시킨다. 입구 포트(719)는 용기(751) 위의 카트리지 상부(756)에 의해 한정되어 카트리지(780) 내로 공기가 진입하게 하여 투여 구성의 토출 포트들(727)을 통과하게 한다. 도 33 및 도 34는 흡입기를 폐쇄-투여 구성으로 도시한 것으로, 여기서, 카트리지 용기(751) 위에서의 흡입기의 회전은 또한 힌지(760) 위에 위치된 흡입기 바디의 흡입기 입구 포트(710)와 흡입기를 폐쇄 투여 구성으로 위치 설정시키는 카트리지 입구(719)를 갖는 흡입기 바디의 내부 사이의 공기 흐름 연통을 한정한다. 입구 포트(710)를 통해 흡입기 바디에 들어가는 공기 흐름 중 일부는 카트리지 입구(719)에 들어가고 토출 포트들(727)을 통해 마우스피스 구멍(755)으로 빠져나간 후에, 마우스피스 공기로에 들어가는 바이패스 공기와 만나고 나서 출구 포트(735) 및 사용자에게 도달된다. 이 실시예에서, 흡입기는 미리 정해진 위치들에서 위치 정합(registration) 구조체를 갖도록 구성되어, 마우스피스의 회전 이동 동안 일단 이들 미리 정해진 위치에 도달하면 투여 상태 및 밀폐 상태를 표시한다. 본원에 개시된 다른 실시예들에서와 같이, 사용 중의 흐름 중 일부는 여러 갈래로 갈라져 용기의 내부 공간을 계속 순환하여, 용기 내의 분말 약제의 끌려짐 및 들려 올려짐을 촉진시키고, 분말의 분쇄를 촉진시킴으로써 토출 포트들을 통해 빠져나갈 수 있는 분말의 작은 덩어리를 형성한다.

[0076] 도 4b 및 도 35; 도 15i 및 도 39a; 도 40 및 도 45에서 각각 도시된 카트리지(150, 170, 780, 및 800)와 같은 흡입기와 함께 사용하는 카트리지 실시예들이 위에서 기술되었다. 본 발명의 카트리지는 건조 분말 약제를 보관, 기밀되거나 밀폐된 상태로 포함하도록 구성되며, 흡입기 내에서 분말 밀폐 상태로부터 흡입 또는 투여 구성으로 재구성될 수 있다. 특정 실시예에서, 카트리지는 뚜껑이나 상부 및 하나 이상의 구멍을 갖는 용기, 밀폐 구성 및 투여 구성, 외면, 내부 공간을 한정하는 내면을 포함하며, 밀폐 구성은 내부 공간으로의 연통을 제한하며, 분배 구성은 상기 내부 공간을 통과하는 공기 통로를 형성하여 미리 정해진 방식으로 공기 흐름이 내부 공간에 들어가고 내부 공간으로부터 빠져나가게 한다. 예를 들어, 카트리지 용기는 카트리지 공기 흡입구에 들어

가는 공기 흐름이 내부 공간 내에서 공기 출구를 가로질러 향하게 하도록 구성될 수 있으므로, 분말의 배출 속도가 제어되도록 카트리지를 떠나가는 약제를 계량화시키며, 카트리지 내에서의 공기 흐름은 토출 구멍을 통해 빠져나가기 전에, 공기 출구 흐름 방향에 사실상 수직으로 텀블링되고, 내부 공간의 분말과 혼합되어 유체화될 수 있다.

[0077] 도 35 내지 도 38b는 또한 내부 공간 또는 용적을 한정하는 용기(151) 및 상부 또는 뚜껑(156)을 포함하는 카트리지(150)를 도시한다. 도 36은 대향 단부를 가지며 종축 X의 대향 단부에서 리세스 영역(154) 및 보스(126)와, 측면을 따르며 종축 X로 비교적 직사각형인 패널 세트(152)를 포함하는 카트리지 상부(716)를 예시한 것으로, 패널 세트(152)는 그들의 단부에서 상부(156)에 부착되도록 일체로 구성된다. 카트리지 상부(156)의 접경부(158)는 아래로 연장되며 패널(152)에 인접된다. 패널들(152)은 카트리지 상부(156)의 양측으로부터 아래로 종축 X로 연장되며 보스(126)의 영역 및 리세스 영역(154)에서 종방향 공간 또는 슬릿(157)에 의해 분리된다. 도 35 내지 도 37은 또한 각각의 패널(157)이 용기(151)의 돌출부 또는 날개부(166)에 결합되고, 용기(151)를 지지하고, 용기(151)가 리세스 영역(154) 아래의 밀폐 상태로부터 보스(126)의 영역 아래의 투여 상태로 이동될 수 있게끔 구조적으로 구성된 플랜지(153)를 더 포함하는 것을 도시한다. 패널들(152)은 각 단부에서 용기(151)가 그들의 단부를 지나 이동하는 것을 방지하는 멈추개(stop)를 갖고 구성됨으로써, 패널들(152)이 접경부(158)에 부착된다. 이 실시예에서, 용기(151) 또는 뚜껑(156)은, 예를 들어, 상부(156) 위에서 병진 이동에 의해 이동가능하거나, 또는 상부(156)는 용기(151)에 대해 이동가능하다. 일 실시예에서, 용기(151)는 뚜껑이나 상부(156)가 정지 상태일 때 뚜껑(156) 상의 플랜지(153) 위를 슬라이딩에 의해 이동가능하거나, 뚜껑(156)은 흡입기 구성에 따라 정지 상태의 용기(151) 위를 슬라이딩에 의해 이동가능하다. 보스(126) 근처에 있는 접경부(158)는 입구 포트(119)의 주변부의 일부를 카트리지의 투여 구성으로 형성하는 리세스 영역을 갖는다.

[0078] 도 37은 용기(151), 토출 포트들(127), 패널들(152), 플랜지(153) 및 보스(126) 아래의 영역 또는 상대적으로 움푹 들어가거나 리세스된 밑면(168) 등과 같은, 밀폐 구성의 구조체들의 관계를 도시하는 카트리지(150)의 하부도를 도시한 것이다. 도 38a는 밀폐 구성의 카트리지(150)의 중간-중축 X를 따르는 단면을 도시한 것으로, 용기(151)가 리세스 영역(154)에서 뚜껑(156)에 기밀 접촉하고 플랜지(153)에 의해 지지되는 것을 도시한다. 보스(126)의 밑면은 움푹 들어가 있고, 용기(151)의 상부 접경부보다 비교적 높은 위치에서 보여질 수 있다. 도 38b는 투여 구성의 카트리지(150)를 도시하며, 여기서, 용기(151)의 상부 접경부 및 보스(126)의 영역 아래의 패널(158)이 카트리지(151) 내부에 공기가 진입하는 것을 허용하는 입구 포트(119)를 형성한다.

[0079] 다른 실시예에서, 카트리지(150)의 대체 실시예이며 도 15c 내지 도 15l에 도시된, 예를 들어, 흡입기(302)와 함께 사용될 수 있는 병진 이동 카트리지(170)가 도 39a 내지 도 39i에 도시된다. 도 39a는 상부 또는 뚜껑(172)을 포함하는 인클로저 및 내부 공간을 한정하는 용기(175)를 포함하는 카트리지(170)를 도시하며, 상기 카트리지(170)는 밀폐 구성으로 도시된다. 이런 카트리지 구성에서, 카트리지 상부(172)는 용기(175)와 함께 밀봉부를 형성하도록 구성되며, 용기 또는 뚜껑은 서로에 대해 이동가능하다. 카트리지(170)는 밀폐 상태(도 39a 및 도 39h)에서 투여 상태(도 39c 내지 도 39g 및 도 39)로, 그리고 카트리지가 다 사용된 것을 표시하기 위해, 예를 들어, 카트리지 중앙에서 폐기 위치(도시 안 됨)로 구성될 수 있다. 도 39a는 또한 카트리지(170)의 각종 특징을 도시하며, 여기서 상부(172)는 용기의 외부를 부분적으로 커버하도록 구성된 측면 패널(171)을 포함한다. 각각의 측면 패널(171)은 그 하부 에지에서 용기(175)의 날개형 구조체를 지지하기 위한 트랙을 형성하는 플랜지(175)를 포함하여, 상부(172)의 하부 접경부를 따라 용기(175)가 이동하는 것을 허용한다. 카트리지 상부(172)는 또한 한 단부에서 비교적 평편한 외면, 구멍이나 토출 포트(173)를 갖는 비교적 직사각형인 보스(174), 및 용기(175)의 내용물을 기밀로 유지시키도록 내부적으로 구성된 오목부 또는 리세스 영역을 포함한다. 일 실시예에서, 토출 포트는 다양한 크기로 구성될 수 있는데, 예를 들어, 구멍의 폭 및 길이는 카트리지의 내부 내의 그 입구에서 폭이 약 0.025 cm 내지 약 0.25 cm일 수 있으며, 길이가 약 0.125 cm 내지 약 0.65 cm일 수 있다. 일 실시예에서, 토출 포트 입구는 폭이 약 0.06 cm, 길이가 약 0.3 cm로 측정된다. 특정 실시예에서, 카트리지 상부(172)는 파지 면, 예를 들어, 태브(176, 179) 및 카트리지를 홀더에 적절히 위치시키도록 올바른 배향으로 배향시키는 다른 구성, 및 고정 기구, 예를 들어, 대응하는 흡입기에 안정하게 적응되는 모따기한(chamfered) 또는 경사진 에지(180)를 포함할 수 있는 다양한 형상을 포함할 수 있다. 플랜지, 보스의 외형 기하 구조, 태브 및 각종 다른 구성은 흡입기에서의 카트리지의 적당한 배치를 표시하고, 용이하게 하고/하거나 수반할 수 있는 키잉(keying) 면들을 구성할 수 있다. 추가로, 이들 구조체들은 카트리지에 의해 제공되는 특정 약제 또는 투여량을 특정 흡입기에 상관시키도록 어느 한 흡입기-카트리지 페어링 시스템에서 다른 시스템으로 순서 있게 변화될 수 있다. 그러한 방식으로 하여, 제1 약제 또는 투여량에 연관된 흡입기용으로 의도된 카트리지는 제2 약제 또는 투여량에 연관된 유사한 흡입기에 위치되거나 함께 동작되는 것이 방지될 수

있다.

[0080] 도 39b는 보스(174), 토출 포트(173), 리세스 영역(178) 및 태브(176 및 179)를 갖는 카트리지 상부(172)의 일반적인 형상을 예시하는 상부도이다. 도 39c는 카트리지(170)의 하부도로서, 용기(175)가 상부(172)로부터 각 플랜지(177)에 의해 날개형 돌출부(182)에 의해 지지되는 밀폐 상태에 있는 것을 도시한다. 도 39d는 카트리지 상부(172) 상의 노치(notch)와 용기(175)의 상부 접경부에 의해 형성되는 공기 흡입구(181)를 더 포함하는 투여 구성의 카트리지(170)를 도시한다. 이런 구성에서, 공기 흡입구(181)는 카트리지의 내부와 연통하게 되고, 토출 포트(173)와 함께 공기로를 형성한다. 사용 중에, 카트리지 공기 흡입구(181)는 카트리지 내부에 들어가는 공기 흐름을 토출 포트(173)를 향하게 하도록 구성된다.

[0081] 도 39f는 카트리지(150)의 측면도로서, 용기(175), 보스(174), 측면 패널(172) 및 태브(176) 등과 같은, 투여 구성의 구조체들의 관계를 도시한다. 도 39g는 사용을 위한 투여 구성이며, 용기(175) 및 비교적 직사각형의 공기 흡입구(181) 및 카트리지 상부(172)의 상부면에서 상대적으로 중앙에 위치된 보스(174)를 관통하는 비교적 직사각형의 토출 포트(173)를 갖는 상부(172)를 포함하는 것을 도시한다. 보스(174)는 흡입기의 마우스피스의 벽 내의 구멍에 끼워지도록 구성된다. 도 39h 및 도 39i는 밀폐 구성 및 투여 구성 각각의 카트리지(170)의 중간-종축 X를 따르는 단면도로서, 여기서, 용기(175)는 리세스 영역(178)의 뚜껑(172) 밑면과 접촉하며, 용기가 한 위치에서 다른 위치로 슬라이드하기 위한 트랙을 형성하는 플랜지(177)에 의해 지지된다. 도 39h에서 도시된 바와 같이, 밀폐 구성에서, 용기(175)는 리세스 영역(178)에서 카트리지 상부(172)의 밑면과 함께 밀봉부를 형성한다. 도 39i는 투여 구성의 카트리지(170)를 도시하며, 여기서, 용기는 리세스 영역(181)의 대향 단부에 존재하고, 용기(175) 및 카트리지 상부는 외기가 카트리지(170)에 들어가도록 하게 하는 입구(181)를 형성하며, 또한 용기(175)의 내부 및 토출 포트(173)와 함께 공기로를 형성한다. 이 실시예에서, 투여 상태에 도달하는 카트리지 상부 밑면은 비교적 평편하고, 용기(175)의 내부면은 다소 U자형을 갖도록 구성된다. 보스(174)는 카트리지 상부(172)의 상부면 위로 약간 돌출되도록 구성된다.

[0082] 카트리지의 다른 실시예에서, 카트리지(780)는 도 30a를 참조하면서 위에서 기술되었고, 도 40 내지 도 44에 도시되었다. 카트리지(780)는 이와 함께 개시된 건조 분말 흡입기에 적응될 수 있으며, 카트리지 상부가 용기에 대해 이동가능하게 되는, 흡입기를 밀폐 구성으로부터 투여 상태로 이동, 또는 용기에 대한 토출 포트의 정렬을 달성함에 있어 용기를 상부에 대해 투여 상태로 이동시키거나, 또는 용기 또는 상부를 밀폐 구성으로 이동시키는 회전가능한 기구를 갖는 흡입기와 함께 사용하기에 특히 적합하다.

[0083] 위에서 기술한 바와 같이, 도 40 내지 도 44는 또한, 예를 들어, 도 29의 흡입기와 함께 사용하기 위한 카트리지(780)의 실시예의 투시도로서, 카트리지 상부 또는 뚜껑(756) 및 용기(751)가 서로에 대해 일체로 부착되어 있는 밀폐 구성의 카트리지를 도시한다. 용기(751) 및 상부(756)는 서로에 대해 밀폐 상태에서 투여 또는 흡입 위치로, 그리고 그 반대로 회전 이동으로 이동가능하다. 카트리지 상부(756)는 비교적 원형을 이루며, 또한 리세스 영역(754) 및 토출 포트(727)를 갖는 상승된 영역 또는 보스(726), 및 용기(751)를 둘러싸 용기(751)에 부착되도록 아래로 연장하며 내부 공간을 한정하는 원형 패널(752)를 포함한다. 상부(756)는 또한 흡입기와 함께 적응되도록 구성된 상승된 상부 접경부 또는 상부 에지(759) 및 용기(751)에 결합하기 위한 패널(752)의 내면의 홈을 갖는다.

[0084] 도 41은 도 40의 카트리지 실시예의 분해 조립도로서, 용기(751)가 약제를 포함하기 위한 챔버(757) - 이 챔버(757)는 비교적 원형인 상부(747)에 인접하며, 상부(747)는 챔버(757)에 비해 더 넓은 직경을 가짐 - 를 한정하고, 카트리지 상부(756)를 속박하고 이것에 대해 이동하는 결합 기구를 갖도록 구성되는 용기(751)를 나타낸다. 도 42는, 예를 들어, 용기의 상부 접경부(758)가 원형 구성, 예를 들어, 페널(752)의 홈(761)에 결합하는 스냅링을 갖고 카트리지(780)를 형성할 수 있는 것을 도시한다. 도 42는 또한 수직축을 따르는 단면 및 밀폐 구성의 도 40의 카트리지 실시예의 투시도를 도시한 도면으로서, 리세스 영역(754) 및 용기(751)를 밀봉하고 보스(726)의 밑면(767)이 움푹 들어간 것을 나타내고 있다. 리세스 영역(754)이 챔버 또는 내부 공간(757) 위에 있으면, 카트리지는 도 42에 도시된 바와 같은 밀폐 구성을 갖는다.

[0085] 도 43은 도 40의 카트리지 실시예의 투시도를 투여 구성으로 도시한 것으로, 여기서, 용기(751)의 챔버(757)는 보스(726)에 바로 아래에 있고, 카트리지는 토출 포트(727)와 연통하는 입구 포트(719)를 갖도록 구성된다. 도 44는 이 실시예의 투시도를 단면으로, 그리고 투여 구성으로 도시한 것으로, 공기 흡입구(719) 및 토출 포트(727)를 갖는 보스(726)의 위치를 나타낸다. 이 실시예에서, 뚜껑(756)의 리세스 영역(754) 및 용기의 영역(747)은 서로 밀접한 접합부(abutment) 또는 밀봉부를 형성한다.

[0086] 본 발명의 흡입기와 함께 사용하기 위한 카트리지의 공기 흡입구 포트는 용기 내의 분말 약제가 흡입 전에 밀폐

상태를 계속해서 유지할 수 있도록 카트리지 상의 임의 지점에서 구성될 수 있다. 예를 들어, 도 45, 도 46a, 도 46b, 도 47a, 및 도 47b는 건조 분말 흡입기와 함께 사용하기 위한 카트리지의 두 가지 대체 실시예를 도시한 것으로, 도 35 내지 도 39에서 도시된 바와 같이 구조적으로 구성된 용기(851) 및 뚜껑 또는 상부(856)를 포함한다. 이 실시예에서는, 그러나, 카트리지 내부로의 공기 흡입구(819)는 하나 이상의 토출 포트(851)와 함께 카트리지 뚜껑 또는 상부(856) 내에 합체될 수 있다. 이 실시예에서, 카트리지는 용기(851) 및 뚜껑 또는 상부(856)를 포함한다. 뚜껑 또는 상부(856)에는 로킹 기구로서 그 내면에서 용기(851)의 상부 접경부에 결합하는 홈이 제공될 수 있다. 카트리지에는 또한 카트리지 내에 분말 약제를 포함하는 밀봉부(860)가 제공될 수 있으며, 예를 들어, 플라스틱 필름 또는 적층시킨 포일(laminated foli)로 만들어질 수 있다. 밀봉부(860)는 일회용 투여량의 단일 카트리지 또는 복수의 단일 투여량 카트리지를 스트립 상에 포함하도록 만들어질 수 있다. 뚜껑(856)은 적어도 두 개의 포트를 포함하며, 적어도 하나의 포트는 공기 흡입구로서 작용하고, 다른 하나는 토출 포트로서 작용한다. 도 46a 및 도 46b는 뚜껑(856)에 적응될 수 있는 용기(851)를 포함하여 도 45의 카트리지의 실시예를 도시한 것으로, 여기서, 비교적 사각형인 뚜껑은 비교적 원형인 입구 포트(851) 및 두 개의 출구 포트(827)와, 용기(851)에 적응하는 홈을 갖도록 구성된 측면 패널(852)을 가지며, 용기(851)는 비교적 컵 형상이며, 뚜껑(856)을 속박하는 돌출부를 그 상부 접경부에서 갖는다. 도 46b는 도 45의 카트리지 실시예의 투시도를 단면으로, 그리고 투여 구성으로 도시한 것이다. 이 실시예에서, 카트리지 상부의 공기 흡입구는 각종 구성을 갖는다. 예를 들어, 도 47a 및 도 47b는 카트리지(800)의 대체 실시예를 도시한 것으로, 여기서, 카트리지 상부(856)는 직사각형의 공기 흡입구 포트를 갖는 비교적 반원형이며 평편한 형상이다. 이 실시예에서, 용기 및 카트리지 상부는 제조가 용이한 열 성형 재료, 예를 들어, 폴리에틸렌 프테레프탈레이트(polyethylene pterephthalate)인 스톡(stock)으로 제조될 수 있다.

[0087] 본원에 기술된 실시예들에서, 카트리지는 건조 분말 약제의 일회 단위의, 사전 계량화된 투여량을 전달하도록 구성될 수 있다. 카트리지(150, 170, 780 및 800)와 같은 카트리지들은 건조 분말 약제의, 예를 들어, 0.1 mg에서 약 50 mg의 투여량을 포함하도록 구조적으로 구성될 수 있다. 따라서, 용기의 크기 및 형상은 흡입기의 크기와 전달될 분말 약제의 양 또는 덩어리에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 용기는 비교적 평편한 두 대향 측을 가지며 약 0.4 cm에서 약 2.0 cm의 근사치 거리를 갖는 비교적 원통 형상을 가질 수 있다. 흡입기 성능을 최적화하기 위해, Y 축을 따르는 카트리지의 내부 높이는 챔버 내에 포함되도록 의도된 분말의 양에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 5 mg 내지 15 mg의 분말 충전량(fill)은 최적으로는 약 0.6 cm 내지 약 1.2 cm의 높이를 필요로 한다.

[0088] 일 실시예에서, 건조 분말 흡입기용 약제 카트리지는 약제를 보유하도록 구성된 인클로저와, 인클로저 내로 흐름의 유입을 허용하는 적어도 하나의 입구 포트 및 인클로저로부터 흐름의 유출을 허용하는 적어도 하나의 토출 포트를 포함하며, 상기 적어도 하나의 입구 포트는 적어도 하나의 입구 포트에 들어가는 흐름 중 적어도 일부가 압력차에 응하여 인클로저 내의 적어도 하나의 토출 포트를 향하도록 구성된다. 일 실시예에서, 흡입기 카트리지는 고 밀도 폴리에틸렌 플라스틱으로 형성된다. 카트리지는 내부 공간을 한정하는 내부면을 가지며 서로 인접하는 하부면 벽 및 측면 벽을 포함하며 하나 이상의 구멍을 갖는 용기를 갖는다. 캔(can)은 컵 모양의 구조체를 기지며, 림을 갖는 구멍을 가지며, 하나 이상의 입구 포트 및 하나 이상의 토출 포트를 한정하도록 구성가능한 카트리지 상부 및 카트리지 하부에 의해 형성된다. 카트리지 상부 및 카트리지 하부는 밀폐 상태 및 분배 또는 투여 상태로 구성가능하다.

[0089] 본원에 기술된 실시예들에서, 건조 분말 흡입기 및 카트리지는 조정가능하고(tunable) 모듈러(modular)한 공기 흐름 저항을 달성하도록 구조적으로 구성될 있는 흡입 시스템을 형성하는데, 이것은 건조 분말 흡입기 및 카트리지가 흡입 시스템의 공기 흐름로의 임의 부분에서 단면적을 변화시킴에 의해 달성될 수 있다. 일 실시예에서, 건조 분말 흡입기 시스템은 분당 약 0.065 내지 약 0.200(√kPa)/리터의 공기 흐름 저항값을 가질 수 있다. 다른 실시예에서는, 원하는 압력 강하, 예를 들어, 4 kPa에 도달될 때까지 흡입기를 통하는 공기 흐름을 방지하는 검사 밸브를 채용할 수 있으며, 이 4 kPa 지점에서 원하는 저항이 주어진 범위 내의 값에 도달한다.

[0090] 도 48 내지 도 54는 건조 분말 흡입기의 또 다른 실시예를 도시한다. 도 48은 도 12 내지 도 15b에 도시된 흡입기(800)와 마찬가지로 구조적으로 구성되는 개방 구성의 흡입기(900)를 도시한다. 흡입기(900)는 마우스피스(930) 및 하우징 하위조립체(subassembly; 920)를 포함하는데, 이들은 마우스피스(930)가 하우징 하위조립체(920)에 대해 선회하도록 힌지에 의해 서로 부착된다. 마우스피스(930)는 또한 흡입기(900)의 폐쇄 구성에 도달하도록 하우징 돌출부(905)에 결합되는, 하우징 하위조립체(920)보다 더 넓은 일체로 형성된 측면 패널들(932)을 포함한다. 마우스피스(930)는 또한 공기 흡입구(910), 공기 출구(935), 공기 흡입구(910)로부터 공기

출구(935)로 연장하여 사용자의 입술이나 입에 접촉하는 공기 흐름로(940) 및 흡입기의 공기 흐름로(940)와 연통하는 바닥부 또는 하부면 상의 구멍(955)을 포함한다. 도 49는 마우스피스(930) 및 하우징 하위조립체(920)를 포함하여 흡입기의 구성 부품들을 도시하는, 흡입기(900)의 분해 조립도를 도시한 것이다. 도 49에 도시된 바와 같이, 마우스피스는 단일 구성 부품으로서 구성되며, 하우징 하위조립체(920)에 대한 각도 방향으로의 마우스피스(930)의 이동이 흡입기 장치의 폐쇄를 이루도록 하우징 하위조립체(920)와 유기적으로 연관되도록 톱니 또는 기어(913)를 갖고 구성된 바(bar), 실린더 또는 튜브(911)를 더 포함한다. 공기 흐름을 마우스피스 입구(910)을 향하도록 할 수 있는 공기 채널(912)이 하우징에 대해 마련될 수 있다. 공기 채널(912)은 사용 중, 공기 채널 위에 위치된 사용자의 손가락이 공기로(940) 내로 들어가능 공기 흐름을 제한시키거나 방해할 수 없도록 구성된다.

[0091] 도 48은 카트리지 배치 또는 장착 영역(908) 및 흡입기가 폐쇄 구성일 때 공기 흡입구를 한정하도록 구성된 노치(918)를 포함하는 하우징 하위조립체(920)를 도시한다. 도 49는 인클로저로서의 하우징 하위조립체(920)를 도시한 것으로, 제조를 용이하게 하기 위한 트레이(922) 및 커버(925)를 포함하는 두 개의 구성 부품을 더 포함하지만, 더 적거나 더 많은 부품들이 사용될 수 있다. 트레이(922)는 그 말단부 근방에서 구성되며 마우스피스(930)와 함께 힌지를 형성함에 있어 바, 실린더 또는 튜브(911)를 하우징하는 노치(914)를 갖고 구성된다. 트레이(922)는 또한 슬레드(917)를 하우징한다. 슬레드(917)는 트레이(922) 내에서 이동되도록 구성되며, 카트리지 수납 영역(921) 및 마우스피스(930)의 톱니 또는 기어(913)를 속박하기 위한 구멍(915)을 갖는 암(arm)-형 구조체를 가져, 사용을 위해 흡입기 장치를 폐쇄할 시에, 하우징 하위조립체(920)에 대해 마우스피스(930)의 이동은 근심 방향으로 슬레드를 이동시켜, 그 결과 슬레드가 흡입기 홀더 또는 장착 영역(908) 상에 배치된 카트리지 용기에 접하게 되어 용기가 밀폐 상태로부터 투여 상태로 전위된다. 이 실시예에서, 카트리지 홀더(908)에 위치된 카트리지는 흡입기의 근단부 또는 사용자와 대면하는 투여 구성의 공기 흡입구 구멍을 갖는다. 하우징 커버(925)는 그것이, 예를 들어, 고정 기구로서 하부 접경부로부터 연장하는 돌출부(926)를 가짐으로써 트레이(922)에 단단하게 부착될 수 있도록 구성된다. 도 50은 흡입기 상에 장착하기 위한 밀폐 구성의 카트리지(150)의 위치 및 배향을 도시하는 개방 구성의 흡입기(900)를 도시한다. 도 51은 또한 개방 구성의 흡입기(900)를 도시한 것으로, 여기서, 카트리지(150)는 밀폐 구성의 카트리지 홀더에 위치된다. 도 52는 도 51의 흡입기의 중간-종단 부분을 도시한 것으로, 슬레드(917)에 접하는, 슬레드(917)에 대한 기어(913)의 위치를 카트리지 용기(151)의 밀폐 구성으로 도시한다. 이 실시예에서, 용기(151)는 카트리지 상부(156)에 대해 이동한다. 흡입기(900)(도 53)를 폐쇄함에 의해, 그리고 마우스피스(930)가 폐쇄 상태에 도달하도록 이동할 때, 슬레드(917)는 용기(151)가 투여 구성에 도달할 때까지 밀고, 마우스피스 구멍(955)은 카트리지 보스(126) 위를 슬라이딩함으로써, 토출 포트(127)가 마우스피스 공기로(940)와 연통하게 되고, 마우스피스 공기로(940)에서 입구 구멍(918), 카트리지 공기 흡입구(919) 및 토출 포트(127)를 통해 투여하기 위한 공기 흐름 경로가 확립된다. 도 54에 도시된 바와 같이, 마우스피스(930) 및 그러므로, 공기로(940)는 거의 중간 단부 내지 말단부에서 비교적 테이퍼링된 모래 시계 형상 구성을 갖는다. 이 실시예에서, 슬레드(917)는 흡입기가 사용 후에 개방될 때, 슬레드가 카트리지를 밀폐 구성으로 재구성할 수 없도록 구성된다. 이 실시예의 일부 변형예에서는, 카트리지를 재구성할 수 있거나 또는 재구성하는 것이 바람직할 수도 있다.

[0092] 본원에 개시된 실시예들에서, 흡입기 구멍(예를 들어, 155, 255, 355, 955)은 흡입 시스템 내로 공기 흐름이 누출되는 것을 방지하여 공기 흐름이 카트리지를 통해서만 이동하도록 하기 위한 밀봉부, 예를 들어, 크러싱된 리브(crushed ribs), 정합면(conformable surfaces), 가스켓(gaskets), 및 o-링(rings)을 구비할 수 있다. 다른 실시예서는, 밀봉을 유효하게 달성하기 위해, 밀봉부를 카트리지에 제공할 수 있다. 흡입기들은 또한 하나 이상의 분쇄 구역을 구비하며, 이들 구역들은 분말 또는 퇴적물이 쌓이는 것을 최소화하도록 구성된다. 분쇄 구역들은, 예를 들어, 용기 및 토출 포트, 그리고 마우스피스의 공기로 내의 하나 이상의 위치를 포함하여 카트리지에 제공된다.

[0093] 본원에 개시된 실시예들에서, 건조 분말 흡입기 시스템은 사용 중 미리 정해진 흐름 균형 분포를 갖도록 구성되며, 카트리지를 통과하는 제1 흐름 경로 및, 예를 들어, 마우스피스 공기로를 통과하는 제2 흐름 경로를 갖는다. 도 55 및 도 56은 흐름 분포의 균형을 유도하는 흡입기 구조적인 구성 및 카트리지에 의해 확립된 공기로를 개략적으로 도시한 도면이다. 도 55는 화살표로 도시된 비와 같은, 건조 분말 흡입기의 토출 또는 투여 상태의 카트리지 내에서의 흐름의 전반적인 방향을 도시한다. 도 56은 건조 분말 흡입기의 실시예의 흐름 이동을 도시한 것으로, 화살표로 도시된 바와 같은 투여 상태의 흡입기의 흐름 경로를 도시한다.

[0094] 흡입기 내에서의 질량 흐름의 균형은 카트리지 흐름 경로를 통해 진행하는 용량의 약 10% 내지 70%, 및 마우스피스 공기로의 시작부를 통한 약 30% 내지 90%이다. 이 실시예서, 카트리지를 통한 공기 흐름 분포는 텀블링

방식으로 약제를 혼합시켜 카트리지 용기 내의 건조 분말 약제를 유체화시키거나 연무질화시킨다. 이로써, 용기 내에서 분말을 유체화하는 공기 흐름은 분말을 들어올려 서서히 토출 포트를 통해 카트리지 용기를 빠져나게 하고, 그 후에, 마우스피스 공기로에 들어가는 공기 흐름으로부터의 전단 응력은 카트리지 용기로부터 발산되는 약제를 포함한 공기 흐름과 수렴된다. 카트리지로부터 빠져나가는 미리 정해지거나 정량화된 공기 흐름은 마우스피스의 공기로에 들어가는 바이패스 공기 흐름과 수렴되어 마우스피스 출구 포트를 빠져나가 환자에게 투여되기 전에 분말 약제를 더 희석시키고 분쇄시킨다.

[0095] 또 다른 실시예에서, 건조 분말 약제를 환자에게 투여하기 위한 흡입 시스템이 제공되며, 이 흡입 시스템은 용기를 수납하도록 구성된 용기 장착 영역, 및 적어도 두 개의 입구 구멍 및 적어도 하나의 출구 구멍을 갖는 마우스피스를 포함한 흡입기를 포함하며, 여기서, 적어도 두 개의 입구 구멍 중 한 입구 구멍은 용기 영역과 통류하며, 적어도 두 개의 입구 구멍 중 다른 한 입구 구멍은 용기 영역을 우회하여 건조 분말 약제를 환자에게 투여하도록 구성된 흐름 경로를 통해 적어도 하나의 출구 구멍과 통류하며, 용기 영역을 우회하도록 구성된 흐름로는 흡입 동안 흡입기를 통해 진행하는 총 흐름의 30% 내지 90%를 전달한다.

[0096] 다른 실시예에서, 건조 분말 약제를 환자에게 투여하기 위한 흡입 시스템이 제공되며, 이 흡입 시스템은 용기 영역 및 용기를 포함하는 건조 분말 흡입기를 포함하며, 결합된 상기 건조 분말 흡입기 및 용기는 투여 구성의 단단한 흐름로 및 사용 중에 있는 흡입 시스템의 분말 분쇄를 위한 기구를 제공하는 복수의 구조적인 영역을 갖도록 구성되며, 복수의 분쇄용 기구 중 적어도 하나는 0.5 ㎜ 내지 3 ㎜사이의 최소 치수를 갖는 용기 영역 내의 덩어리 크기를 제외한 구멍이다.

[0097] 대체 실시예에서, 건조 분말 약제를 환자에게 투여하기 위한 흡입 시스템이 제공되며, 이 흡입 시스템은 마우스피스 및 용기를 포함한 건조 분말 흡입기를 포함하며, 결합된 상기 건조 분말 흡입기 및 용기는 투여 구성의 단단한 흐름로 및 사용 중에 있는 흡입 시스템의 분말 분쇄를 위한 기구를 제공하는 복수의 구조적인 영역을 갖도록 구성되며, 복수의 분쇄용 기구 중 적어도 하나는 흐름을 용기와 통류하는 출구 구멍을 향하게 하는 마우스피스에 구성된 공기로이다. 특정 실시예들에서는, 흡입 시스템은 컵 모양의 구조체를 포함하는 응집성의 분말을 분쇄하기 위한 기구를 더 포함하는 용기를 포함하며, 상기 컵 모양의 구조체는 용기에 들어가는 흐름을 회전하도록 안내하고, 컵 모양의 구조체의 내부 공간에서 재순환시켜, 분말 덩어리가 용기를 빠져나가기 전에 충분히 작아질 때까지 흐름 중에 분말 뭉치들이 딸려가도록 분말 약제를 들어올리도록 구성된다. 이 실시예에서, 컵 모양 구조체는 흐름 정체를 방지하도록 구성된 하나 이상의 반경을 갖는다.

[0098] 본원에 기술된 실시예들에서, 카트리지는 수평축 및 수직축에서 토출 포트에 밀접해 있는 입구 구멍을 갖도록 구조적으로 구성된다. 예를 들어, 토출 포트에 대한 입구의 근접성은 하나의 카트리지 폭 내에서 접하는 입구 구멍 바로 옆일 수 있지만, 이런 관계는 분말의 물리적 및 화학적 특성 및 흐름 속도에 따라 달라질 수 있다. 이런 근접성 때문에, 입구로부터의 흐름은 카트리지 내에서의 토출 포트의 구멍과 교차하여 공기 흐름 내에서 끌려가는 분말 또는 유체화된 분말이 카트리지를 빠져나가는 것을 금지하는 흐름 구성이 생성된다. 이런 방식으로, 흡입 동작 동안, 카트리지 용기에 들어가는 흐름은 카트리지 용기 내에서의 건조 분말 약제의 텀블링을 달성할 수 있으며, 카트리지의 출구 또는 토출 포트에 근접하는 유체화된 분말은 카트리지의 입구 포트에 들어가는 흐름에 의해 추진될 수 있으므로, 카트리지 내의 흐름이 카트리지 용기를 빠져나가는 것을 제한할 수 있다. 관성, 밀도, 속도, 투여량 상호작용(charge interaction), 흐름의 위치에서의 차이로 인해, 단지 특정된 입자들만이 토출 포트를 빠져나가는데 필요로 되는 경로를 이동할 수 있다. 출구 포트를 통과하지 못한 입자들은 그들 입자들이 적당한 덩어리, 투여량(charge), 속도 또는 위치를 가질 때까지 텀블링을 계속해야 한다. 사실상 이런 메커니즘은 카트리지를 떠나는 약제의 양을 계량화할 수 있으며, 분말의 분쇄에 기여할 수 있다. 빠져나가는 유체화된 분말의 계량화를 더 돕기 위해, 토출 포트의 크기 및 개수는 달라질 수 있다. 일 실시예에서는, 원 형상으로 구성된 두 개의 토출 포트를 사용하며, 이들 각각은 직경이 0.10 ㎝이고 용기의 중간 중심선을 중심으로 하여 중심선으로부터 공기 흡입구 포트를 향해 약 0.2 ㎝에 있는 입구 구멍 부근에 위치된다. 다른 실시예들은, 예를 들어, 직사각형을 포함한 각종 형상의 토출 포트를 가질 수 있으며, 여기서, 하나 이상의 토출 포트의 단면적은 0.05 ㎠부터 약 0.25 ㎠까지의 범위에 속한다. 일부 실시예들에서는, 토출 포트의 범위에 속하는 크기는 직경을 약 0.05 ㎝에서 약 0.25 ㎝까지로 할 수 있다. 다른 형상 및 단면적을 채용할 수 있는데, 함께 주어지는 값들에 대해 단면적이 동일하기만 하면 된다. 이와는 다르게, 더 응집성을 갖는 분말의 경우, 토출 포트의 더 큰 단면적이 제공될 수 있다. 특정 실시예들에서는, 토출 포트의 폭에 대한 길이가 크도록 토출 포트 또는 토출 포트들의 최소 구멍 치수에 대한 덩어리의 크기에 따라, 토출 포트의 단면적을 증가시킬 수 있다. 일 실시예에서, 흡기 구멍의 치수는 토출 포트 또는 포트들의 폭보다 넓다. 흡기 구멍이 직사각형인 실시예들에서는, 공기 흡입구 구멍은 약 0.2 ㎝에서 카트리지의 거의 최대 폭까지 속하는 폭을 포함한다.

일 실시예에서, 높이는 약 약 1.5 cm이고, 폭은 약 0.40 cm이다. 대체 실시예에서, 용기는 약 0.05 cm에서 약 0.40 cm의 높이를 가질 수 있다. 특정 실시예들에서는, 용기는 폭이 약 0.4 cm에서 약 1.2 cm까지이고, 높이가 약 0.6 cm에서 약 1.2 cm까지일 수 있다. 일 실시예에서, 용기는 하나 이상의 토출 포트를 포함하며, 이들 각각은 0.012 cm 내지 약 0.25 cm 사이의 직경을 가질 수 있다.

[0099] 특정 흡입 시스템에서, 카트리지 상부 및 용기를 포함한 건조 분말 흡입기용 카트리지가 제공되며, 여기서, 카트리지 상부는 비교적 평편하게 구성되며, 하나 이상의 구멍 및 용기를 속박하도록 구성된 트랙을 갖는 하나 이상의 플랜지를 가지며, 상기 용기는 내부 공간을 한정하는 내면을 가지며, 카트리지 상부 상의 하나 이상의 플랜지 상의 트랙에 이동가능하게 부착되고, 하나 이상의 플랜지의 트랙을 따라 이동함으로써 밀폐 상태 및 토출 또는 투여 상태에 도달하도록 구성가능하다.

[0100] 다른 실시예에서, 흡입 시스템은 0.5 mm 보다 크고 3 mm 보다 작은 최소 치수를 갖는 건조 분말 조성의 분말 덩어리를 배제하도록 구성된 하나 이상의 출구 포트를 갖는 인클로저를 포함한다. 일 실시예에서, 건조 분말 흡입기용 카트리지는 둘 이상의 단단한 부품을 갖는 인클로저; 및 하나 이상의 입구 포트 및 하나 이상의 토출 포트를 갖는 카트리지를 포함하며, 여기서, 하나 이상의 입구 포트는 하나 이상의 토출 포트의 총 단면적이 0.05 ㎠부터 약 0.25 ㎠까지 속하는 것을 포함하여, 하나 이상의 토출 포트의 총 단면적 보다 큰 총 단면적을 갖는다.

[0101] 일 실시예에서, 흡입을 위해 건조 분말 약제를 분쇄하고 분산하는 방법은, 마우스피스, 및 적어도 하나의 입구 포트와 적어도 하나의 토출 포트를 가지며 건조 분말 약제를 포함하는 용기를 포함하는 건조 분말 흡입기에서 공기 흐름을 발생시키는 단계 - 상기 용기는 적어도 하나의 입구 포트 및 적어도 하나의 토출 포트 사이에서 공기로를 형성하며, 상기 적어도 하나의 토출 포트 및 상기 입구 포트는 상기 용기에 들어가는 공기 흐름의 일부를 상기 적어도 하나의 토출 포트를 향하게 함 - 와; 용기 내의 건조 분말 약제를 들어올려 혼합시켜 공기 흐름 약제 혼합물을 형성하도록 공기 흐름이 용기 내의 분말을 텀블링하게끔 하는 단계와; 적어도 하나의 토출 포트를 통해 용기를 빠져나가는 공기 흐름을 가속시키는 단계를 포함한다. 이 실시예에서는, 토출 포트를 통과하는 분말 약제는 입구 포트에 비해 출구 포트의 단면적이 감소함에 의해 즉시 가속될 수 있다. 이런 속도 변화는 흡입 동안 유체화되고 연무질화된 분말 약제를 더 분쇄할 수 있다. 추가로, 유체화된 약제 내에서의 입자들 및 입자들의 그룹의 관성 때문에, 토출 포트를 떠나는 입자들의 속도는 동일하지 않다. 마우스피스 공기로에서 더 빠르게 이동하는 공기 흐름은 출구 또는 토출 포트 또는 포트들을 떠나는 더 느리게 이동하는 유체화된 분말의 각각의 입자 또는 입자들의 그룹에 견인(drag) 또는 전단력을 제공하여, 약제를 더 분쇄할 수 있다.

[0102] 토출 포트 또는 포트들을 통과하는 분말 약제는 용기에 비해 출구 또는 토출 포트들의 단면적이 감소함으로 해서 바로 가속되며, 여기서, 출구 또는 토출 포트들은 용기의 공기 흡입구보다 단면적이 협소하게 되도록 설계된다. 이런 속도의 변화가 유체화된 분말 약제를 더 분쇄할 수 있다. 추가로, 유체화된 약제 내의 입자들 또는 입자들의 그룹의 관성 때문에, 토출 포트들을 떠나는 입자들의 속도 및 토출 포트들을 통과하는 흐름의 속도는 동일하지 않다.

[0103] 본원에 기술된 실시예들에서는, 토출 포트들을 빠져나가는 분말은, 예를 들어, 유체화된 약제의 방향 및/또는 속도에서의 제공되는 변화에 의해 더 가속화될 수 있다. 토출 포트들을 떠나 마우스피스 공기로에 들어가는 유체화된 분말의 방향 변화는 토출 포트의 축에 대해 거의 0도 내지 약 180도, 예를 들어, 거의 90도의 각으로 발생할 수 있다. 흐름 속도 및 방향의 변화는 마우스피스 공기로를 통해 유체화된 분말을 더 분쇄시킬 수 있다. 방향의 변화는 공기 흐름로의 기하 구조 구성을 통하고/통하거나 마우스피스 입구에 들어가는 2차 공기 흐름과 함께 토출 포트들을 빠져나가는 공기 흐름을 방해함으로써 달성될 수 있다. 마우스피스 공기로에서 유체화된 분말은 마우스피스 공기로의 단면적 증가로 인해 빠져나가기 전에, 그것이 마우스피스의 경구 배치 부분에 들어갈 때 팽창되어 감속된다. 덩어리 내에서 트랩된 기체 또한 팽창되어, 개별 입자들을 따로따로 분리하는 것을 도울 수 있다. 이는 본원에 개시된 실시예들의 추가의 분쇄 메커니즘이다. 공기 흐름을 포함한 약제가 환자의 구강에 들어갈 수 있어, 예를 들어, 폐 순환계로 효과적으로 투여될 수 있다.

[0104] 본원에 개시된 분쇄 메커니즘 각각과 흡입 시스템의 일부는 분말 분쇄를 극대화시킨 디단계(multi-stage) 접근법을 대표한다. 분말의 가장 효과적인 분쇄 및 전달은 각각의 개별적인 메커니즘의 효과를 최적화시킴에 의해 얻을 수 있으며, 이들 메커니즘에는 본 발명의 흡입기 시스템의 필수적인 특성인, 하나 이상의 가속/감속 공기로, 덩어리 내에 트랩된 기체의 견인 또는 팽창, 흡입기 구성 부품의 재료 특성들과의 분말 특성의 상호작용이 포함된다. 본원에 기술된 실시예들에서는, 흡입기들은 분말 약제의 분쇄를 극대화시키는 비교적 단단한 공기로 또는 배관 시스템을 구비하여, 반복된 사용 동안 흡입기로부터의 분말 약제 배출의 일관성을 갖게 된다. 본 발

명의 흡입기들은 단단하거나 동일하게 지속되어 변경될 수 없는 공기로를 구비하므로, 돔 모양의 플라스틱 팩을 사용하는 종래 기술에 관련된 필름을 뚫거나 벗겨내는 것으로부터 발생하는 공기로 구조의 변화를 회피하게 된다.

[0105] 일 실시예에서는, 건조 분말 흡입 시스템 내의 분말 약제를 분쇄시키는 방법이 제공되며, 이 방법은 내부 공간을 갖는 용기 내의 건조 분말 약제를 건조 분말 흡입기에 제공하는 단계와; 건조 분말 약제가 하나 이상의 토출 구멍을 통해 마우스피스에 전달되기에 충분히 작은 분말 덩어리를 포함할 때까지, 건조 분말 약제를 들어올리고, 끌어당기며 순환시키는 흐름을 향하게 하도록 구성되는 상기 용기에 흐름을 들어가게 해주는 단계를 포함한다. 이 실시예에서, 방법은 하나 이상의 토출 구멍을 떠나 마우스피스에 들어가는 흐름에 끌려 당겨진 분말 덩어리를 가속화시키는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0106] 본원에 개시된 실시예들에서는, 건조 분말 약제는 약 2 초 미만에서는 흡입기로부터의 일관성은 결여된다. 본 발명의 흡입기 시스템은 분당 거의 0.065 내지 0.20(√kPa)/리터의 고 저항값을 갖는다. 그러므로, 카트리지를 포함한 흡입기 시스템에서, 2 내지 20 kPa 사이의 적용된 피크 흡입 압력 강하는 최종적으로 분당 7 내지 70 리터 사이에서 흡입기 시스템을 거의 통과하는 피크 흐름 속도를 생기게 한다. 이들 흐름 속도에 의해 결과적으로 1 내지 30 mg 사이의 충전 분말 질량으로 토출되는 양은 카트리지 내용물의 75% 보다 커진다. 일부 실시예들에서는, 이들 성능 특성은 단일 흡입 동작으로 최종 사용자들에 의해 달성되어 90% 보다 큰 카트리지 토출 백분율이 얻어진다. 특정 실시예에서는, 흡입기 및 카트리지 시스템은 연속적인 흐름으로서, 또는 환자에게 전달되는 하나 이상의 의 분말 펄스로서 흡입기로부터 분말을 배출함에 의해 일회량을 제공하도록 구성된다. 일 실시예에서, 건조 분말 약제를 환자의 폐에 투여하기 위한 흡입 시스템이 제공되며, 이 흡입 시스템은 분당 0.065 내지 약 0.200(√kPa)/리터의 범위 값에 속하는 투여 구성시의 흐름에 대한 총 저항을 갖는 흐름로를 갖도록 구성된 건조 분말 흡입기를 포함한다. 이 실시예 및 다른 실시예서는, 흡입 시스템의 흐름에 대한 총 저항은 0.5 kPa 내지 7 kPa 사이의 압력차 범위에 걸쳐 비교적 일정하다.

[0107] 흡입기의 구조적인 구성은 분쇄 메커니즘이 50% 보다 큰 호흡 분율(respirable fractions)과 5.8 ㎛ 미만의 입자들을 생성할 수 있게 해준다. 흡입기들은 흡입 동작 동안 용기 내에 포함된 분말 약제의 85% 보다 많은 양을 배출할 수 있다. 일반적으로, 도 15i에 개시된 흡입기들은 2 내지 5 kPa 사이의 압력차로 3 초 미만에서 충전 질량이 최대 30 mg을 갖는 카트리지 내용물 또는 용기 내용물의 90% 보다 많은 양을 배출할 수 있다.

[0108] 비록 본 발명의 흡입기들이 주로 호흡 동작형인 것으로서 기술하였지만, 일부 실시예에서는, 흡입기는 건조 분말 약제를 분쇄하고 전달하는데 필요한 압력차를 발생시키는 소스(source)를 구비할 수 있다. 예를 들어, 흡입기는 공기 흡입구 포트에 제공될 수 있는, 질소 캔 등으로부터의 압축된 가스가 저장된 에너지 소스 등과 같은 가스 동작형 소스에 적응될 수 있다. 환자가 편안한 페이스(pace)로 흡입할 수 있도록 기둥(plume)을 포착하기 위한 스페이서가 제공될 수 있다.

[0109] 여기서 함께 기술된 실시예들에서는, 흡입기는 재사용가능한 흡입기로서 또는 일회용 흡입기로서 제공될 수 있다. 대체 실시예에서는, 분쇄의 동일한 원리를 다회 분량 흡입기에 적응시킬 수 있으며, 여기서, 흡입기는 단일 트레이에, 예를 들어, 카트리지형 구조체를 복수 개 구비할 수 있으며, 일회 분량을 필요에 따라 다이얼로 조정할 수 있다. 이 실시예의 변형예서는, 다회 분량 흡입기는, 예를 들어, 하루, 일주일, 한 달 분의 약제를 공급하기에 충분한 투여량을 구비할 수 있다. 여기에 개시된 다회 분량 실시예들에서는, 최종-사용자 편의성이 최적화되어 있다. 예를 들어, 섭생법(prandial regimes)에서, 아침, 점심 및 저녁 투여하기는 단일 장치로 7일간의 코스 동안 달성된다. 날짜 및 투여하기, 예를 들어, 날짜 3 (d3), 점심시간 (L)을 표시하는 표시자 메커니즘에 의해 추가의 최종-사용자 편의성이 제공된다. 도 57 내지 도 68에서 예시적인 실시예가 도시되며, 여기서, 흡입기(950)는 디스크형 카트리지 시스템의 일부로서 복수의 투여 유닛을 포함하는 비교적 원 형상을 포함한다. 흡입기(950)는 공기 흡입구(953) 및 공기 출구(954)를 갖는 마우스피스(952) 및 하우징 하위조립체(960)를 포함한다. 마우스피스(952)는 비교적 모래 시계 형상을 갖도록 구성되므로, 공기로(980)(도 67)는 대응하는 형상을 갖고 구성된다. 마우스피스(952)는 또한 하우징 하위조립체(960)에 결합하는 커버 및 하우징 하위조립체(960)의 내부와 연통하는 구멍(985)(도 67)을 갖는 공기로(980)를 포함한다.

[0110] 도 58은 도 57의 흡입기에 대한 분해 조립도로서, 마우스피스(952) 및 하우징 하위조립체(960)를 포함하는, 구성 부품들을 도시하며, 하우징 하위조립체(960)는 하부 커버 또는 트레이(955); 래칫(ratchet; 957)을 갖는 액추에이터(956); 하부 트레이부(958), 뚜껑부(959) 및 밀봉 디스크 또는 플레이트(961)를 갖는 카트리지 디스크 시스템을 포함한 구성 부품을 도시한다. 일 실시예에서는, 트레이(958)와 래칫(957)를 연동시키는 스프링이 제공될 수 있다. 하우징 트레이(955)는 마우스피스, 예를 들어, 스냅 끼움부(snap fit), 초음파 접합점, 스레드

등에 단단하게 결합될 수 있도록 구조적으로 구성된다. 도 59는 카트리지 디스크 시스템의 하부 트레이부(958)를 도시하는 것으로, 외측 기어 기구(963)와 내측 기어 기구(964)가 카트리지 디스크의 중심축을 중심으로 상대적인 위치에 있는 것을 나타낸다. 카트리지 시스템은 액추에이터에 결합하기 위한 중심에 위치된 구멍을 갖도록 구성된다. 도 59는 또한 복수의 단위 투여량 용기(962)의 위치를 도시하며, 이들 각각은 동일한 치수 및 형상으로 구성되며 카트리지 시스템의 주변부를 향해 방사상으로 위치된다. 도 60은 액추에이터(956) 및 래치 시스템(957, 957')을 리턴 스프링(return spring) 없이 제 위치에 위치시킨 것을 나타내는 하우징 트레이를 도시한다. 도 61은 카트리지 디스크 시스템의 하부(958)을 도시한 것으로, 복수의 용기(962)가 디스크 내에서 방사상으로 위치된 것을 나타내며, 또한 디스크의 수평면에 위치된 두 개의 돌출부(966) 및 중심축에 위치되고 디스크에 대해 수직이며 위로 돌출되는 제2 돌출부(967)를 포함하는 비교적 원형의 상승 영역(965)을 나타낸다. 도 62는 카트리지 디스크 시스템(958, 959), 액추에이터(956) 및 래칫 시스템이 조립되어 있는 하우징 트레이(955)를 도시한다.

[0111] 도 63은 서로 결합가능하게 부착되어 분말 밀폐를 제공하는 복수의 용기(962)를 도시하는 조립된 구성으로 흡입기(950)의 카트리지 디스크 시스템을 도시한다. 카트리지 시스템 뚜껑부(959)는 카트리지 디스크 시스템의 하부 트레이의 용기(962)에 정렬로 대응하여 카트리지 디스크 시스템 내에 복수의 단위 투여량 카트리지 유닛을 형성하는 복수의 카트리지형 상부(970)를 포함한다. 카트리지 시스템 뚜껑부(959)과 하부 트레이부의 정렬은 하부 트레이부(958)의 상승된 영역에 단단하게 결합되는 두 개의 노치(968)를 갖고 구성되는 중심에 위치된 구멍(969)을 갖는 카트리지 시스템 뚜껑부(959)에 의해 달성된다. 이 실시예에서, 카트리지 디스크 시스템은 또한 복수의 공기 입구(171) 및 복수의 토출 포트(972)를 갖도록 구성되며, 여기서, 각각의 단위 투여량 카트리지는 적어도 하나의 공기 흡입구(971) 및 하나 이상의 토출 포트(972)를 포함한다. 도 64는 카트리지 디스크 시스템(958, 959)의 단면도로서, 공기 흡입구(971)가 토출 포트(972)와 함께 용기의 내부 구획 부재에서 공기로 경로를 확립하여 단위 구획 부재에 들어가는 공기 흐름이 공기 흡입구(971)를 통해 들어가고, 용기 내부를 텀블링하고, 토출 포트를 통해 빠져나가는 것을 도시한다.

[0112] 도 65는 구성 부품들로 조립된 하우징 하위조립체(960)를 도시하며, 특히, 투여 상태에서 카트리지 디스크 시스템의 단위 투여량 카트리지의 토출 포트(972)와 정렬되는 디스크의 에지를 향해 위치된 구멍(977)을 포함하는 밀봉 디스크(961)가 도시된다. 밀봉 디스크(961)는 또한 토출 포트(972) 및 공기 흡입구(971)를 구멍(977)과 정렬되는 단위 투여량 카트리지를 제외하곤, 카트리지 디스크 시스템의 단위 투여량 카트리지 내로 밀봉하도록 구성된다. 이와 같이 하여, 충전된 카트리지 시스템에서의 분말 밀폐가 유지된다. 밀봉 디스크(961)는 또한 중심 구멍(975) 및 파상 소자(undulating element)로서 예시된 복수의 스프링형 구조체, 또는 중심축에 대해 디스크 내부로부터 연장하여 공기 흐름이 흡입기(950)의 내부에, 그리고 사용 중일 때 분배되는 단위 투여량 카트리지 내에 들어가게 하는 복수의 구멍(976)을 형성하는 암(973)을 갖는다. 도 66은 밀봉 디스크 카트리지 디스크 시스템의 구멍(977)을 제외하곤 모든 카트리지 유닛의 단위 투여량 카트리지 내로의 공기 통과를 제한시키는 밀봉 디스크(961)의 구성을 도시하는, 하우징 하위조립체(960)의 단면도이다. 도 67은 투여 구성을 도시한 흡입기(950)의 단면을 도시한 것으로, 여기서, 마우스피스는 공기로(980)와 마우스피스 구멍(977)이 단위 투여량 카트리지의 토출 포트(972) 및 밀봉 디스크의 구멍(977)과 정렬되는 것을 도시한다. 카트리지의 다른 유닛들은 밀봉 디스크(961)에 의해 밀폐된다.

[0113] 이 실시예에서, 흡입기 장치(950)는 사용하기에 간편하고 한 번에 투여하기 위한 하나의 카트리지를 갖고 사용될 수 있다. 모든 투여량이 분배된 후에, 흡입기는 폐기될 수 있거나 또는 새로운 카트리지 디스크 시스템과 함께 재로딩될 수 있다. 이 실시예에서, 초기 위치로부터 인접 카트리지로의 이동은 상보형 랫치 시스템(957)을 통해 액추에이터(956)에 의해 이루어진다. 액추에이터(956)에 부착된 한 래칫은 카트리지 디스크를 진행시키는 반면, 다른 래칫은 액추에이터(956)를 그 초기 위치로 리셋시키면서 카트리지 디스크를 제 위치에 보유한다.

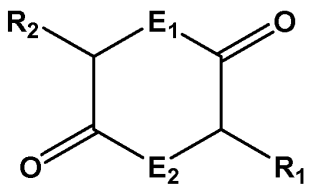
[0114] 도 68 내지 도 79는 마우스피스(952) 및 흡입기 바디(991)를 포함하는 다회 분량 흡입기(990)의 대체 실시예를 도시한다. 마우스피스(952)는 공기 흡입구 포트(953), 공기 출구 포트(954)를 가지며, 바디(991)와 연통하기 위한 구멍을 갖고 흡입기 바디(991)에 부착되는 비교적 모래 시계 형상을 갖도록 구성된다. 도 69 내지 도 73은 흡입기(990)의 각종 구성 부품들 개시한다. 이 실시예에서, 흡입기 바디(991)는 바디(991)의 하부를 형성하는 카트리지 디스크 시스템과 함께 여러 개의 부품들을 포함한다. 도 74는 제1 기어(992), 및 분배용 마우스피스 구멍과 정렬하도록 단위 투여량 카트리지를 회전하는데 이용되는 제2 기어(993)를 포함하는 기어 구동 조립체를 도시한다. 토출 중인 투여 유닛을 표시하는 문숫자 표지자(alphanumeric indicator) 시스템이 카트리지 용기에 적용될 수 있다. 도 75는 방사상으로 위치된 복수의 웰(wells) 또는 단위 투여량 용기(962) 및 복수의

공기 흡입구 포트를 포함한 하부 트레이부(958), 및 웰을 포함한 하부 디스크 상에 영구적으로 점착되거나 접합될 수 있는 카트리지 커버 플레이트를 포함하는 뚜껑 또는 상부(959)를 포함하는 카트리지 유닛 시스템을 도시한다. 도 76은 카트리지 디스크 시스템의 배면도를 도시하고, 도 77은 카트리지를 밀폐 상태에서 투여 상태로 이동시킬 수 있는 복수의 카트리지 상부를 포함한 카트리지 디스크의 정면도를 도시한다. 도 78은 투여량이 토출되는 순서에 대해 적어도 하나의 숫자(994)로 숫자로 표시된 위치를 도시하는, 흡입기(990)의 카트리지 시스템의 하부도를 도시한다. 도 79는 카트리지 디스크 시스템의 단위 투여량 카트리지의 토출 포트와 정렬하기 위한 구멍을 갖는 디스크 밀봉부를 도시한다.

[0115] 일 실시예에서, 건조 분말 약제는, 예를 들어, 다이케토피페라진 및 약물적으로 활성인 성분을 포함할 수 있다. 이 실시예에서, 약물적으로 활성인 성분 또는 활성화제는 치료해야 할 질병 또는 질환에 따라 달라지는 임의 유형일 수 있다. 다른 실시예에서, 다이케토피페라진은, 예를 들어, 유용성(utility)을 갖는 비대칭성 다이케토피페라진 및 대칭성 분자들을 포함하여 입자, 극미립자 등을 형성할 수 있으며, 이들은 체내 표적 기관에 활성화제를 투여하기 위한 운반 시스템으로서 이용될 수 있다. 여기서 '활성화제'란 용어는 치료제를 가리키거나, 또는 다이케토피페라진 제제 내에서 캡슐화되고, 결부되고, 결합되고, 복합 또는 인트랩되거나, 또는 다이케토피페라진 상에 흡수되는 단백질 또는 펩타이드 또는 생물학적 분자와 같은 분자를 일컫는다. 임의 형태의 활성화제가 다이케토피페라진과 결합될 수 있다. 액물 전달 시스템을 사용하여 치료, 예방 또는 진단 활동을 갖는 생물학적 활성화제를 전달할 수 있다.

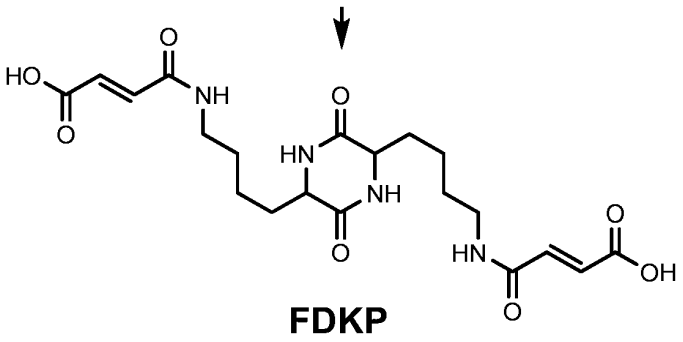
[0116] 약물 불안전성 및/또는 불량 흡수와 같은 조제 기술에서의 문제점들을 극복하는 극미립자를 생성하는데 사용된 약물 전달제의 일종이 2,5-다이케토피페라진이다. 2,5-다이케토피페라진은 e = N인 아래에 도시된 일반식 1의 화합물로 표현된다. 질소들 중 하나 또는 둘이 산소와 치환되어 치환 유사형 다이케토피페라진 및 다이케토다이옥산 각각을 생성할 수 있다.

[0117] 일반식 1

[0118] 

[0119] 이들 2,5-다이케토피페라진은 약물 전달에서, 특히 산성 R 기(groups)를 포함하는 것들에서 유용한 것으로 보여진다(예를 들어, 발명의 명칭이 "자체-집합형 다이케토피페라진 약물 전달 시스템(Self-Assembling Diketopiperazine Drug Delivery System")인 미국 특허 제 5,352,461호; 발명의 명칭이 "자체-집합형 다이케토피페라진 약물 전달 시스템 제조 방법(Method for Making Self-Assembling Diketopiperazine Drug Delivery System")인 미국 특허 제 5,503,852호; 발명의 명칭이 "다이케토피페라진을 포함한 폐 투여를 위한 극미립자(Microparticles For Lung Delivery Comprising Diketopiperazine)인 미국 특허 제6,071,497호; 및 "탄소-치환된 다이케토피페라진 전달 시스템(Carbon-Substituted Diketopiperazine drug Delivery System")인 미국 특허 제 6,331,318호를 참조하며, 이들 각각은 그것이 다이케토피페라진 및 다이케토피페라진-매개성 약물 전달에 관해 교시하도록 인용에 의해 그 전체 내용이 본원에 원용됨). 다이케토피페라진은 약물 흡수용 극미립자로 형성될 수 있다. 약물과 다이케토피페라진의 이런 결합은 개선된 약물 안정성 및/또는 흡수 특성을 제공할 수 있다. 이들 극미립자들은 다양한 투여 경로를 통해 투여될 수 있다. 건조 분말로서, 이들 극미립자들은 폐를 포함한 호흡기 계통의 특정 부위에 흡입에 의해 투여될 수 있다.

[0120] 푸마릴 다이케토피페라진 (비스-3,6-(N-푸마릴-4-아미노부틸)-2,5-다이케토피페라진; FDKP)은 폐 응용에 적합한 한 다이케토피페라진이다.



FDKP

[0121]

[0122] FDKP는 그것이 산성에서는 낮은 용해도를 갖지만, 중성 또는 염기성 pH에서는 쉽게 용해되기 때문에, 유익한 극미립자 기질(matrix)을 제공한다. 이들 특성에 의해 FDKP는 산성 조건 하에서 결정화되고, 결정들이 자체-집합되어 입자들을 형성한다. 입자들은 pH가 중성인 경우 생리학적 조건 하에서 쉽게 용해된다. 일 실시예에서, 여기에 개시된 극미립자들은 인슐린과 같은 활성화제가 포함된 FDKP 극미립자이다.

[0123] FDKP는 DKP 링(ring) 상의 치환된 탄소 상에서의 치환기(substituents)의 배열에 대해 트랜스 및 시스 이성체(trans and cis isomers)를 갖는 키랄(chiral) 분자이다. 본원과 동일자로 출원된 발명의 명칭이 "이성체 함유량을 한정시킨 다이케토피페라진 극미립자(DIKETOPIPERAZINE MICROPARTICULES WITH DEFINED ISOMER CONTENTS)"인 미국 가출원 제_____호에 개시된 바와 같이, 이성체 함유량을 약 45% 내지 65% 트랜스로 한정함으로써 입자 조직의 더 강한 공기 역학 성능 및 일관성을 얻을 수 있다. 분자의 합성 및 재결정화에서 이성체 비를 조정할 수 있다. 염기(base)에 대한 노출은, 예를 들어, 말단(terminal) 카르복실레이트기로부터 보호용 기를 제거하는 동안 라세미화(racemization)로 유도되는 링 이성질체화(ring epimerization)를 촉진시킨다. 그러나, 이 단계에서 용매의 메탄올 함유량을 증가시키면, 트랜스 이성체 함유량이 증가된다. 트랜스 이성체는 시스 이성체보다 덜 용해될 수 있으며, 재결정화 동안 용매 조성 및 온도 제어를 이용하여 이 단계에서 트랜스 이성체의 풍부화(enrichment)를 촉진 또는 감소시킬 수 있다.

[0124] 약 0.5 내지 약 10 마이크로미터 사이의 직경을 갖는 극미립자들은 대부분의 자연 장벽들(natural barrier)을 성공적으로 통과하여, 폐에 도달할 수 있다. 목의 전환점(turn)을 지나가기 위해서는 약 10 마이크로미터 미만의 직경이 요구되며, 방출을 방지하기 위해서는 약 0.5 마이크로미터 이상의 직경이 요구된다. 약 35 내지 약 67 ㎡/g 사이의 비표면적(SSA)을 갖는 DKP 극미립자는 개선된 공기 역학 성능 및 개선된 약물 흡수 등과 같은 폐로의 약물 전달에 유익한 특성을 나타낸다.

[0125] 본원과 동일자로 출원된 발명의 명칭이 "이성체 함유량을 한정시킨 다이케토피페라진 극미립자(DIKETOPIPERAZINE MICROPARTICULES WITH DEFINED ISOMER CONTENTS)"인 미국 가출원 제_____호에 개시된 바와 같이, FDKP 결정의 크기 분포 및 형상은 새로운 결정들의 핵 형성과 기존 결정의 성장 간에서의 균형에 의해 영향을 받는다. 두 현상은 용액 중의 농도 및 과포화(supersaturation)에 크게 종속된다. FDKP 결정의 특성 크기는 핵 형성 및 성장의 상대적인 속도의 표지(indication)이다. 핵 형성이 우세하면, 많은 결정들이 형성되지만, 그들은 비교적 작은데, 이는 그들 모두가 용액 중에서 FDKP에 대해 경쟁하기 때문이다. 성장이 우세하면, 경쟁하는 결정은 더 적어지며, 결정들의 특성 크기는 크다.

[0126] 결정화는 과포화에 크게 좌우되며, 과포화는 피드 스트림(feed streams)에서의 성분들의 농도에 크게 좌우된다. 높은 과포화는 많은 소결정의 형성에 연관되며; 낮은 과포화는 적고, 큰 결정을 생성한다. 과포화의 관점에서, 1) FDKP 농도를 증가시키면, 과포화가 높아지고; 2) 암모니아의 농도를 증가시키면, 시스템을 더 높은 pH로 시프트시키고, 평형 용해도를 향상시키고, 과포화를 감소시키며; 3) 아세트산 농도를 증가시키면, 평형 용해도가 낮을 경우에는 종점(endpoint)을 낮은 pH로 시프트시킴으로써 과포화를 증가시킨다. 이들 성분들의 농도를 감소시키면, 반대 효과가 유도된다.

[0127] 온도는 FDKP 용해도 및 FDKP 결정 핵 형성 및 성장의 동역학(kinetics)에 대해 그 영향을 통해 FDKP 극미립자 형성에 영향을 미친다. 낮은 온도에서는, 소결정들이 높은 SSA를 갖고 형성된다. 이들 입자들의 과포화는 강한 입자간(inter-particles) 흡인력을 표시하는 높은 점도를 나타낸다. 약 12℃ 내지 약 26℃의 온도 범위에서, 여기에 개시된 흡입기 시스템을 포함하는 각종 흡입기 시스템들로 함께 허용가능한(또는 더 나은) 공기 역학 성능을 갖는 입자들이 생성되었다.

[0128] 이들 본 발명의 장치들 및 시스템들은 광범위한 특성을 갖는 폐 전달 또는 분말에 유용하다. 본 발명의 실시예

들은 흡입기, 필수적이거나 설치가능한 단위 투여량 카트리지 및 개선되거나 최적 범위의 성능을 제공하는 한정된 특성(들)의 분말을 포함하는 시스템들을 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 장치들은 효율적인 분쇄 엔진을 구성하며, 따라서, 응집성 분말을 효과적으로 전달할 수 있다. 이것은, 자유(free) 흐름 또는 흐름 최적화된 입자들에 기초한 건조 분말 흡입 시스템을 개발하고자 했던 많은 사람에 의해 추구된 방향과는 뚜렷하게 구별된다(예를 들어, 미국 특허 제5, 997,848호 및 제7,399,528호, 미국 가출원 제2006/0260777호; 및 Ferrari 및 그 외 사람들에 의한 AAPS PharmSciTech 2004; 5 (4) Article 60 참조). 따라서, 본 발명의 실시예들은 장치와 응집성 분말을 합친 시스템을 포함한다.

[0129] 분말의 응집성은 그 유동성(flowability)에 따라 평가될 수 있거나, 또는 주름(rugosity)과 같은 불규칙성 및 형상의 평가에 상관된다. 미국 Pharmacopeia USP 29, 2006 section 1174에 개시된 바와 같이, 분말 유동성을 평가하는 조제 기술에서는 일반적으로 4 가지 기술, 즉 리포즈의 각도(angle of repose), 압축률 (Carr's) 지수 및 Hausner 비, 및 구멍(orifice)을 통한 흐름, 및 쉐어 셀(shear cell) 방법이 사용된다. 후자 두 가지의 경우, 방법론의 다양성으로 인해 전반적인 등급(general sacles)이 개발되어 있지 않다. 구멍을 통한 흐름을 이용하여 흐름 속도를 측정하거나, 또는 흐름을 허용하는 임계 직경을 측정할 수 있다. 관련된 변수는 구멍의 형상 및 직경, 분말 베드(bed)의 직경 및 높이, 및 장치가 만들어지는 재료이다. 쉐어 셀 장치들은 원통형, 환형, 및 평면형 변형체를 포함하며, 상당한 정도의 경험적인 제어를 제공한다. 이들 두 방법들 중 어느 한 경우, 장비 및 방법론에 대한 기술은 중대하지만, 전반적인 등급이 결여되어 있음에도 불구하고, 그들은 분말 유동성의 정성적이고 상대적인 특성화를 제공하는데 성공적으로 사용된다.

[0130] 리포즈의 각도는 수평면에 대해 재료의 콘형 퇴적물(cone-like pile)이 취하는 각도로서 측정되며, 이것에 기초하여 퇴적물이 주입되어진다. Hausner 비는 트랩된 용량에 의해 나누어진 불안정한 용량(즉, 트래핑 후의 용량은 더 이상의 용량 변화를 발생시키지 않음), 또는 벌크(bulk) 밀도로 나누어진 트랩된 밀도이다. 압축률 지수(CI)는 Hausner 비(HR)로부터,

[0131] $CI = 100 \times (1-(1/HR))$ [식 1]

[0132] 로서 계산될 수 있다.

[0133] 경험적인 방법에서의 일부 변화에도 불구하고, 일반적으로 허용되는 흐름 특성 등급들이 리포즈의 각도, 압축률 지수 및 Hausner 비(Carr, RL, Chem. eng. 1965, 72: 163-168)에 대해 발표되어 있다.

표 6

[0134]

흐름 특성	리포즈의 각도	Hausner 비(%)	압축률 지수 (%)
우수	25-30°	1.00-1.11	≤10
양호	31-35°	1.12-1.18	11-15
적정	36-40°	1.19-1.25	16-20
통과가능	41-45°	1.26-1.34	21-25
불량	46-55°	1.35-1.45	26-31
매우 불량	56-65°	1.46-1.59	32-27
매우, 매우 불량	≥66°	≥1.60	≥38

[0135] CEMA 코드는 리포즈 각도의 다소 다른 특성화를 제공한다.

표 7

[0136]

리포즈 각도	유동성
≤19°	매우 자유로운 흐름
20-29°	자유로운 흐름
30-39°	평균
≥40°	느림

[0137] 우수하거나 양호한 위의 표에 따른 흐름 특성을 갖는 분말들은 응집성에 대해 비응집성 또는 최소한의 응집성으로서 특성화될 수 있으며, 낮은 유동성의 분말들은 응집성으로서 특성화될 수 있으며, 또한 이들 분말은 적당한 응집성(적정하거나 통과가능한 흐름 특성에 대응함)과 높은 응집성(어느 정도 불량 흐름 특성에 대응함)으로 나누어진다. CEMA 비율에 의한 리포즈 각도를 평가함에 있어, ≥30° 의 리포즈 각도를 갖는 분말들은 응집성을

갖는 것으로 고려될 수 있으며, ≥40° 의 리포즈 각도를 갖는 분말은 높은 응집성을 갖는 것으로 고려될 수 있다. 이들 범위 각각 또는 이들의 결합의 분말은 본 발명의 뚜렷한 실시예들의 양상들을 구성한다.

[0138] 응집성은 또한 입자 표면의 불규칙성 척도인, 주름(rugosity)에 상관될 수 있다. 주름은 등가 구체(sphere)의 실제 비표면적에 대한 입자의 실제 비표면적의 비율이다.

$$Rugosity = \frac{(SSA)_{particle}}{(SSA)_{sphere}}$$

[0139] [식 2]

[0140] 공기 투과 측량(permeametry)과 같은 주름의 직접적인 측정 방법 또한 당 분야 기술에 공지되어 있다. 2 또는 그보다 큰 주름은 증가된 응집성에 연관되어 있다. 유념해야할 점은, 입자 크기 또한 큰 입자들(예를 들어, 100 마이크로미터 정도)이 다소 증가된 주름에도 불구하고 적정한 유동성을 가질 수 있도록 유동성에 영향을 준다는 것이다. 그러나, 1 내지 3 마이크로미터의 1차 입자 직경을 갖는 입자들과 같은, 깊숙한 폐에 투여하기에 유용한 입자들의 경우, 더 얌전하게(modestly) 증가된 주름, 즉 2 내지 6은 응집성을 가질 수 있다. 높은 응집성을 분말은 ≥10의 주름을 가질 수 있다(이하의 예 A를 참조)

[0141] 이하의 예들 중 대부분은 푸마릴 다이케토피페라진 (비스-3,6-(N-푸마릴-4-아미노부틸)-2,5-다이케토피페라진; FDKP)를 포함하는 건조 분말의 이용에 관련된다. 성분 극미립자들은 결정 플레이트들(crystalline plates)이 자체-집합된 덩어리이다. 플레이트형 표면을 갖는 입자들로 구성된 분말은 전반적으로 불량한 유동성을 갖는 것으로 알려져 있는데, 즉 그들은 응집성을 갖는다. 실제로, 평탄한 구면 입자들은 일반적으로 최적의 유동성 - 유동성은 일반적으로 입자들이 장방형일 때 감소함 - 을 가지며, 예리한(sharp) 에지를 가지며, 거의 2차원이며 불규칙적인 형상으로 되고, 불규칙적인 인터로킹 형상을 가지며, 또는 섬유질(fibrous)이다. 제한하려는 것은 아니지만, FDKP 극미립자들의 결정 플레이트는 인터리브되고 인터로킹되어 그들을 포함하는 산적(bulk) 분말들의 응집성(유동성의 역)에 기여하며, 또한 이에 더하여 분말을 응집성이 덜한 분말들보다 분쇄하기에 더 곤란하게 만든다는 것이 본 출원인의 현재의 이해이다. 게다가, 입자들의 구조에 영향을 미치는 인자들(factors)은 공기 역학 성능에 영향을 미칠 수 있다. 입자들의 비표면적이 임계값을 지나 증가하면, 호흡성 분율로서 측정된, 그들의 공기 역학 성능은 감소하는 경향을 갖는 것으로 관찰되었다. 추가로, FDKP는 피페라진 링에서 두 개의 키랄 탄소 원자를 가져, N-푸마릴-4-아미노부틸 원자들이 링의 평면에 대해 시스 또는 트랜스 구성으로 될 수 있다. 극미립자를 만드는데 사용되는 FDKP의 트랜스-시스 비가 라세미(racemic) 혼합물을 포함하여 최적의 범위에서 벗어나면, 호흡성 분율은 감소되고, 적합한 범위에서 더 크게 벗어나면, SEM에서의 입자들의 조직은 명백하게 달라진다. 따라서, 본 발명의 실시예들은 적합한 범위 내의 비표면적을 갖는 DKP 분말에 장치를 결합한 시스템 및 적합한 범위 내의 트랜스-시스 이성체 비를 갖는 FDKP 분말과 장치를 결합한 시스템을 포함한다.

[0142] 예를 들어, 인슐린 등의 약물이 적재되거나 변형되지 않은 FDKP 극미립자들은 높은 응집성을 갖는 분말을 구성한다. FDKP 극미립자들은 1.8의 Hausner 비, 47%의 압축률 지수 및 40° 의 리포즈 각도를 갖는 것으로 측정되었다. 인슐린이 적재된 FDKP 극미립자(TECHNOSPHERE® INSULIN; TI)는 1.57의 Hausner 비, 36%의 압축률 지수 및 50° ± 3° 의 리포즈 각도를 갖는 것으로 측정되었다. 추가로, 원형의 구멍 시험 시에는, 중력 하에서 흐름을 확립하기 위해 2 내지 3 피트(60 내지 90 cm) 정도의 구멍 직경이 필요로 될 수 있는 것으로 추정되었다(베드의 높이는 2.5 피트로 가정; 압력 증가는 필요로 하는 직경의 크기를 증가시킴). 유사한 조건 하에서, 자유로운 흐름 분말은 단지 1 내지 2 cm 정도의 구멍 직경을 필요로 할 수 있다(Taylor, M.K.et al. AAPS PharmSciTech 1, Art. 18).

[0143] 따라서, 일 실시예에서는, 건조 분말 흡입기 및 응집성 분말을 분쇄하는 용기를 포함하는 본 발명의 흡입 시스템이 제공되며, 상기 용기는 16 내지 50의 범위에 속하는 Carr's 지수를 갖는 응집성 건조 분말을 포함한다. 일 실시예에서, 건조 분말 약제는 FDKP를 포함한 다이케토피페라진 및 인슐린, GLP-1, 부갑상선(parathyriod) 호르몬, 옥신토모듈린(oxyntomodulin) 및 본원 명세서 어느 곳에서 언급된 기타 등의 내분비물(endocrine) 호르몬을 포함한 펩타이드 또는 단백질을 포함한다.

[0144] 약 0.5 내지 약 10 마이크로미터의 직경을 갖는 극미립자들은 대부분의 자연 장벽을 성공적으로 통과하여 폐에 도달할 수 있다. 목의 전환점(turn)을 지나가는데 약 10 마이크로미터 미만의 직경이 요구되며, 방출을 방지하기 위해서는 약 0.5 마이크로미터 이상의 직경이 요구된다. 여기에 개시된 실시예들은 약 35 내지 약 67 ㎡/g 사이의 비표면적(SSA)을 갖는 극미립자들은 개선된 공기 역학 성능 및 개선된 약물 흡수 등과 같은 폐로의 약물 전달에 유익한 특성을 나타낸다.

[0145] 여기서는, 또한 약 45% 내지 65%의 특정(specific) 트랜스 이성체 비를 갖는 푸마릴 다이케토피페라진(FDKP) 극미립자가 개시된다. 이 실시예에서, 극미립자들은 개선된 날림성(flyability)을 제공한다.

[0146] 일 실시예에서는, 또한 흡입가능한 건조 분말의 투여를 위한 시스템이 제공되며, 이 시스템은 a) 약제를 포함한 응집성 분말, 및 b) 분말을 포함하기 위한 내부 공간을 한정하는 인클로저를 포함하며, 상기 인클로저는 가스 입구 및 가스 출구를 포함하며, 상기 가스 입구 및 가스 출구는 입구를 통해 내부 공간에 유입되는 가스가 출구를 향해 흐르는 가스를 향하도록 위치설정된다. 일 실시예에서, 시스템은 18 내지 50의 Carr's 지수를 갖는 응집성 분말을 분쇄하기에 유용하다. 이 시스템은 또한 응집성 분말이 30° 내지 55° 의 리포즈 각도를 가질 때 분말을 투여하기에 유용하다. 응집성 분말은 퍼널 흐름(funnel flow)의 경우에는 ≤3.2 피트의 임계 구멍 치수, 또는 질량 흐름의 경우에는 ≤2.4 피트의 임계 구멍 치수로 특성화된다. 예시적인 응집성 분말 입자들은 FDKP 결정으로 이루어진 입자들을 포함하고, 여기서 FDKP 이성체의 비는 50% 내지 65% 트랜스:시스의 범위에 속한다.

[0147] 다른 실시예에서, 흡입 시스템은 마우스피스를 포함하는 흡입기를 포함할 수 있으며, 흡입기에 걸쳐 ≥2 kPa의 압력 강하를 적용함으로써 마우스피스로부터 방출되는 입자들의 기둥을 생성하며, 상기 방출되는 입자들의 50%는 ≤10 마이크로미터의 VMAD를 가지며, 상기 방출되는 입자들의 50%는 ≤8 마이크로미터의 VMAD를 가지거나, 또는 상기 방출되는 입자들의 50%는 ≤4 마이크로미터의 VMAD를 갖는다.

[0148] 또 다른 실시예에서, 흡입가능한 건조 분말의 투여를 위한 시스템은 a) 50% 내지 65% 트랜스: 시스 범위의 FDKP 이성체 비인 FDKP 결정으로 이루어진 입자들 및 약제를 포함하는 건조 분말; 및 b) 분말을 포함하는 인클로저 - 상기 인클로저는 기체 흡입구 및 기체 출구를 포함함 - , 및 상기 챔버를 장착하며 두 흐름 경로를 한정하는 하우징 - 제1 흐름 경로는 기체를 챔버의 기체 입구에 들어가게 하고, 제2 흐름 경로는 기체를 챔버 기체 입구를 우회하게 함 - 을 포함한 흡입기를 포함하며, 상기 인클로저 기체 입구를 우회하는 흐름은 기체 출구 흐름 방향에 거의 수직으로 인클로저를 빠져나가는 흐름에 충돌하도록 향해 있다.

[0149] 특정 실시예에서는, 흡입가능한 건조 분말의 투여를 위한 시스템이 제공되며, 이 시스템은 a) 극미립자들이 약 35 내지 약 67 ㎡/g 사이의 비표면적(SSA)을 가져 개선된 공기 역학 성능 및 개선된 밀리그램당 약물 흡수 등과 같은 폐로의 약물 전달에 유익한 특성들을 나타내는 FDKP 결정들로 이루어진 미립자들 및 약제를 포함하는 건조 분말; 및 b) 분말을 포함하는 인클로저 - 상기 인클로저는 기체 흡입구 및 기체 출구를 포함함 - , 및 상기 챔버를 장착하며 두 흐름 경로를 한정하는 하우징 - 제1 흐름 경로는 기체를 챔버의 기체 입구에 들어가게 하고, 제2 흐름 경로는 기체를 챔버 기체 입구를 우회하게 함 - 을 포함한 흡입기를 포함하며, 상기 챔버 기체 입구를 우회하는 흐름은 기체 출구 흐름 방향에 거의 수직으로 인클로저를 빠져나가는 흐름에 충돌하도록 향해 있다.

[0150] 흡입가능한 건조 분말의 투여를 위한 시스템이 또한 제공되며, 이 시스템은 a) 약제를 포함하는 건조 분말; 및 b) 분말을 포함하는 카트리지- -상기 카트리지는 기체 흡입구 및 기체 출구를 포함함 -와, 상기 카트리지를 장착하며 두 흐름 경로를 한정하는 하우징 - 제1 흐름 경로는 기체를 카트리지의 기체 입구에 들어가게 하고, 제2 흐름 경로는 기체를 인클로저 기체 입구를 우회하게 함 - 와, 마우스피스를 포함한 흡입기를 포함하며, 흡입기에 걸쳐 ≥2 kPa의 압력 강하를 적용함으로써 마우스피스로부터 입자들의 기둥이 방출되며, 상기 방출되는 입자들의 50%는 ≤10 마이크로미터의 VMAD를 가지며, 상기 카트리지 기체 입구를 우회하는 흐름은 기체 출구 흐름 방향에 거의 수직으로 인클로저를 빠져나가는 흐름에 충돌하도록 향해 있다.

[0151] 여기에 기술된 조성 및 방법에서 사용하기 위한 활성화제는 임의 약물제를 포함할 수 있다. 이들은 치료 활동, 예방 활동 또는 진단 활동을 갖는, 예를 들어, 합성 유기 화합물, 단백질 및 펩타이드, 다당류(polysaccharides) 및 기타 설탕, 지방질(lipids), 무기 화합물 및 핵산 서열(nucleic acid sequences)을 포함할 수 있다.

[0152] 다이케토피페라진 제제를 이용하여 체내 표적 기관 또는 다른 부위로 투여될 수 있는 활성화제의 예로는, 호르몬, 항응고제(anticoagulants), 면역 조절제, 백신, 세포독성제, 항생제, 혈관 활성화제, 신경 활성화제, 마취제 또는 진정제, 스테로이드제, 항충혈제, 항바이러스제, 안티센스, 항원 및 항체가 포함된다. 특히, 이들 화합물은 인슐린, 헤파린(저분자량 헤파린 포함), 칼시토닌, 펠바메이트(간치료제의 일종), 수마트립탄(편두통 치료제의 일종인 설파제제), 부갑상선 호르몬 및 이들의 활성 분해물, 성장 호르몬, 에리스로포이에틴(적혈구 생성에 관여하는 물질의 일종: erythropoietin), AZT, DDI, GM-CSF(과립구 대식 세포 - 집락 자극 인자), 라모트리긴(간질 피로제의 일종: lamotrigine), 융모성 성선 자극 호르몬 분비 인자, 황체 형성 분비 호르몬, 베타-칼락토시다제, 엑센딘(혈당을 올리는 글루카곤 유사물질: exendin), VIP(혈관 활성장 펩타이드), 아르가트로반(항

응고제의 일종: argatroban)을 포함한다. 항체와 이들 분해물(fragments)은 무작위로 항SSX-2_{41-91}(활액막융종, X 염색체 절단점 2곳), 항NY-ESO-1(식도암 연관 항원), 항PRAME(흑색종 호발항원), 항PSMA(전립선 특이막 항원), 항Melan-A(흑색종 연관 항원), 및 항tyrosinase(흑색종 연관 항원)을 포함할 수 있다.

[0153] 특정 실시예에서,폐순환으로 전달되는 건조 분말 약제는 펩타이드, 단백질, 호르몬, 이들과 유사체 또는 혼합물 등을 포함한 활성 성분이나 활성화제를 포함하며, 여기서, 활성 성분은 인슐린, 칼시토닌, 성장 호르몬, 에리스로포이에틴, GM-CSF, 융모성 성선 자극 호르몬 분비 인자, 황체 형성 호르몬, 여포 자극 호르몬(FSH), VIP, 부갑상선 호르몬(흑곰 부갑상선 호르몬 포함), 부갑상선 호르몬 연관 단백질, 글루카곤 유사 펩타이드-1(GLP-1), 엑센딘(exendin), 옥신토모듈린(장내 식욕 억제 호르몬의 일종: oyntomodulin)), 펩타이드 YY, 인터레우킨 2-유도 티로신 키나제(interleukin 2-inducible tyrosine kinase), 브루톤(bruton's) 티로신 키나제(BTK), 이노시톨 필수 키나제 1(IRE1) 또는 유사체, 활성 분절, PC-DAC 변형 유도체 또는 이들의 O-당화체(O-glycosylated forms)이다. 특정 실시예에서, 약물 조성 또는 건조 분말 약제는 푸마릴 다이케토피페라진을 포함하며, 활성 성분은 인슐린, 부갑상선 호르몬 1-34, GLP-1, 옥신토모듈린, 펩타이드 YY, 헤파린 및 이들 유도체 중에서 선택된 하나 이상이다.

[0154] 일 실시예에서, 건조 분말 흡입 시스템을 사용하여 사용자의 폐에 건조 분말 약제를 자체-투여하는 방법이 또한 제공되며, 이 방법은 폐쇄 상태이고 마우스피스를 갖는 건조 분말 흡입기를 취득하는 단계와; 건조 분말 약제의 미리 계량화된 투여량을 포함한 카트리지를 밀폐 구성으로 취득하는 단계와; 상기 카트리지를 설치하기 위해 상기 건조 분말 흡입기를 개방하는 단계와; 상기 흡입기를 폐쇄하여 상기 카트리지의 이동을 투여 상태에 이르게 하는 단계와; 상기 마우스피스를 사용자의 입에 위치시키는 단계와; 상기 건조 분말 약제를 투여하기 위해 한 번 깊게 흡입하는 단계를 포함한다.

[0155] 일 실시예에서, 활성 성분을 전달하는 방법은, a) 다이케토피페라진 및 활성화제를 포함한 건조 분말 약제를 갖는 카트리지를 포함하는 건조 분말 흡입기를 제공하는 단계와; b) 상기 활성 성분 또는 활성화제를 치료의 필요시에 개개인에게 투여하는 단계를 포함한다. 건조 분말 흡입 시스템은 50% 보다 많은 호흡성 분율(respirable fraction) 및 5.8 ㎛ 미만의 입자 크기를 갖는 인슐린 FDKP 등의 건조 분말 약제를 투여할 수 있다.

[0156] 또 다른 실시예에서, 비만, 고혈당증(hyperglycemia), 인슐린 내성 및/또는 당뇨병 치료 방법이 개시된다. 이 방법은 2,5-디케토-3,6-디(4-X-아미노부틸)피페라진의 식을 갖는 다이케토피페라진을 포함한 호흡가능한 건조 분말 조성 또는 제제의 투여를 포함하며, 여기서, X는 석시닐(succinyl), 글루타릴(glutaryl), 말레일(maleyl), 및 푸마릴(fumaryl)로 이루어진 그룹에서 선택된다. 이 실시예에서, 건조 분말 조성은 다이케토피페라진 염을 포함할 수 있다. 본 발명의 또 다른 실시예에서, 건조 분말 조성 또는 제제가 제공되며, 여기서, 상기 다이케토피페라진은 2,5-디케토-3,6-디(4-아미노부틸)피페라진으로서, 약물적으로 수용가능한 운반체(carrier) 또는 첨가제(excipient)를 갖거나 또는 갖지 않는다.

[0157] 건조 분말 약제를 환자의 폐에 전달하기 위한 흡입 시스템은, 분당 약 0.065 내지 약 0.200(√kPa)/리터의 범위 값에 속하는 투여 구성의 흐름에 대한 총 저항을 갖는 흐름로를 갖도록 구성된 건조 분말 흡입기를 포함한다.

[0158] 일실시예에서, 전술한 바와 같은 건조 분말 흡입기와, 호흡기 질환, 당뇨병 및 비만과 같은 질환 또는 질병을 치료하기 위한 건조 분말 제제를 포함하는 하나 이상의 약제 카트리지를 포함하는 건조 분말 흡입 키트가 제공된다.

[0159] **예 1**

[0160] **건조 분말 흡입기 - 카트리지 시스템의 저항 및 흐름 분포의 측정:** 여러 개의 건조 분말 흡입기 설계를 시험하여 흐름 - 흡입기들의 중요한 특성 - 에 대한 그들의 저항을 측정하였다. 높은 저항을 나타내는 흡입기들은 저저항의 흡입기와 동일한 흐름 속도를 산출하기 위해서는 큰 압력 강하를 필요로 한다. 요약하자면, 각 흡입기 및 카트리지 시스템의 저항을 측정하기 위해, 그 흡입기에 각종 흐름 속도를 적용시키고, 그 흡입기 전체에 걸쳐 생성된 압력을 측정한다. 이들 측정은 흡입기의 마우스피스에 부착되어 압력 강하를 제공하는 진공 펌프, 및 흐름을 변화시켜 최종으로 생성된 압력을 기록하는 흐름 제어기 및 압력계를 활용함에 의해 달성될 수 있다. 베르누이 원리에 따르면, 흐름 속도에 대한 압력 강하의 제곱근이 플롯되면, 흡입기의 저항은 곡선의 직선부의 기울기(slope)이다. 이들 실험에서, 여기서 기술된 건조 분말 흡입기 및 카트리지를 포함한 흡입 시스템의 저항은 저항 측정 장치를 이용하여 트여 구성에서 측정하였다. 투여 구성은 흡입기의 공기로를 통하는, 그리고 흡입기 내의 카트리지를 통하는 공기 경로를 형성한다.

[0161] 상이한 흡입기 설계는 그들의 공기 경로의 기하 구조에서의 약간의 변화로 인해 상이한 저항값을 나타내므로,

특정 설계와 함께 이용할 압력 설정에 대한 이상적인 기간을 결정하기 위한 여러 차례의 실험을 행하였다. 압력의 제곱근과 흐름 속도 간의 선형성의 베르누이의 원리에 기초하여, 동일한 흡입기 설계의 다른 일군(batch)과 함께 적절한 설정을 사용할 수 있도록 복수 회 시험 후에 사용된 3 개의 흡입기에 대한 선형성 평가를 위한 기간을 미리 정하였다. 도 15i에 도시된 흡입 시스템에서 흡입기에 대한 예시적인 그래프를 도 80에서 볼 수 있다. 도 80에 도시된 그래프는, 도 15i에 도시된 흡입 시스템의 저항을 약 10 내지 25 L/mim 범위에 속하는 흐름 속도에서 베르누이 원리에 대해 양호한 상관관계로 측정될 수 있음을 나타낸다. 그래프는 또한, 예시적인 흡입 시스템의 저항은 0.093√kPa/LPM인 것으로 측정된 것을 보여준다. 도 80은 흐름과 압력의 상관을 보여준다. 그러므로, 압력의 제곱근 대 흐름 그래프에서의 직선 기울기가 감소할 때, 즉, 흡입 시스템이 저 저항을 나타내면, 주어진 압력 변화에 대한 흐름 변화가 더 크다. 따라서, 고 저항 흡입 시스템에서는 호흡 동작형 시스템을 이용하여 환자에 의해 제공되는 주어진 압력 변화에 대한 흐름 속도에서 변화가 적게 나타날 수 있다.

[0162] 표 1에서의 데이터는 도 50 (DPI 1),및 도 15c 내지 도 15k (DPI 1)에서 설명된 흡입기를 사용한 실험 집합의 결과들을 보여준다. 건조 분말 흡입기 1 (DPI 1)의 경우, 도 35 내지 도 38의 설계에 도시된 카트리지(150)를 사용하였으며, 도 39a 내지 도 39i의 설계에 도시된 카트리지(170)를 (DPI 2)와 함께 사용하였다. 따라서, DPI 1에서는 카트리지 1을 사용하였으며, DPI 2에서는 카트리지 2를 사용하였다.

표 1

[0163]

시험된 장치	총 장치 저항	카트리지 저항	카트리지를 통한 총 흐름의 %
MEDTone®	0.1099	0.368	15.28
DPI 1	0.0874	0.296	29.50
DPI 2	0.0894	0.234	35.56

[0164] 표 1에서는, 함께 시험된 흡입 시스템의 저항이 DPI 1 및 DPI 2 각각에 대해, 0.0874 및 0.0894√kPa/LPM인 것을 나타낸다. 데이터는 흐름에 대한 흡입 시스템의 저항이 카트리지 내에서의 공기로의 기하 구조에 의해 일부 결정되는 것을 보여준다.

[0165] **예 2**

[0166] **인슐린 제제를 포함하는 흡입기 시스템을 이용한 입자 크기 분포의 측정:** 어댑터(adaptor)(MannKind Corp.)를 갖는 레이저 회절 장치(Helos Laser diffraction System, Sympatec Inc.)를 이용한 입자 크기 분포의 측정을 함께 설명된 카트리지-흡입기 시스템(도 39a 내지 도 39i에 도시된 카트리지(170)를 갖는 도 15c 내지 도 15k의 흡입기)에 제공된 인슐린 및 다이케토피페라진 입자의 각종 밀리그램(mg) 양의 제제에 대해 행하였다. 유량계(TSI, Inc. Model 4043) 및 압축된 공기 소스로부터의 압력 또는 흐름을 조절하는 밸브에 적응되는, 튜빙(tubing)의 한 단부에 흡입기 장치를 부착한다. 일단 레이저 시스템이 활동하여 레이저 빔이 기둥(plume)을 측정할 준비가 되면, 기압 밸브(pneumatic valve)가 작동되어 흡입기로부터 분말이 배출되게 된다. 레이저 회절 시스템은 미리 정해진 측정 조건에 자동으로 기초하여 흡입기 장치로부터 빠져나가는 기둥을 측정한다. 레이저 회절 시스템은 흡입기 장치에 내장되어 컴퓨터 프로그램에 의해 제어되는 소프트웨어에 의해 작동된다. 측정은 상이한 양의 분말 및 상이한 분말 로트(lots)를 포함한 시로들(samples)에 대해 행하였다. 측정 조건들은 다음과 같다. 즉,

[0167] 레이저 측정 개시 트리거 조건: 특정 검출기 채널 상에서 ≥0.6% 레이저 세시가 검출될 때;

[0168] 레이저 측정 종료 트리거 조건: 특정 검출기 채널 상에서 ≥0.4% 레이저 세시가 검출될 때;

[0169] 진공 소스와 흡입기 챔버 간의 거리는 약 9.525 cm이다.

[0170] 카트리지 내에서의 상이한 양의 분말 또는 충전 질량을 이용하여 여러 차례의 시험을 행하였다. 카트리지는 단지 1회만 사용하였다. 흡입기로부터 분말이 배출되기 전후에 카트리지 중량을 측정하여 배출된 분말 중량을 측정하였다. 흡입기 장치에서의 측정은 각종 압력 강하 시에 측정하였으며, 이하의 표 2에 나타난 바와 같이 복수 회 반복하였다. 분말 기둥이 측정되면, 데이터를 분석하고 그래프로 도시하였다. 표 2는 실험들로부터 얻어진 데이터를 도시하며, 여기서, Ce는 카트리지가 비어 있음(분말이 배출됨)을 나타내고, Q3(50%)는 시료의 누적 분말 입자 크기 분포의 50번째 백분위수(percentile)의 기하 직경이며, q3(5.8 ㎛)는 5.8 ㎛ 기하 직경 보다 적은 입자 크기 분포의 백분율을 나타낸다.

표 2

[0171]

시험 번호	압력 강하 (kPa)	배출 시간 (s)	충전 질량 (mg)	시료 크기	% CE	Q3(50%)	q3(5.8㎛)
1	4	3	6.7	30	98.0	4.020	63.8
2	4	3	6.7	20	97.0	3.700	67.4
3	4	3	6.7	20	98.4	3.935	64.6
4	4	3	3.5	20	97.8	4.400	61.0
5	2	4	6.7	7	92.9	4.364	61.0
6	2	4	6.7	7	95.1	4.680	57.9
7	4	4	6.7	7	97.0	3.973	64.4
8	4	4	6.7	7	95.5	4.250	61.7
9	6	4	6.7	7	97.3	3.830	65.3
10	6	4	6.7	7	97.8	4.156	62.2

[0172] 표 2에서의 데이터는, 총 분말 충전 질량 중 92.9% 내지 98.4%가 흡입 시스템으로부터 방출된 것을 보여주었다. 추가로, 데이터는 충전 질량에 관계없이, 흡입 시스템으로부터 방출된 입자들 중 50%는 수차례 측정되고 압력 강하 시험을 행한 바, 4.7 ㎛ 미만의 기하 직경을 가진 것을 나타낸다. 또한, 방출된 입자들 중 60%와 70% 사이는 5.8 ㎛ 미만의 기하 구조를 가졌다.

[0173] 도 81은 분말 충전 질량의 10 mg을 사용한 다른 실험으로부터 얻어진 데이터를 도시한다. 그래프는, 측정된 입자들 중 78.35%를 가져온 인슐린 및 푸마릴 다이케토피페라진을 함유한 제제의 입자들을 포함한 시료의 입자 크기 분포가 ≤5.8 ㎛의 입자 크기를 가진 것을 보여준다. 레이저는 상기 측정 조건들로 0.484 초의 측정 기간 동안 37.67%의 광 집중을 검출하였다. 데이터는, 흡입 시스템이 인슐린-FDKP 제제를 적절하고 낮은 범위의 사용자 흡입 역량, 즉 압력 강하에 걸쳐 작은 크기로 효과적으로 분쇄하는 것을 보여준다. 이런 응집성(Carr's 지수 = 36%) 제제에 대한 이들 작은 기하학적 크기는 호흡가능한 것으로 여겨진다.

[0174] **예 3**

[0175] **흡입 시스템 성능의 척도로서 카트리지로부터의 배출량 측정**

[0176] 실험들은 도 39a 내지 도 38i에 도시된 카트리지(170)의 원형(prototypes)을 갖고 도 15c 내지 도 15k에 도시된 다수의 흡입기 원형(prototypes)을 이용하여 함께 설명된 흡입 시스템을 이용하여 행하였다. 다수의 카트리지를 각각의 흡입기와 함께 사용하였다. 각각의 카트리지는 충전하기 전에 전자 저울로 무게를 달았다. 카트리지는 미리 결정된 분말 질량으로 충전하여 다시 무게를 달았으며, 각각의 충전된 카트리지를 흡입기에 배치시켜 분말 제제, 즉 Technosphere® 인슐린 (인슐린-FDKP; 전형적으로 3-4 U 인슐린/mg 분말, 약 10-15% 인슐린 w/w) 분말군들을 배출하는 효율에 대해 시험하였다. 성능 일관성을 특성화하도록 복수의 압력 강하를 행하였다. 표 3은 흡입기당 35 카트리지 배출 측정을 이용한 이런 시험의 결과를 도시한다. 표 3에서의 데이터에서, 모든 시험은 임상 등급(단계) 인슐린-FDKP 분말의 동일군을 이용하여 수행하였다. 결과들은, 2 내지 5 kPa에 속하는 관련된 사용자 압력 강하가 카트리지로부터의 분말의 고 효율의 배출을 증명하였다는 것을 보여준다.

표 3

[0177]

시험 번호	압력 강하 (kPa)	배출 시간 (s)	충전 질량 (mg)	시료 크기	평균 %CE	%CESD
1	5.00	3.00	3.08	35	99.42	0.75
2	5.00	3.00	3.00	35	98.11	1.11
3	5.00	3.00	6.49	35	99.49	0.81
4	5.00	3.00	6.55	35	99.05	0.55
5	5.00	2.00	6.57	35	98.69	0.94
6	5.00	2.00	6.57	35	99.33	1.03
7	4.00	3.00	6.47	35	98.15	1.15
8	4.00	3.00	6.50	35	99.37	0.46
9	4.00	3.00	3.28	35	98.63	0.93
10	4.00	3.00	3.18	35	98.63	1.48
11	4.00	2.00	6.61	35	92.30	3.75

12	4.00	2.00	6.58	35	98.42	1.71
13	3.00	3.00	6.55	35	92.91	5.04
14	3.00	3.00	6.56	35	98.88	0.63
15	3.00	2.00	6.56	35	96.47	3.19
16	3.00	2.00	6.59	35	99.49	0.54
17	3.00	1.00	6.93	35	98.06	2.37
18	3.00	1.00	6.95	35	98.74	0.67
19	3.00	1.00	3.12	35	97.00	1.06
20	3.00	1.00	3.15	35	96.98	0.99
21	3.00	1.00	6.53	35	97.24	1.65
22	3.00	1.00	6.49	35	98.48	2.27

[0178] **예 4**

[0179] **앤더슨식 다단계 충격 시험(Andersen Cascade Impaction)에 의한 예측 퇴적**물 측정:

[0180] 실험들은 앤더슨식 다단계 충격 장치를 이용하여 28.3 LPM의 흐름 속도를 이용한 모의 실험된 투여량 전달 동안 스테이지 플레이트 분말 퇴적물을 수집하는 것을 행하였다. 이런 흐름 속도는 약 6 kPa의 흡입 시스템(카트리지를 갖는 DPI)에 걸쳐 압력을 발생시켰다. 플레이트 스테이지 상의 퇴적물은 필터 및 전자 저울을 이용하여 중량 분석하였다. 흡입 시스템 성능에 대해 10 mg, 6.6 mg, 및 3.1 mg의 응집성 분말의 충전 질량을 평가하였다. 각각의 충격 시험은 5 개 카트리지를 갖고 행하였다. 스테이지 2-F 상에서 수집된 누적 분말 질량을 5.8 ㎛ 미만의 공기 역학 입자 크기에 따라 측정하였다. 카트리지 충전 함유량에 대한 수집된 분말 질량의 비가 측정되었고, 충전 중량에 대한 백분율 호흡성 분율(RF)로서 제공된다. 데이터는 표 4에 제시된다.

[0181] 데이터는, 다수의 분말군에서 50% 내지 70%에 속하는 호흡성 분율이 달성된 것을 보여준다. 이 범위는 흡입 시스템의 정규화된 성능 특성을 나타낸다.

[0182] 흡입기 시스템 성능 측정은 상이한 카트리지를 갖고 35회 반복하였다. 사용한 각각의 흡입기 카트리지 시스템에 대해 충전 질량(mg) 및 배출 시간(초)을 측정하였다. 추가로, 호흡성 분율, 즉 분말 중에서 폐 투여에 적합한 입자들의 백분율 또한 측정하였다. 결과들은 이하의 표 4에 제시된다. 표에서, % RF/충전은 분말 중에서 폐로 이동할 수 있는 크기(≤5.8 ㎛)를 갖는 입자들의 백분율과 동일하고; Ce는 카트리지 비움 또는 분말 배출을 나타내고; RF는 호흡성 분율을 나타낸다. 표 4에서, 시험 번호 1 내지 10은 인슐린-FDKP 분말의 임상 등급의 2차분(secondary batch)을 이용하여 행하였지만, 시험 번호 11 내지 17에서의 시험 분말은 표 3에서 행하고 제시된 시험과 동일한 분말을 사용하였다.

표 4

[0183]

번호	압력 강하 (kPa)	배출 시간 (s)	충전 질량 (mg)	시료	평균 %CE	%RF/충전	%RF/전달
1	6.4	8	9.7	5	98.9	56.6	58.3
2	6.4	8	9.9	5	88.8	53.7	60.4
3	6.4	8	8.2	5	97.5	54.9	56.9
4	6.4	8	6.7	5	98.4	56.8	58.1
5	6.4	8	10.0	5	89.2	60.4	67.8
6	6.4	8	9.6	5	99.3	53.5	53.9
7	6.4	8	9.6	5	98.2	57.3	58.4
8	6.4	8	9.6	5	99.0	56.9	57.5
9	6.4	8	9.6	5	95.4	59.3	62.1
10	6.4	8	6.6	5	99.4	61.7	62.1
11	6.4	8	6.6	5	99.6	59.0	59.2
12	6.4	8	6.6	5	96.5	62.6	64.8
13	6.4	8	6.6	5	98.7	59.8	60.6
14	6.4	8	3.1	5	99.5	66.3	66.6
15	6.4	8	3.1	5	99.7	70.7	70.9
16	6.4	8	3.1	5	97.6	65.9	67.5
17	6.4	8	3.1	5	98.2	71.6	73.0

[0184] 위의 데이터는, 건조 분말 흡입기 및 응집성 분말, 즉 TECHNOSPHERE® 인슐린(인슐린을 함유한 FDKP 입자들)을 포함하는 카트리지를 포함한 본 발명의 흡입 시스템은 분말 함유량 거의 전부를 효과적으로 배출시킬 수 있는데, 이는 가변 충전 질량 및 압력 강하 시에 카트리지의 총 분말 함유량 중 85%보다 많은 양, 거의 대부분의 경우에는 95%보다 많은 양이 일관성을 갖고 상당한 정도의 배출이 얻어지기 때문인 것을 보여준다. 앤더슨 식 다단계 충격 측정은 입자들 중 50%보다 많은 양이 호흡가능한 범위에 있으며, 입자들은 5.8 ㎛ 미만이고, 총 방출된 분말의 53.5% 내지 73%에 속하는 것을 나타내었다.

[0185] **예 5**

[0186] **TECHNOSPHERE® 인슐린(TI) 주름**

[0187] 주름은 등가 구체(sphere)에서의 실제 비표면적에 대한 입자의 실제 비표면적의 비이다. 구체의 비표면적은

$$SSA_{sphere} = \frac{\pi d_{eff}^2}{\rho \frac{\pi}{6} d_{eff}^3} = \frac{6}{\rho d_{eff}}$$

[0188] [식 3]

[0189] 이며, 여기서, d_{eff} = 1.2 ㎛는 Sympatec/RODOS 레이저 회절 측정으로부터의 TI 입자들의 표면-가중화된(surface-weighted) 직경이다.

[0190] TI 입자 기질(matrix)과 동일한 밀도(1.4 g/㎤)를 갖는 평균 구체는, 그러므로,

$$SSA_{sphere} = \frac{6}{\rho d_{eff}} = \frac{6}{\left(1.4 \frac{g}{cm^3}\right)\left(1.2 \times 10^{-6} m\right)\left(\frac{m^3}{10^6 cm^3}\right)} = 3.6 m^2/g$$

[0191]

[0192] 의 SSA를 가질 것이다.

[0193] 따라서, 약 40 ㎡/g의 비표면적(SSA)을 갖는 TI 입자들의 경우,

$$Rugosity = \frac{(SSA)_{TI}}{(SSA)_{sphere}} = \frac{40 m^2/g}{3.6 m^2/g} \approx 11$$

[0194]

[0195] 이다.

[0196] 50 또는 60 ㎡/g의 비표면적을 갖는 동일한 크기의 입자들의 경우, 주름은 대략 14 및 16 각각이 될 것이다.

[0197] **예 6**

[0198] **체적 평균 기하 직경(VMGD) 특성화에 의해 방출된 제제에 대한 기하 입자 크**기 분석

[0199] 건조 분말 흡입기로부터 방출된 건조 분말 약제의 레이저 회절은 분말에 대해 행해지는 분쇄 레벨을 특성화하도록 채용된 일반적인 방법론이다. 이 방법론은 산업 표준 충격 방법론에서 발생하는 것으로서, 공기역학 크기보다는 오히려 기하 크기의척도를 나타낸다. 전형적으로, 방출된 분말의 기하 크기는 평균 입자 크기에 의해 특성화되는 체적 분포, VMGD를 포함한다. 중요하게는, 방출된 입자들의 기하 크기는 충격 방법에 의해 제공되는 공기역학 크기에 비해, 강화된 해상도로 분별된다. 크기가 작을수록 바람직하며, 개별 입자들이 호흡 기관에 투여될 가능성이 더 높아진다. 따라서, 흡입기 분쇄 및 최종적인 성능의 차이를 회절로 분석하기가 더 용이할 수 있다. 이들 실험에서, 예 3에서 특정된 흡입기 및 허가받은(predicate) 흡입기를 분말 제제를 분쇄하기 위한 흡입 시스템의 효율성을 측정하기 위해 실제 환자의 흡기 역량과 유사한 압력에서 레이저 회절로 시험하였다. 구체적으로는, 제제들은 활성 인슐린이 성분에 포함되거나 포함되지 않은 응집성 다이케토피페라진 분말을 포함하였다. 이들 분말 제제는 특징적인 표면적, 이성체 비 및 Carr's 지수를 가졌다. 표 5에서 보고된 것은, VMGD 및 시험 동안 용기 비움의 효율이다. FDKP 분말은 50의 적절한 Carr's 지수를 가지며, TI 분말은 40의 적절한 지수를 갖는다.

표 5

[0200]

흡입기 시스템	분말	% 트랜스	SSA	압력 강하 (kPa)	시료 크기	%CE	VMGD(마이크로미터)
DPI 2	FDKP	56	55	4	15	92.5	6.800
MEDTone®	FDKP	56	55	4	30	89.5	21.200
DPI 2	FDKP+active	56	45	4	30	98.0	4.020
DPI 2	FDKP+active	56	45	4	20	97.0	3.700
DPI 2	FDKP+active	56	45	4	20	98.4	3.935
DPI 2	FDKP+active	56	45	4	20	97.8	4.400
MEDTone®	FDKP+active	56	45	4	10	86.1	9.280
MEDTone®	FDKP+active	56	45	4	10	92.3	10.676
DPI 2	FDKP+active	56	45	2	7	92.9	4.364
DPI 2	FDKP+active	56	45	2	7	95.1	4.680
DPI 2	FDKP+active	56	45	4	7	97.0	3.973
DPI 2	FDKP+active	56	45	4	7	95.5	4.250
DPI 2	FDKP+active	56	56	4	10	99.6	6.254
DPI 2	FDKP+active	56	14	4	10	85.5	4.037
MEDTone®	FDKP+active	56	56	4	20	89.7	12.045
MEDTone®	FDKP+active	56	14	4	20	37.9	10.776
DPI 2	FDKP+active	54	50	4	10	97.1	4.417
DPI 2	FDKP+active	54	44	4	10	96.0	4.189
DPI 2	FDKP+active	56	35	4	10	92.0	3.235
DPI 2	FDKP+active	50	34	4	10	93.2	5.611
DPI 2	FDKP+active	66	33	4	10	79.0	4.678
DPI 2	FDKP+active	45	42	4	10	93.2	5.610
DPI 2	FDKP+active	56	9	4	10	78.9	5.860

[0201] 표 5의 데이터는, 여기서 설명된 흡입기 시스템에 비해 허가받은 흡입기 시스템에 대해 분말 분쇄가 개선된 것을 보여준다. 14 - 56 ㎡/g에 속하는 표면적을 갖는 다이케토피페라진 제제들은 85%를 초과하는 배출 효율성 및 7 마이크로미터 미만의 VMGD를 증명하였다. 마찬가지로, 45 - 66% 트랜스에 속하는 이성체 비를 갖는 제제들은 허가받은 장치에 대해 개선된 성능을 증명하였다. 마지막으로, 40 - 50의 Carr's 지수로 특성화된 제제들을 갖는 흡입기 시스템의 성능은 역시 허가받은 장치에 대해 개선된 것으로 제시되었다. 모든 경우에, VMGD 값들은 7 마이크로미터 이하였다.

[0202] 선행 기재는 예시적인 실시예를 도시한다. 당업자라면, 본원에 개시된 장치, 기술 및 방법들이 본 발명의 기재를 실시할 시에 적합하게 역할하는 대표적인 실시예들을 설명한다는 것을 이해해야 한다. 그러나, 당업자라면, 본 기재에 비추어 볼 때, 개시된 특정 실시예에서 다양한 변경이 가능하며, 본 발명의 사상 및 범주를 벗어남 없이 동일한 또는 유사 결과를 획득할 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0203] 본원에서 달리 표현되지 않는 한, 성분량, 분자 중량 및 반응 조건 등의 특성을 나타내며, 본 명세서 및 청구범위에 언급된 모든 수치들은 모든 사례들에서 "약(about)"이란 용어에 의해 수정되는 것으로 이해해야 한다. 따라서, 달리 표현되지 않는 한, 이하의 명세서 및 첨부된 청구범위에서 설명된 수치 파라미터들은 본 발명이 얻고자 하는 원하는 특성에 따라 달라질 수 있는 근사치들이다. 청구범위의 등가물 또는 원칙 적용을 제한하려는 의도는 아니지만, 극히 제한적으로는, 각각의 수치 파라미터는 적어도 보고된 유효 자릿수(significant digits)에 비추어, 그리고 보편적인 라운딩(rounding) 기법을 적용함으로써 해석되어야 한다. 본 발명의 광범위한 사상을 설명하는 수치 범위 및 파라미터들이 근사치임에도 불구하고, 특정 예들에서 기재된 수치 값들은 가능한 정확하게 보고되어 있다. 그러나, 임의 수치 값들은 그들 각자 시험 측정에서 존재하는 표준 편차로부터 필수적으로 생겨나는 일정한 오차들을 고유하게 포함한다.

[0204] 본 발명을 설명하는 것에 관련하여(특히, 첨부된 청구범위에 관련하여) 사용된 "하나의(a 및 an)"와 "상기(그)(the)", 및 유사한 지시 대상은, 본원에서 달리 표현되거나 문맥에 명백하게 모순되지 않는 한, 단수 및 복수 모두를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 본원에서의 수치 범위 인용은 단지 그 범위 내에 속하는 각각의 독립된 값을 개별적으로 언급하는 간단한 방법으로서 소용되도록 의도된다. 본원에서 달리 표현되지 않는 한, 각각의 개별 값은 마치 본원에서 개별적으로 인용된 것처럼, 본 명세서에 포함된다. 본원에 설명된 모든 방법

은 본원에서 달리 표현되거나 문맥에 명백하게 모순되지 않는 한, 임의 적합한 순서로 행해질 수 있다. 본원에서 제공된 임의 및 모든 예, 또는 예시적인 단어(예를 들어, "예컨대(such as)"의 사용은 단지 본 발명을 더 잘 설명하고자 한 것으로, 달리 주장하지 않는 한, 본 발명의 범주를 제한하려는 것은 아니다. 본 명세서에 기술된 단어를 본 발명의 실시에 필수적인 청구하지 않는 임의 요소로서 해석해서는 안 된다.

[0205] 청구범위에서 사용된 "또는(or)"의 사용은 대체품만을 언급하도록 명백하게 표현되지 않는 한 또는 그 대체품들이 서로 배제되지 않는 한, "및/또는(and/or)"을 의미하는 것으로 사용되지만, 기재는 단지 대안 및 "및/또는(and/or)"을 언급하는 정의를 지지한다.

[0206] 본원에 개시된 본 발명의 대체 요소들 또는 실시예들의 그룹화(grouping)는 제한적으로 해석되어서는 안 된다. 각각의 그룹 멤버는 본원에 존재하는 그룹의 다른 멤버들 또는 다른 요소들을 의미할 수 있으며, 본원에 존재하는 그룹의 다른 멤버들 또는 다른 요소들과의 임의 결합으로 또는 개별적으로 청구될 수 있다. 편의성 및/또는 특허성의 이유로 인해, 그룹의 하나 이상의 멤버들이 그룹에 포함될 수 있거나, 그룹으로부터 삭제될 수 있음이 예기된다. 임의 그러한 포함 또는 삭제가 일어나면, 본원 명세서에서는 변경된 그룹을 포함하여 첨부된 청구범위에서 사용된 모든 마커쉬 그룹(Markush groups)에 대한 서면 설명을 충족시키는 것으로 여겨진다.

[0207] 본원에서는, 본 발명을 수행하는 본 발명자들에게 공지된 최적의 방식을 포함하여, 본 발명의 바람직한 실시예들이 기술된다. 물론, 당업자들에게는 상기 설명을 이해함으로써 이들 바람직한 실시예들에 대한 변형예가 명백해질 것이다. 본 발명자는 당업자들이 그러한 변형예들을 필요에 따라 채용할 수 있기를 기대하며, 또한 본 발명자들은 본 발명이 본원에서 구체적으로 달리 기술되지 않는 한, 실시될 수 있도록 의도하였다. 따라서, 본 발명은 적용가능한 법에 의해 허용되는 첨부된 청구범위에서 인용된 대상의 모든 수정예 및 등가물을 포함한다. 게다가, 본 발명의 모든 가능한 변형예에서 상술한 요소들의 임의 결합들은 본원에서 달리 표현되지 않거나 또는 문맥에 명백하게 모순되지 않는 한, 본 발명에 포함된다.

[0208] 본원에 기재된 특정 실시예들은 "이루어지는(consisting of)" 또는 "본질적으로 이루어지는(consisting essentially of)" 단어를 이용하여 청구범위에서 더 한정될 수 있다. 출원 시에 또는 보정에 따라 부가되어 청구범위에서 사용된 경우, 이행어(transition term)인 "이루어지는"는 청구범위에서 특정되지 않은 임의 요소, 단계 또는 성분은 제외한다. 이행어인 "본질적으로 이루어지는"는 청구범위의 범주를 특정된 재료 또는 단계들, 및 기본 및 새로운 특징(들)에 실질적으로 영향을 주지 않는 것들로 제한한다. 그와 같이 청구된 본 발명의 실시예들은 본원에 고유하거나 명백하게 기술되고 실시가능하다.

[0209] 또한, 본 명세서 전체를 통해 특허 및 출판된 공보들을 다수 참조하였다. 상기 인용 문헌들 각각 및 출판된 공보들은 그들 전체 내용이 인용에 의해 본원에 개별적으로 원용된다.

[0210] 또한, 본원에 개시된 본 발명의 실시예들은 본 발명의 원리를 예시하는 것임에 주목해야 한다. 채용될 수 있는 다른 변형예들은 본 발명의 범주 내에 속한다. 그래서, 제한적인 것은 아니지만 일례로, 본원의 교시에 따라 본 발명의 다른 구성들을 활용할 수 있다. 따라서, 본 발명은 앞서 제시되고 기술된 것으로만 정확하게 제한되는 것은 아니다.

부호의 설명

[0211] 100: 건조 분말 흡입기

115: 카트리지 홀더

120: 하우징

126: 카트리지 보스

130:마우스피스

140: 공기로

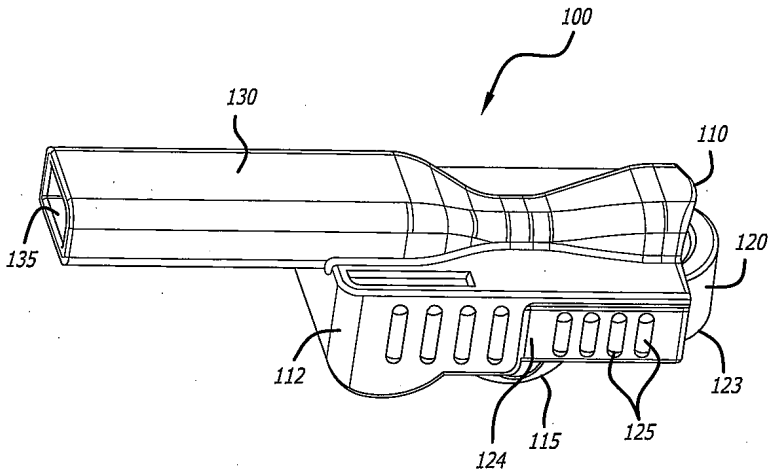
150:카트리지

151: 카트리지 용기

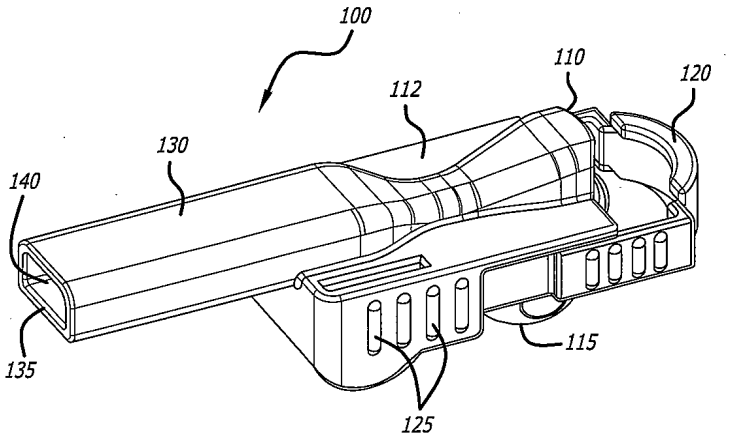
156: 카트리지 상부

도면

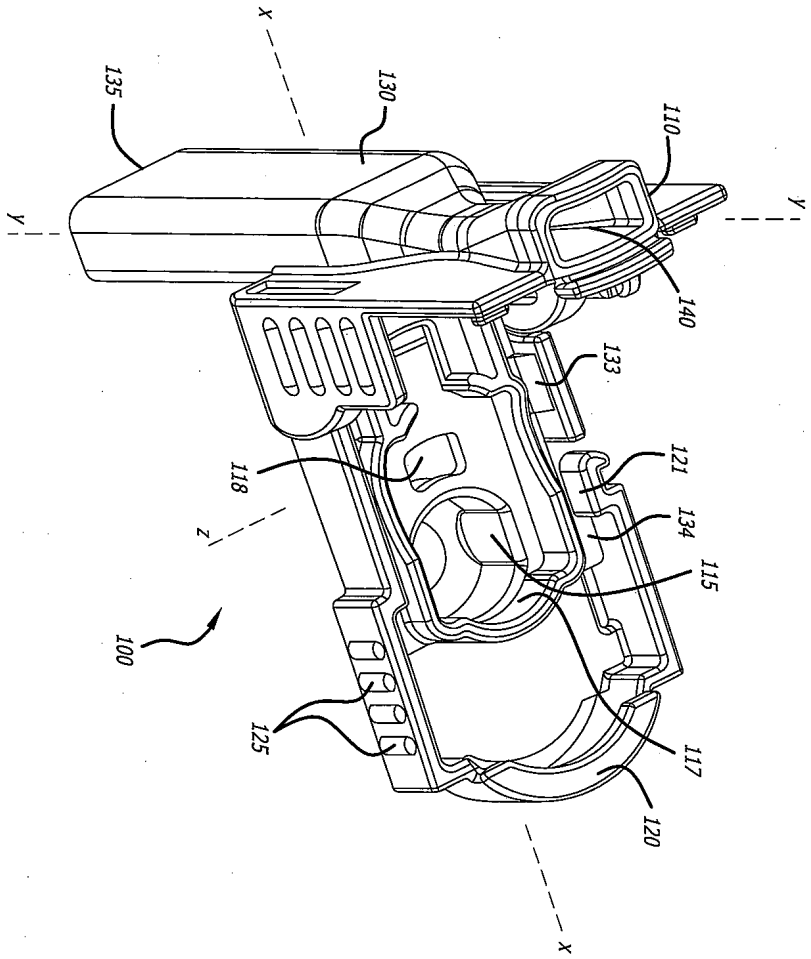
도면1


100
130
110
120
135
112
123
124
115
125

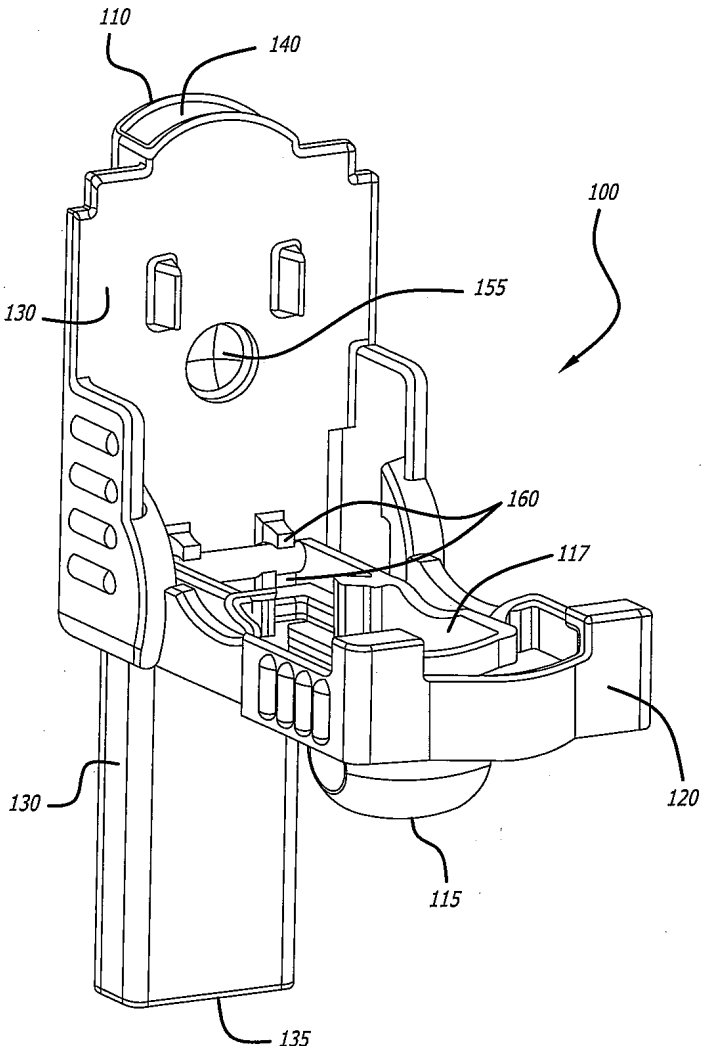
도면2


100
110
120
112
130
140
115
135
125

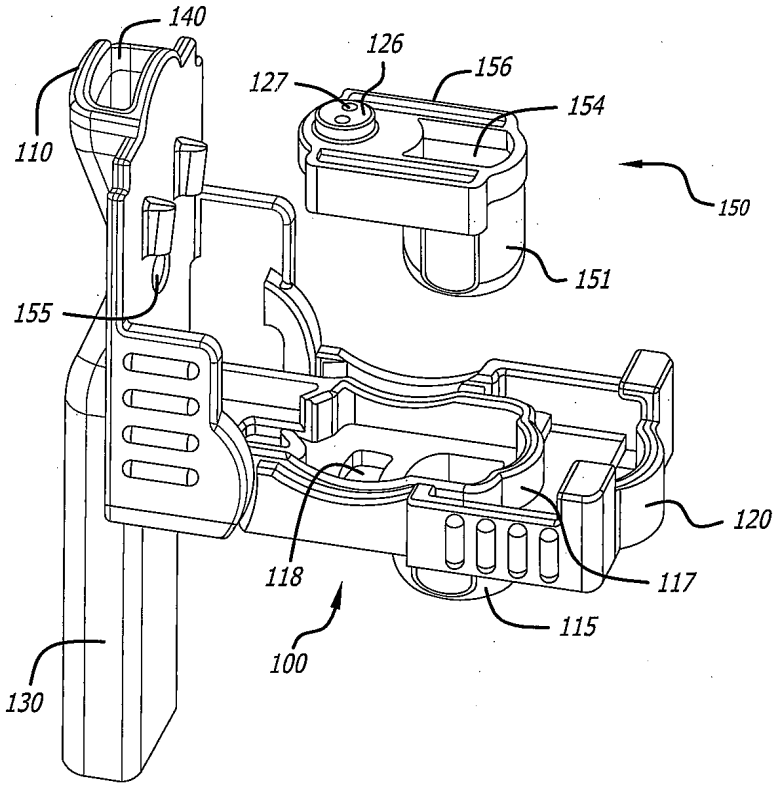
도면3



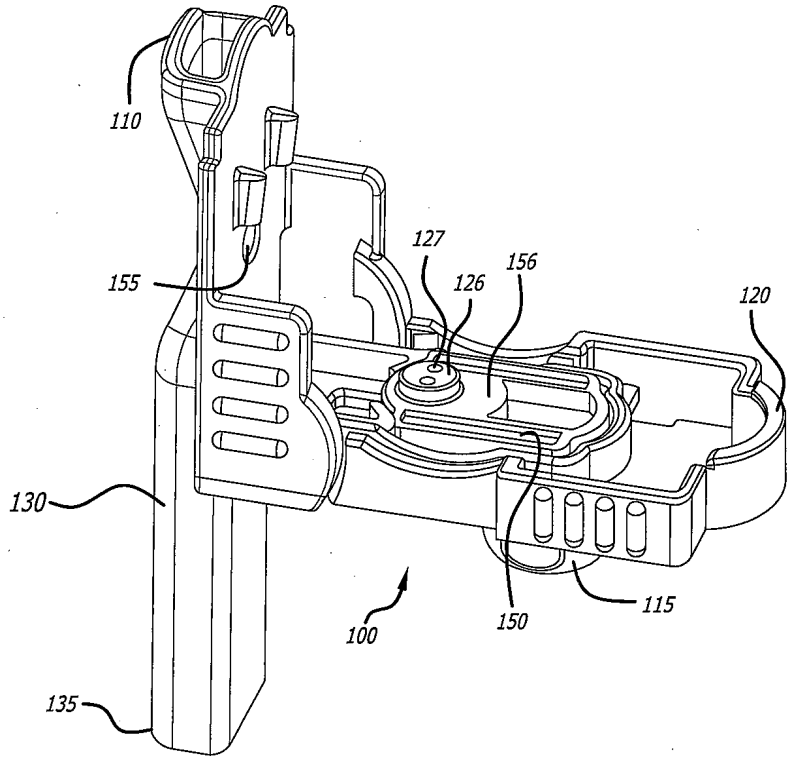
도면4a



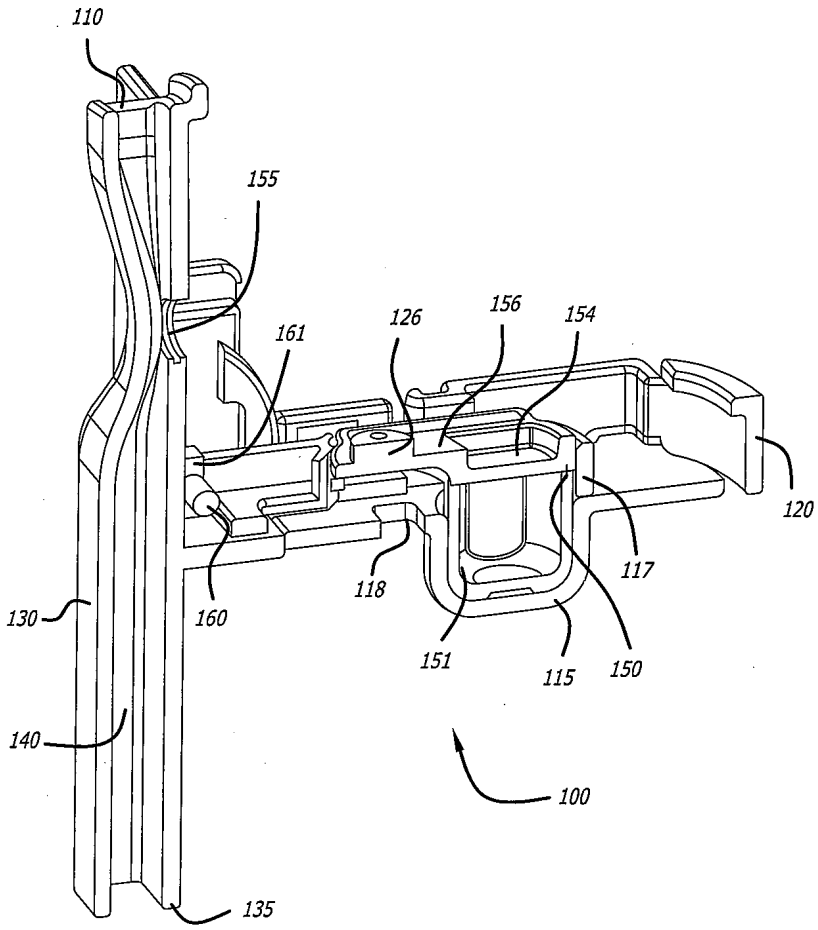
도면4b


140
126
127
156
154
110
150
151
155
120
118
117
115
100
130

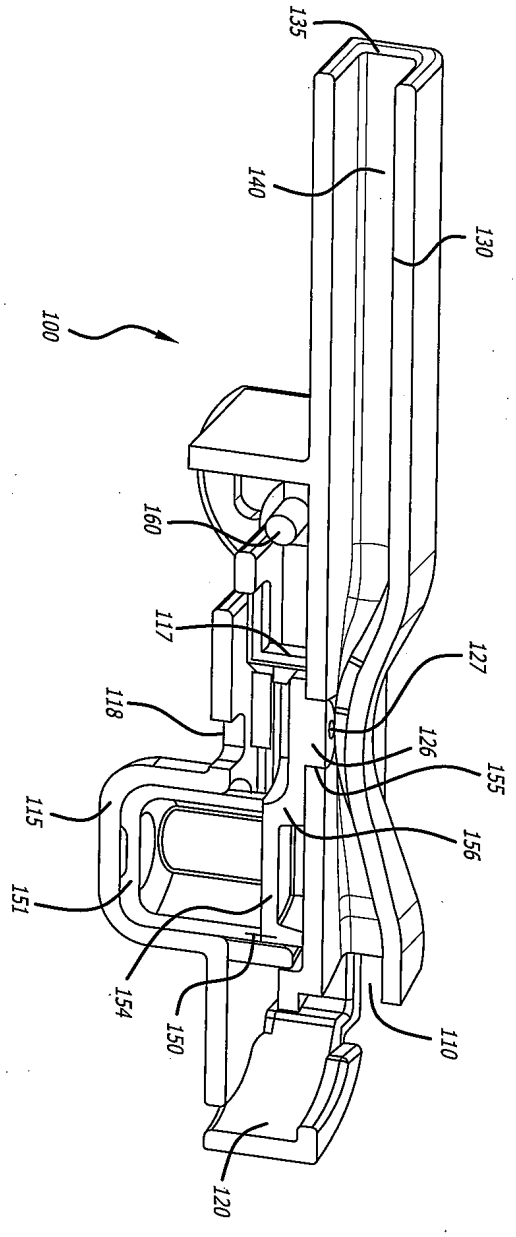
도면4c


110
127
155
156
126
120
130
115
150
100
135

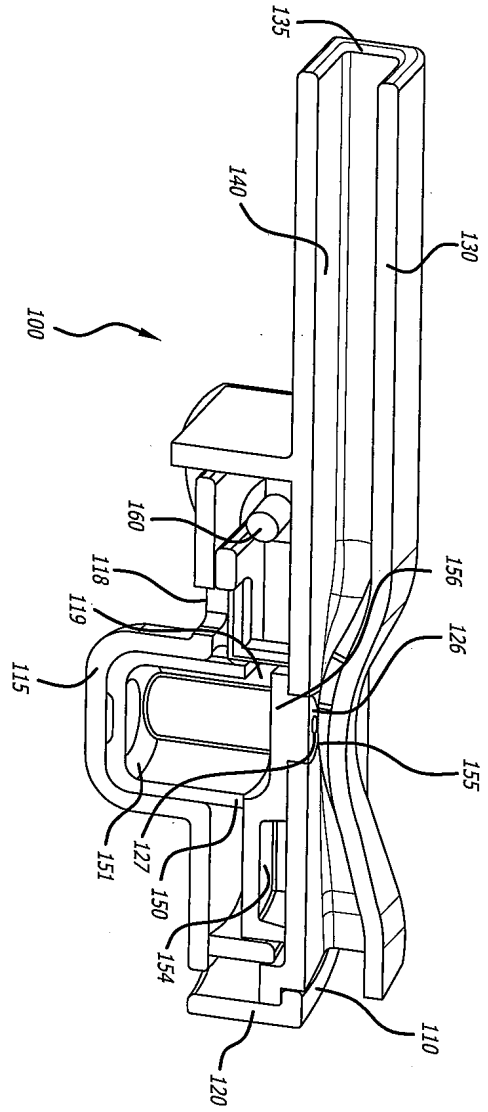
도면5


110
155
161
126
156
154
120
117
118
160
130
151
115
150
140
100
135

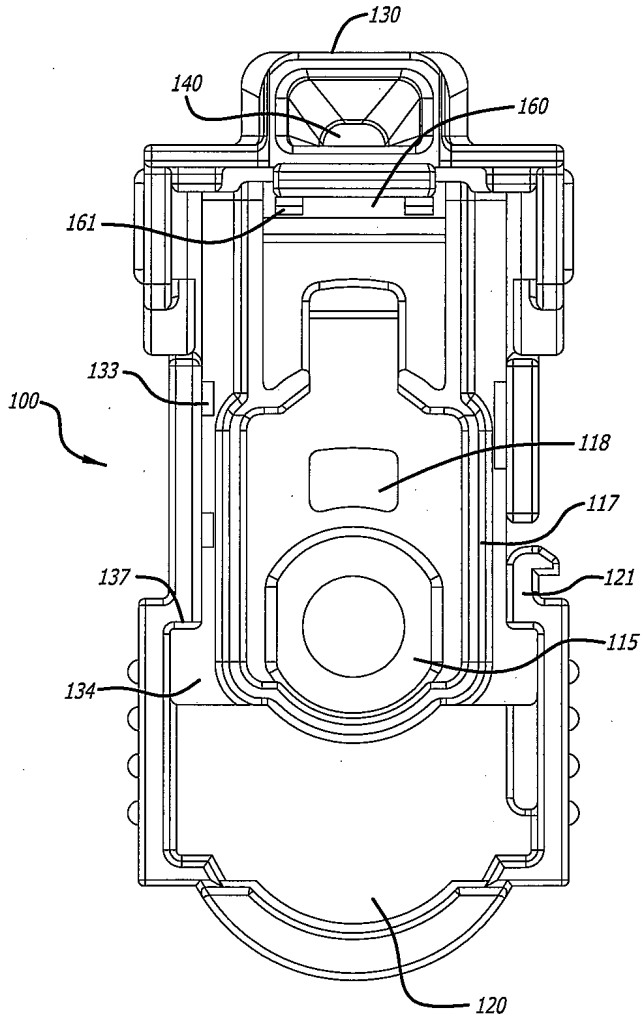
도면6


135
140
130
100
160
117
127
118
126
155
115
156
151
154
150
110
120

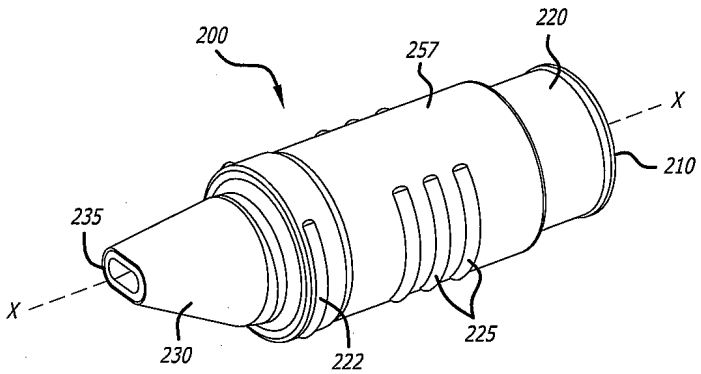
도면7


135
140
130
100
160
118
119
156
126
115
155
151
127
150
154
110
120

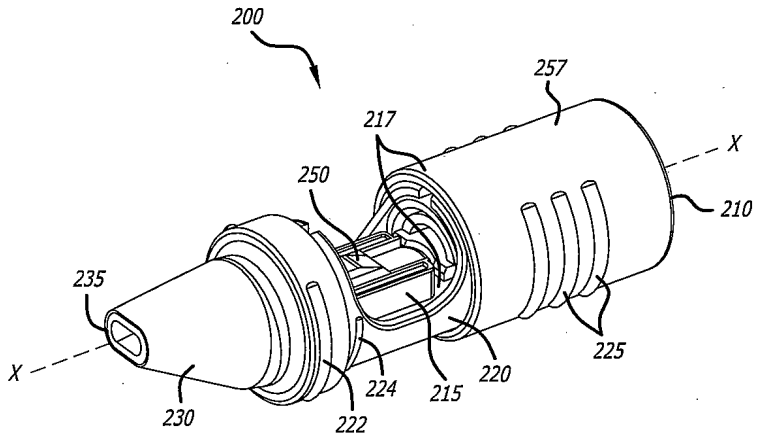
도면8


130
140
160
161
133
100
118
117
137
121
115
134
120

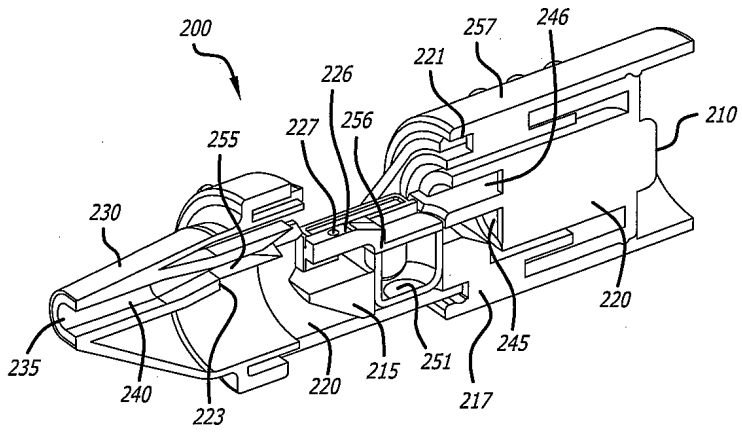
도면9


200
257
220
X
210
235
X
230
222
225

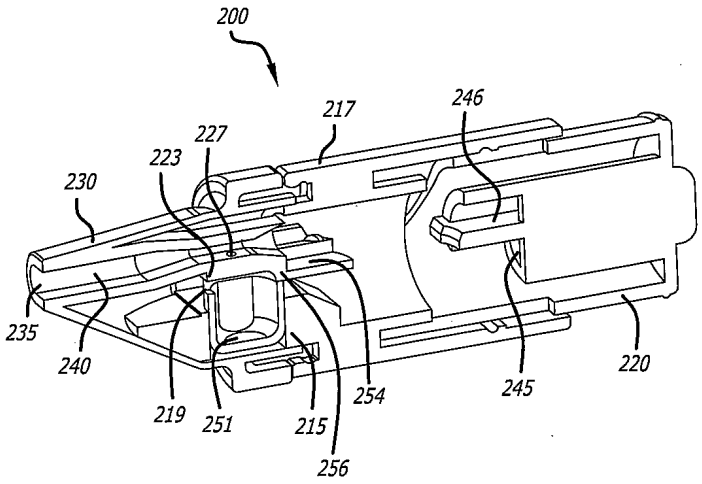
도면10



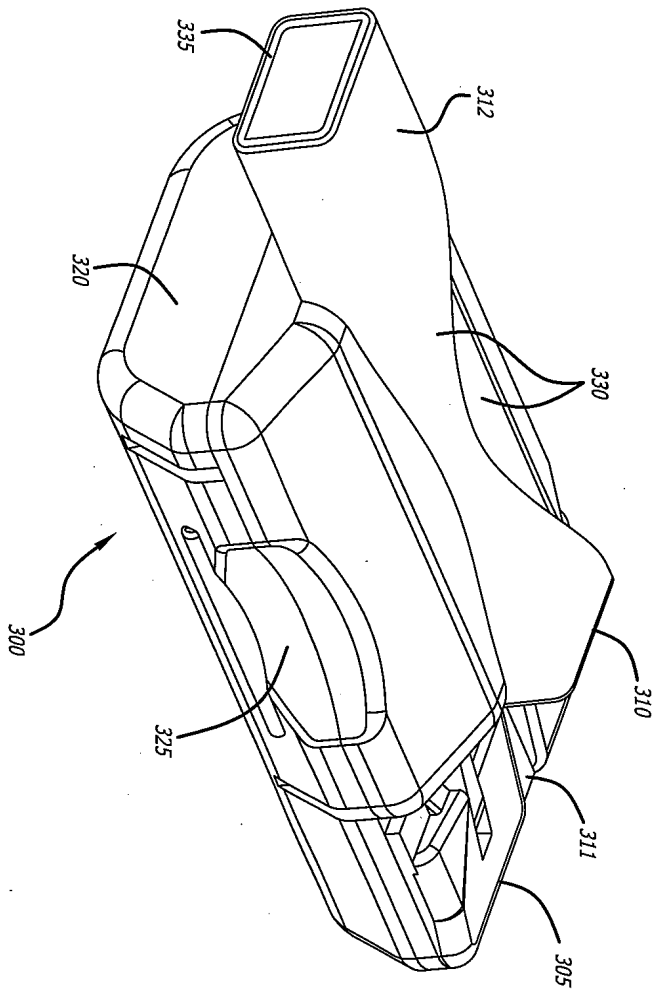
도면11a



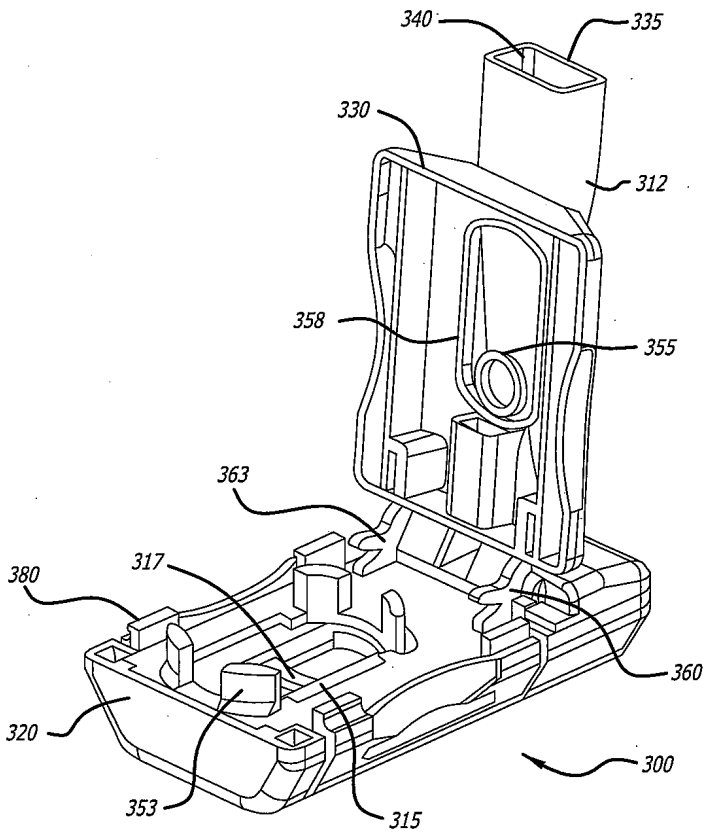
도면11b



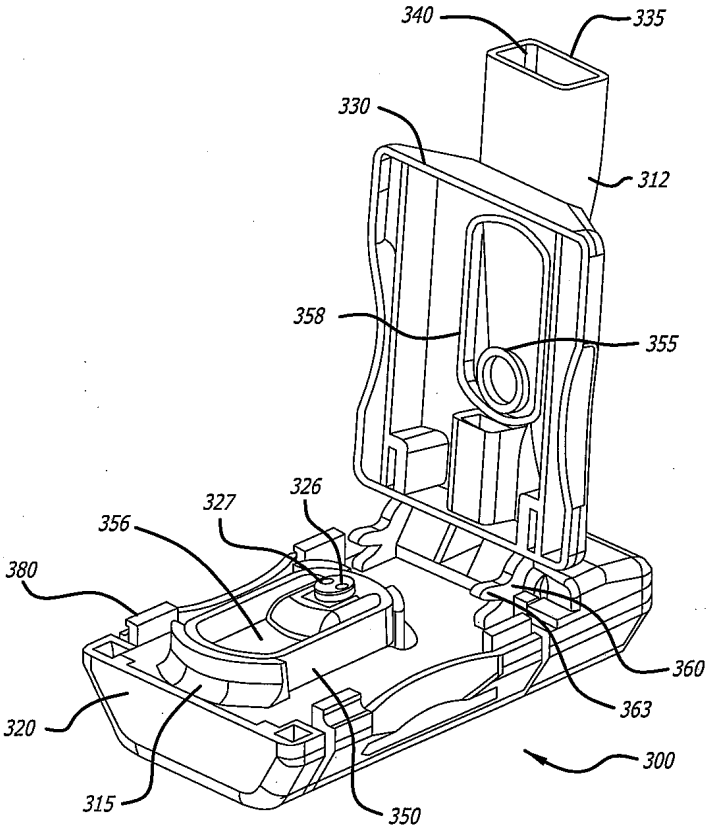
도면12



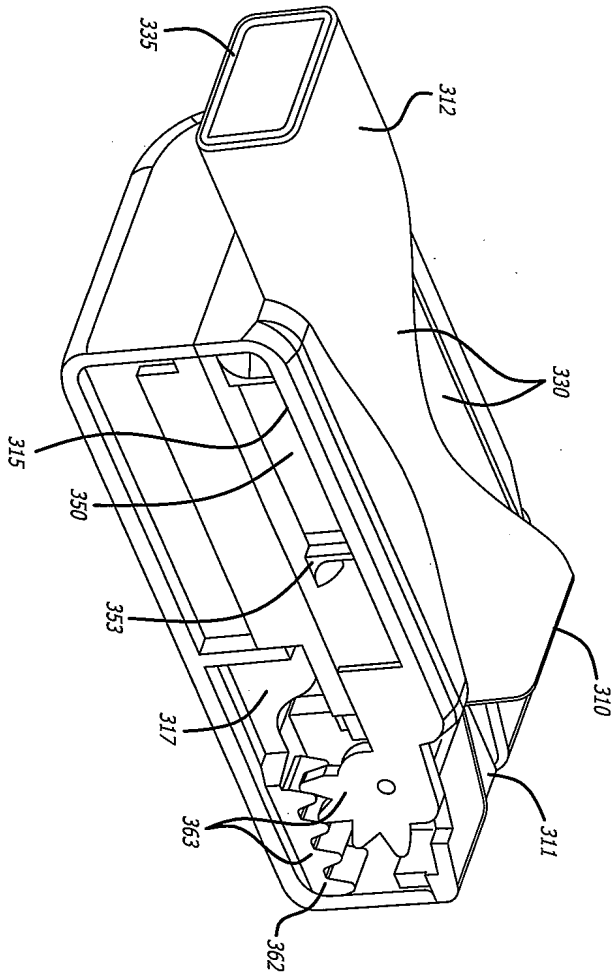
도면13



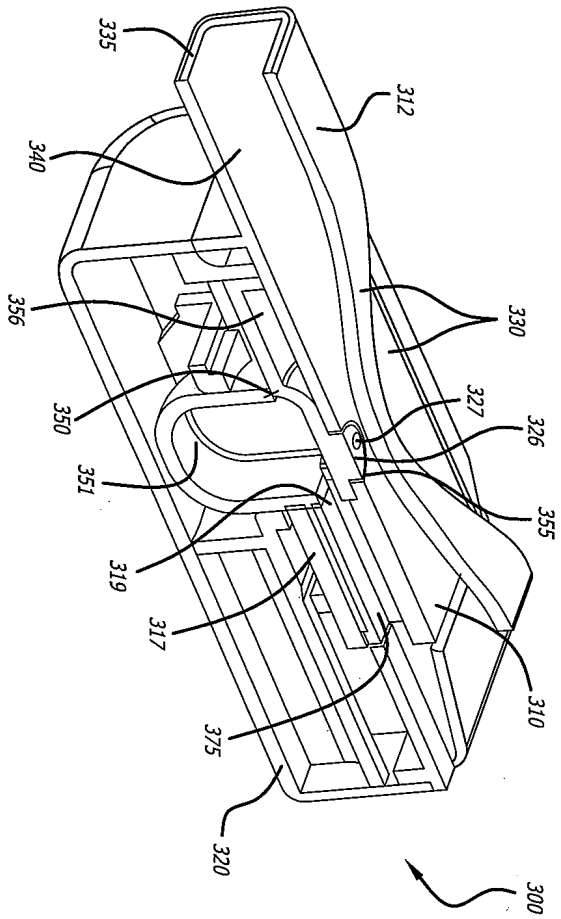
도면14



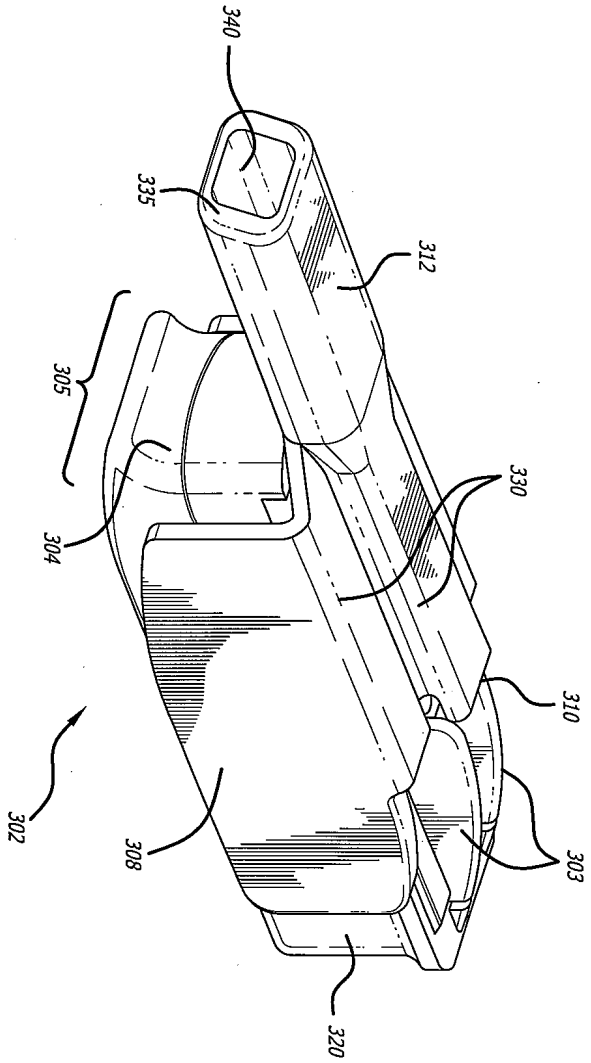
도면15a



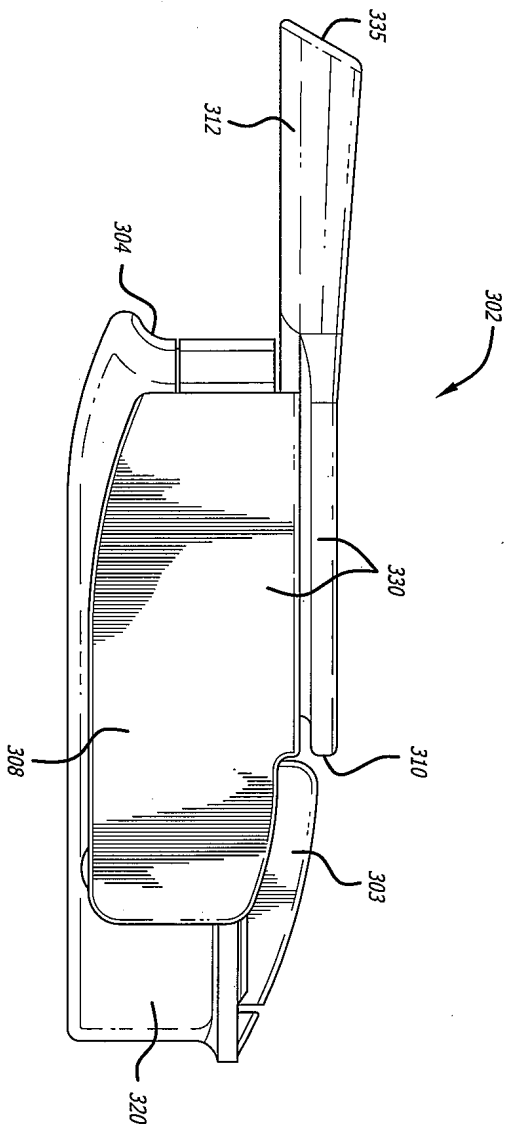
도면15b



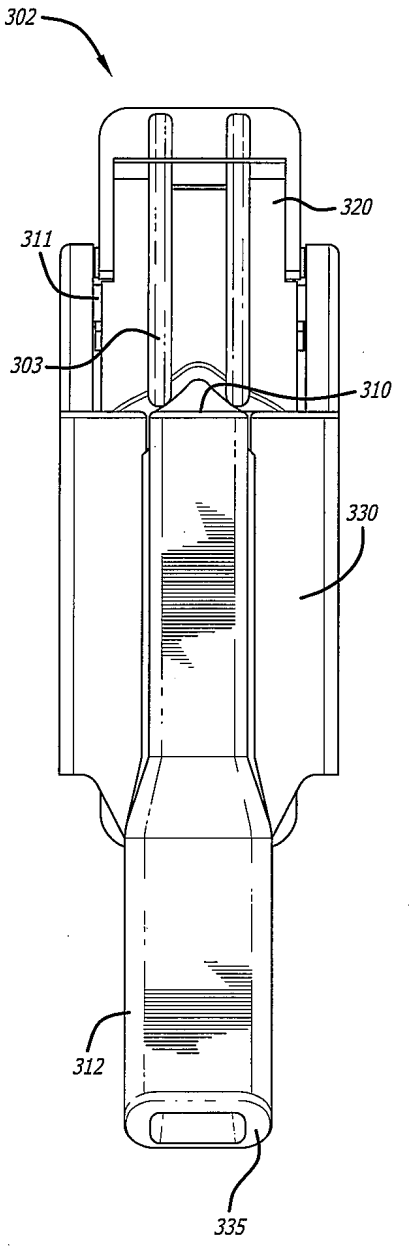
도면15c



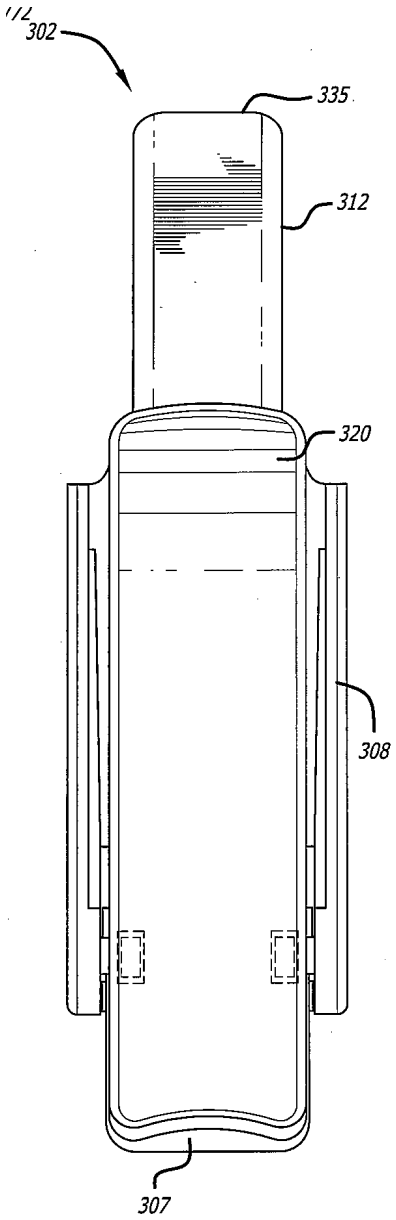
도면15d



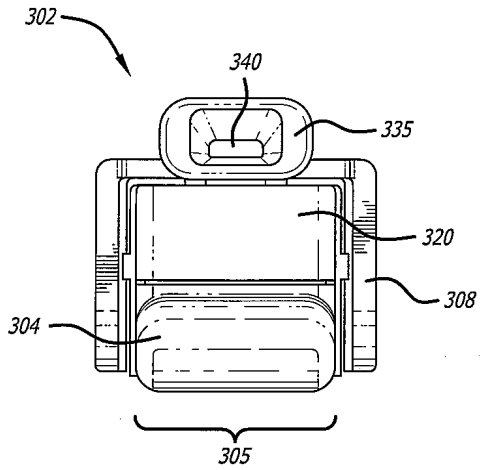
도면15e



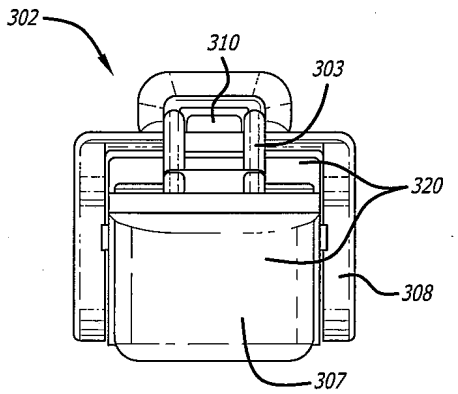
도면15f



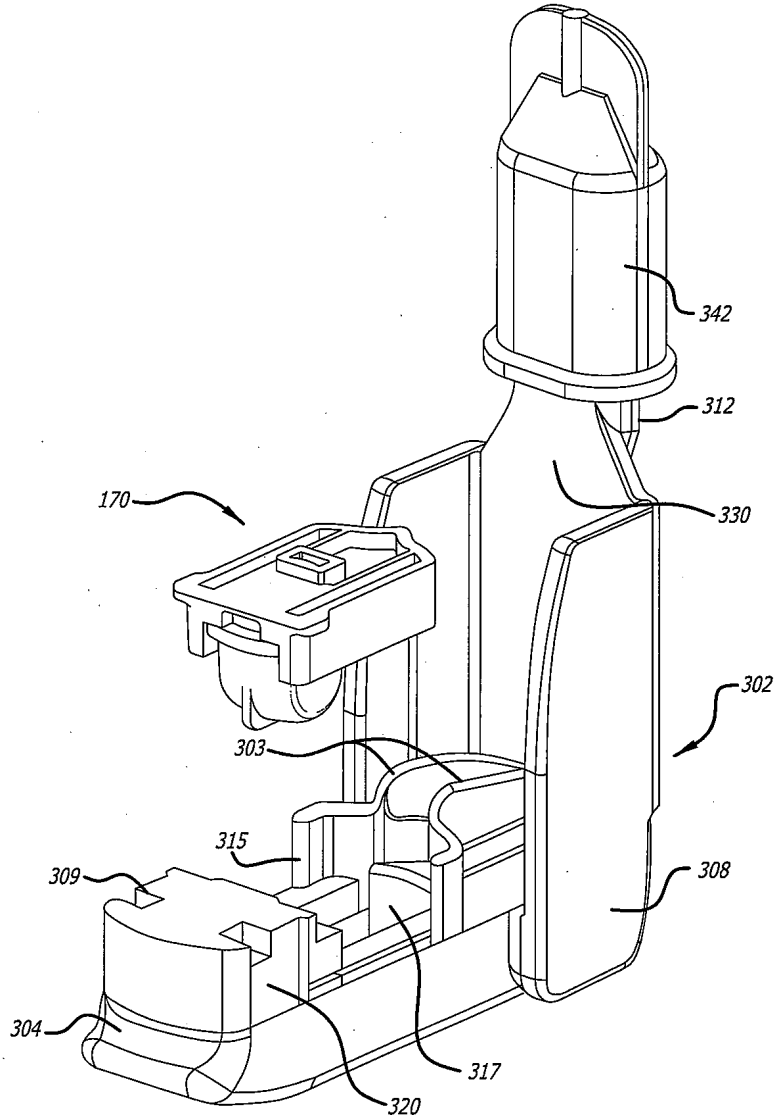
도면15g



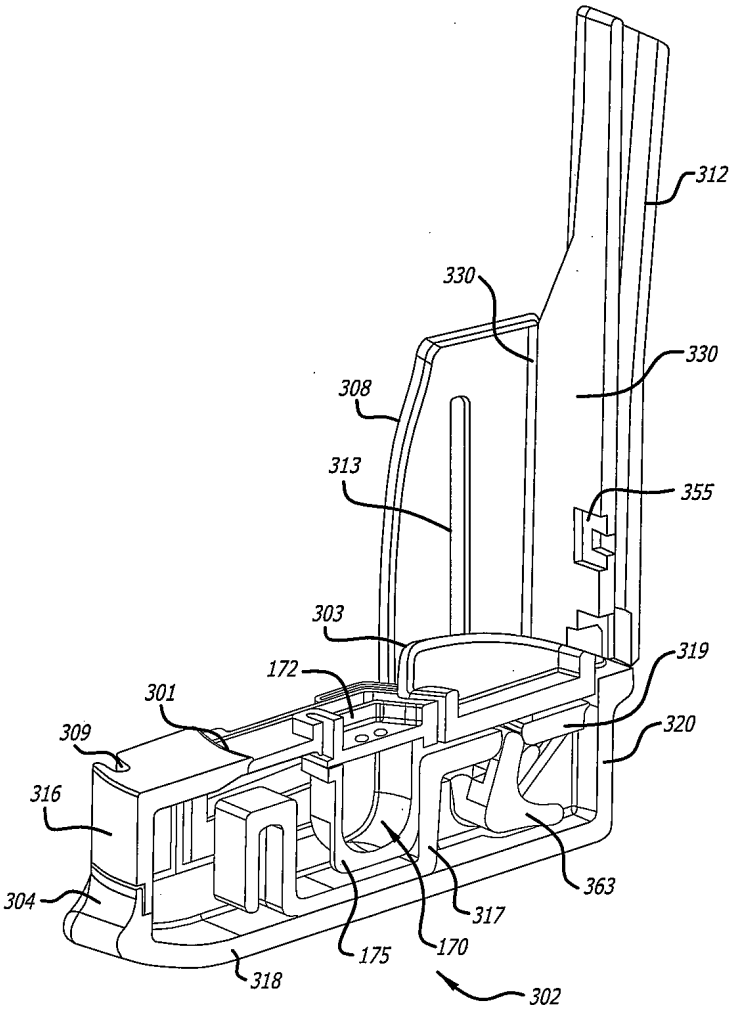
도면15h


302
310
303
320
308
307

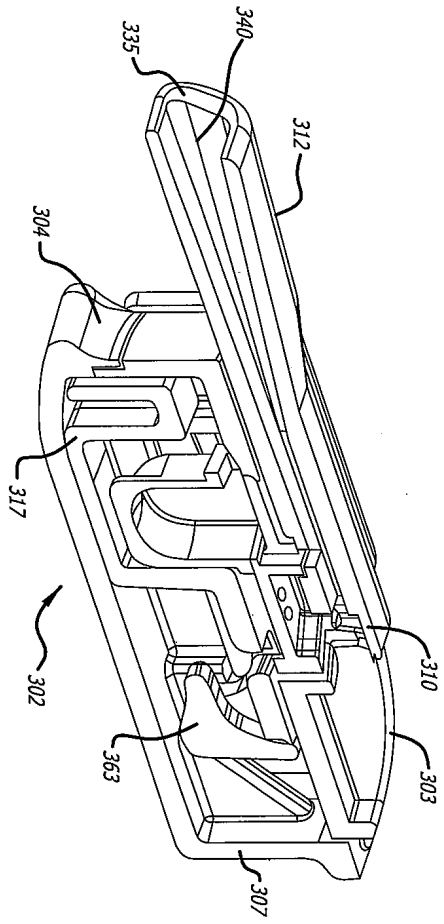
도면15i


342
312
330
170
302
303
315
309
308
304
317
320

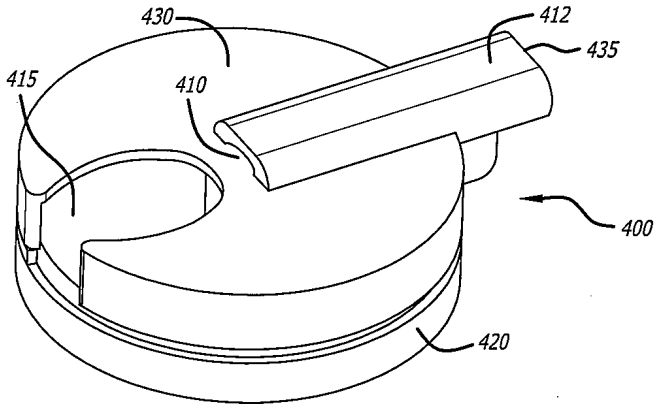
도면15j


312
330
330
308
313
355
303
319
172
301
320
309
316
363
304
317
175
170
318
302

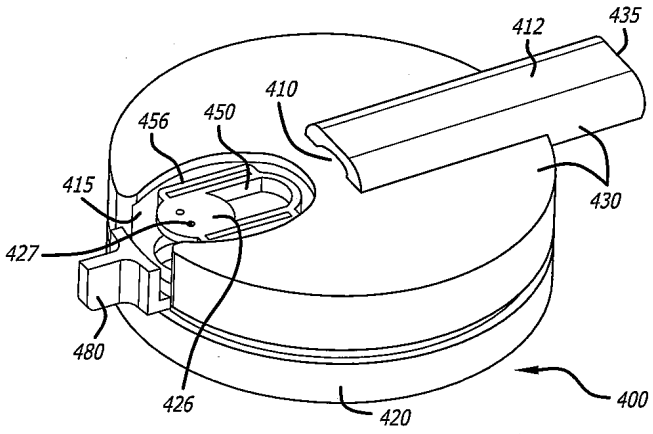
도면15k


335
340
312
304
317
302
310
303
363
307

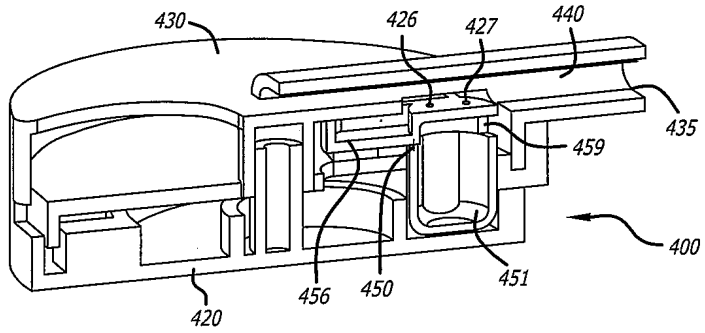
도면16


430
412
435
415
410
400
420

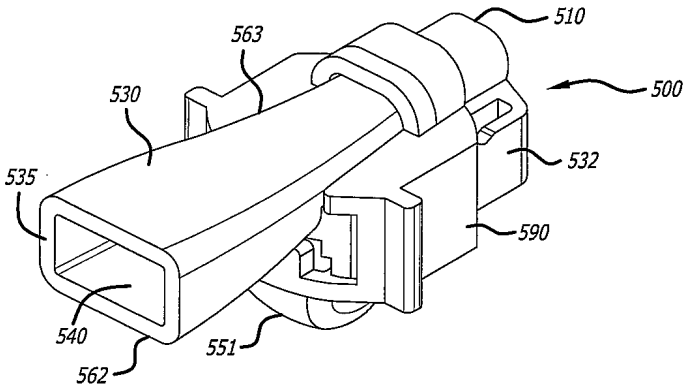
도면17



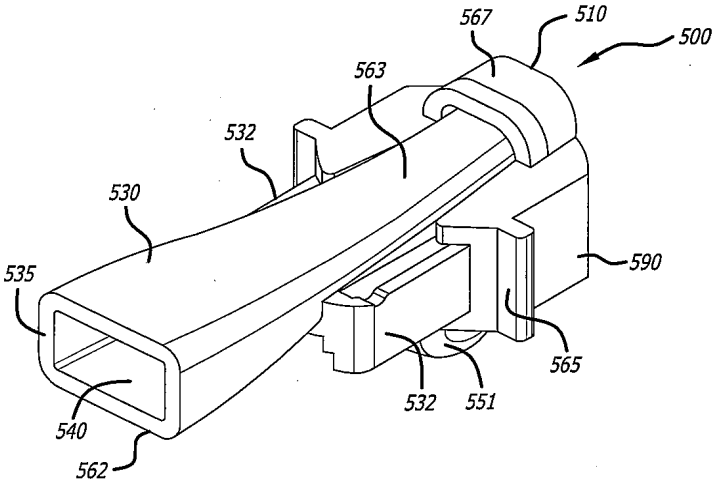
도면18



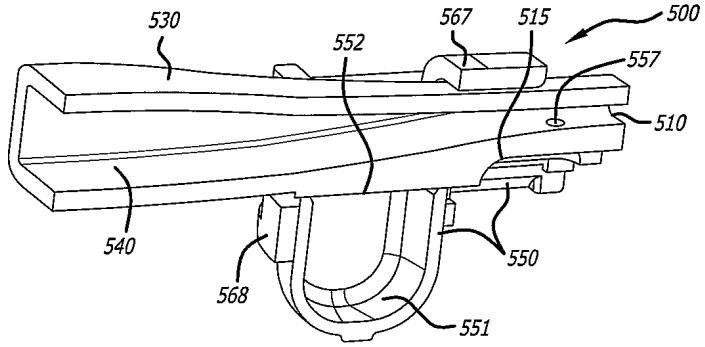
도면19



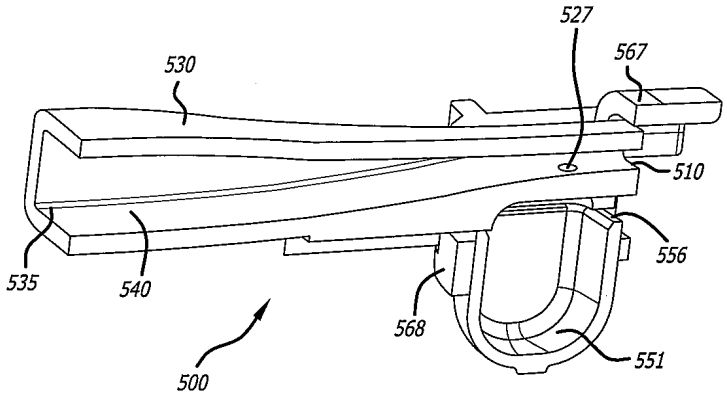
도면20



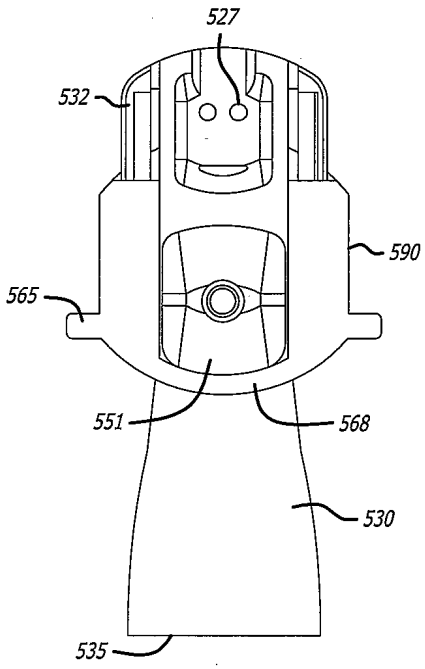
도면21



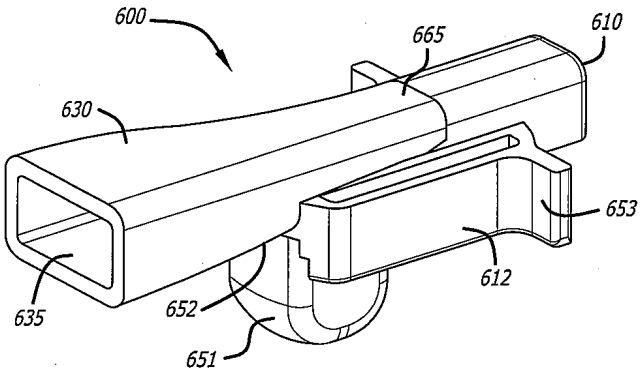
도면22



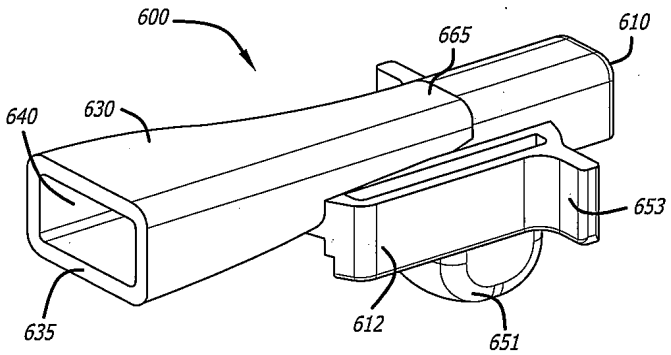
도면23



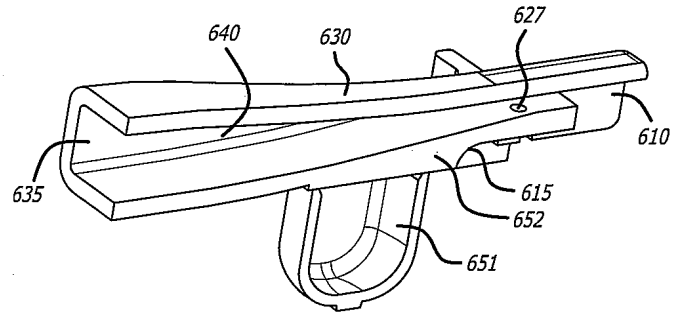
도면24



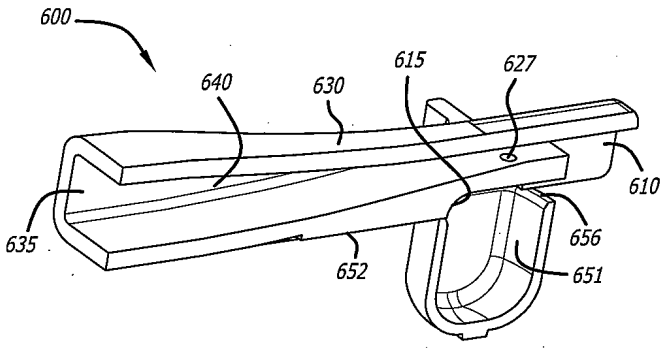
도면25



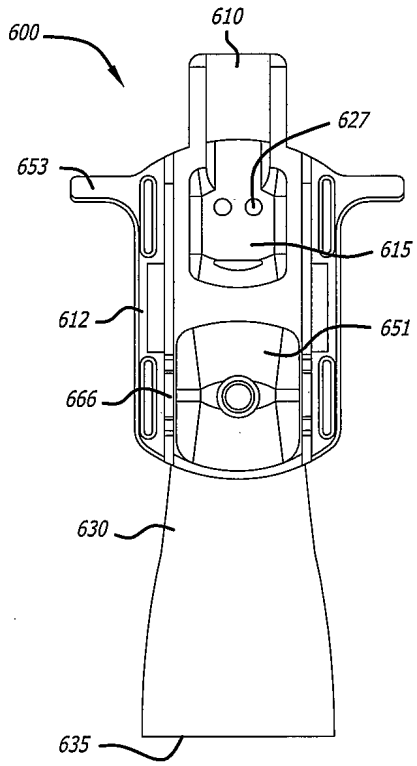
도면26



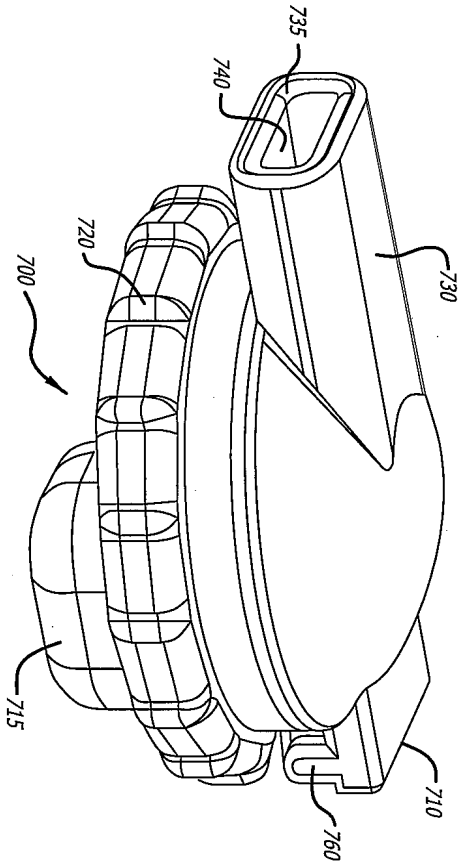
도면27



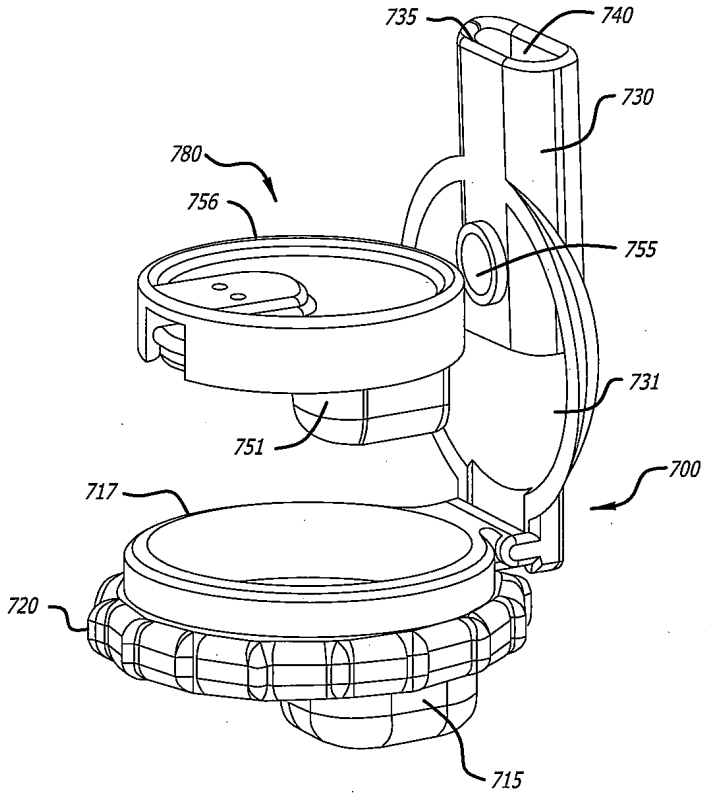
도면28



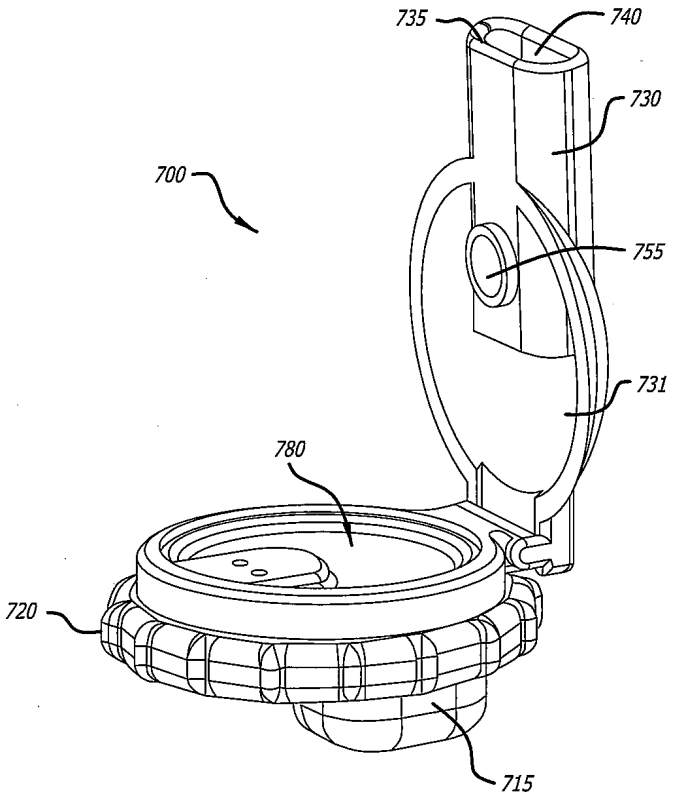
도면29



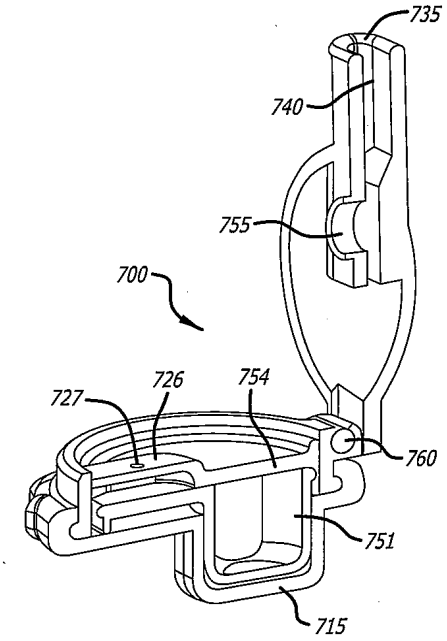
도면30a


735
740
730
780
756
755
731
751
700
717
720
715

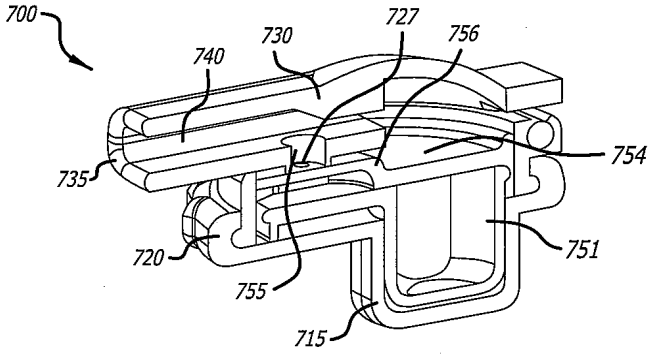
도면30b


735
740
730
700
755
731
780
720
715

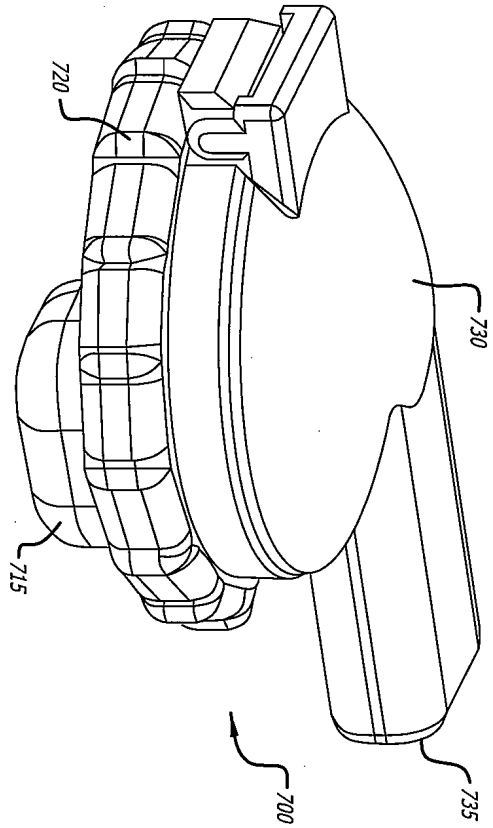
도면31


735
740
755
700
727
726
754
760
751
715

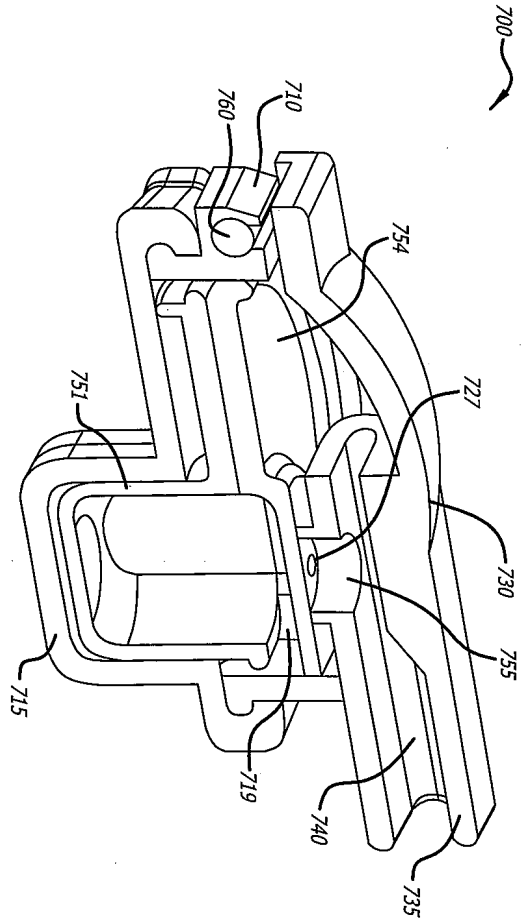
도면32


700
740
730
727
756
754
735
720
751
755
715

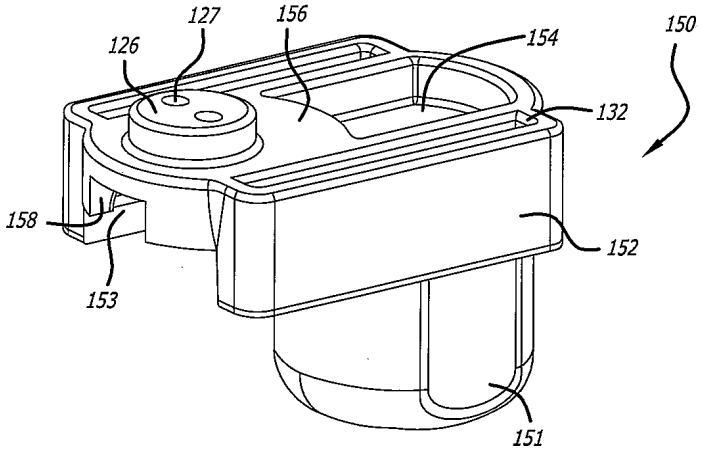
도면33



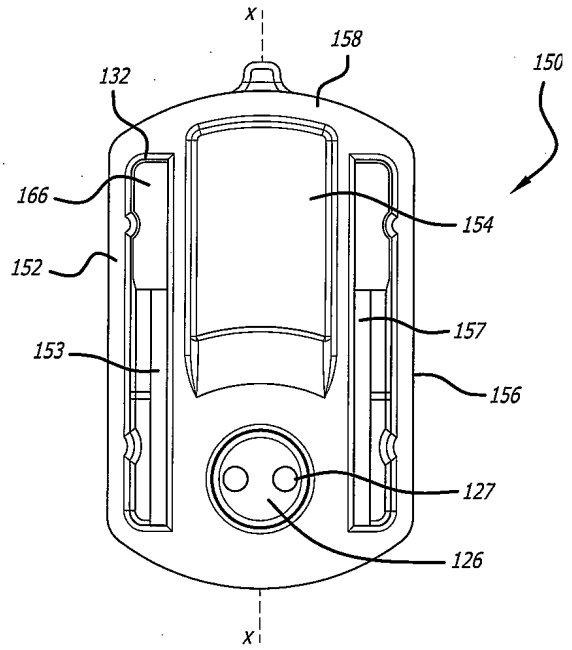
도면34


700
760
710
754
751
727
730
755
715
719
740
735

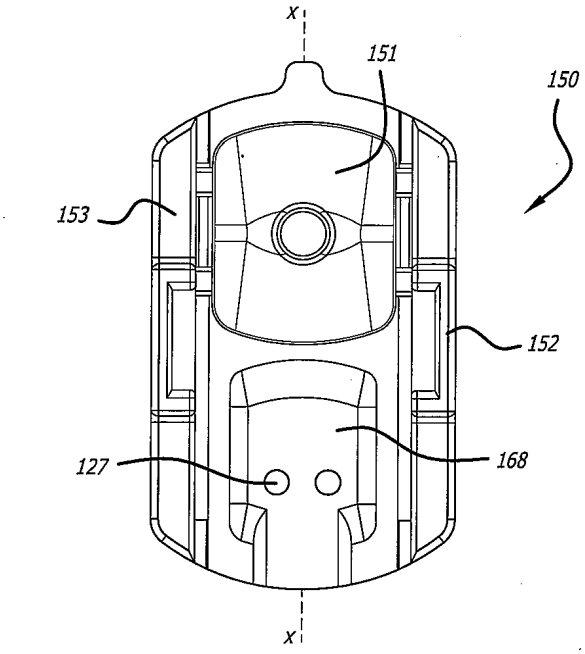
도면35


127
156
154
150
126
132
158
152
153
151

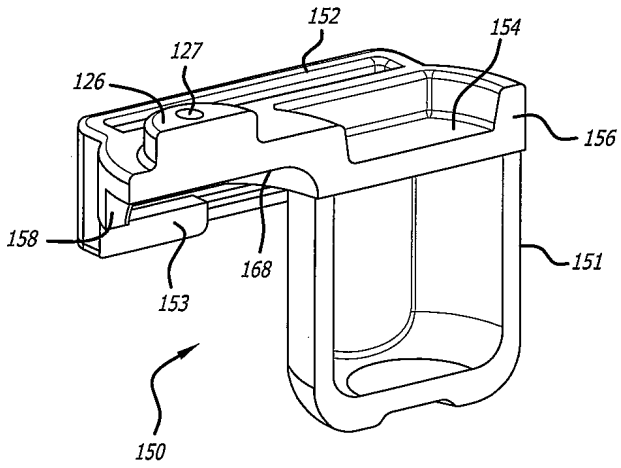
도면36


X
158
150
132
166
154
152
157
153
156
127
126
X

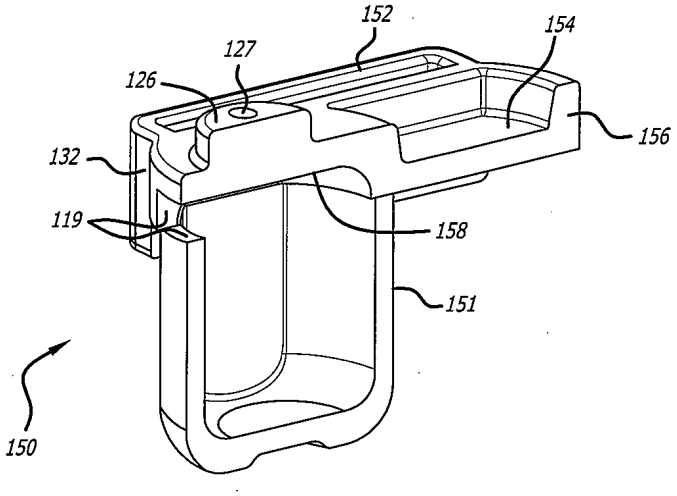
도면37


X
151
150
153
152
127
168
X

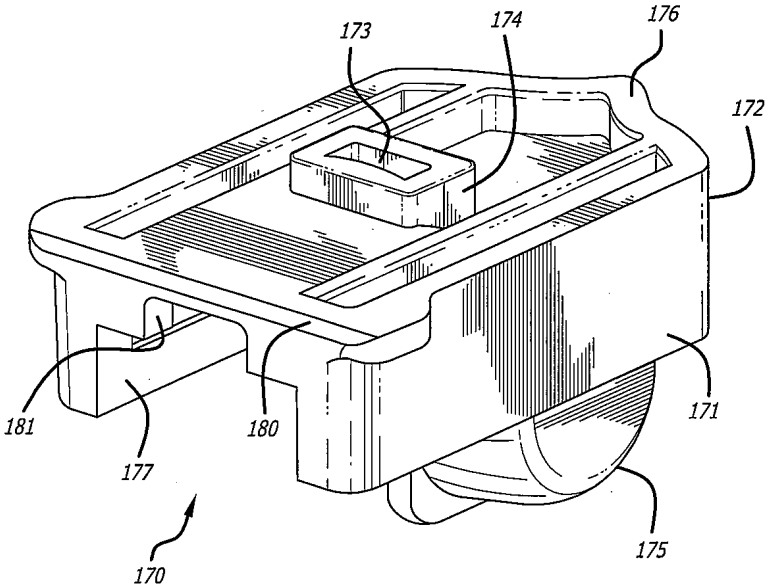
도면38a



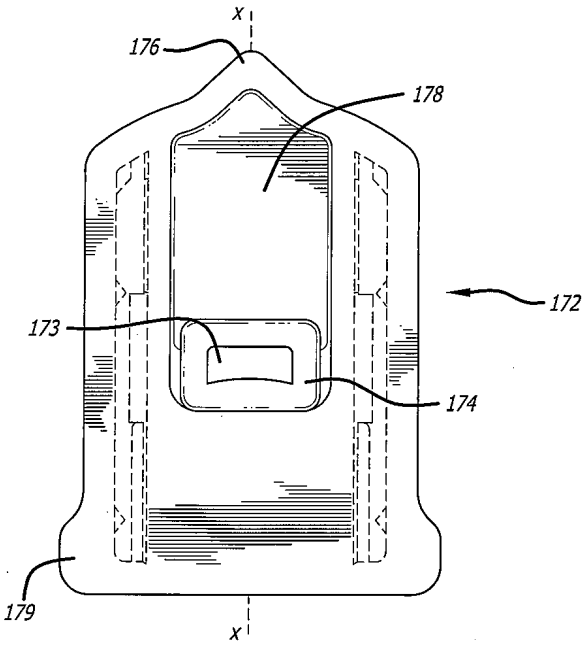
도면38b



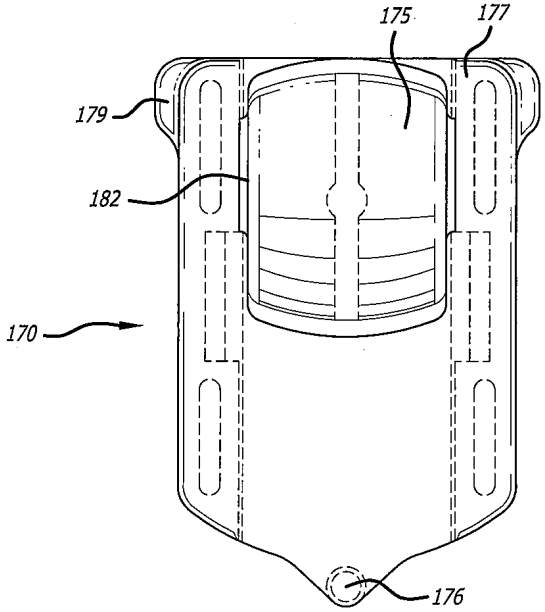
도면39a



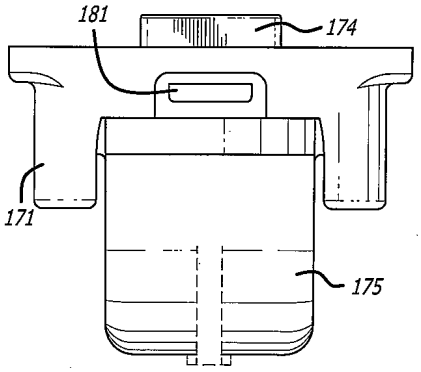
도면39b



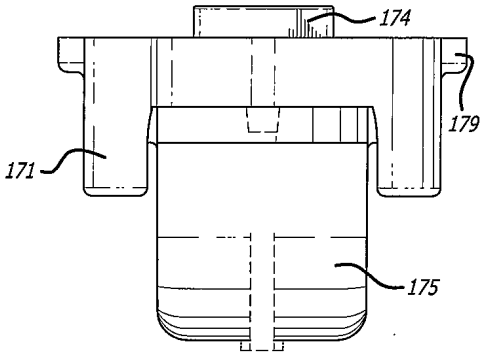
도면39c



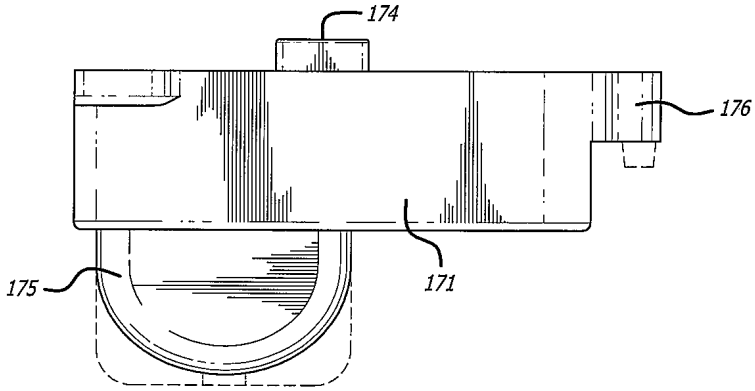
도면39d



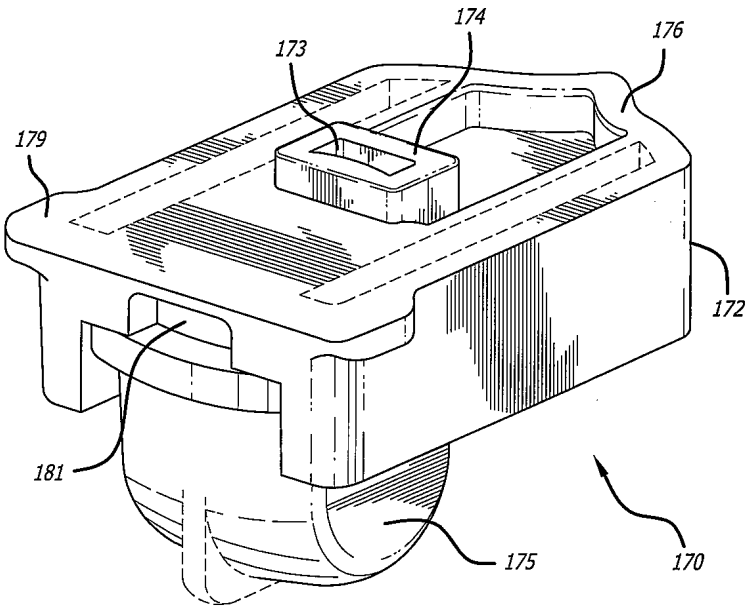
도면39e



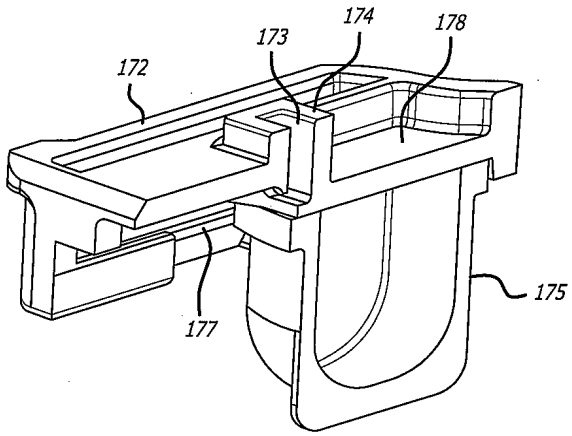
도면39f



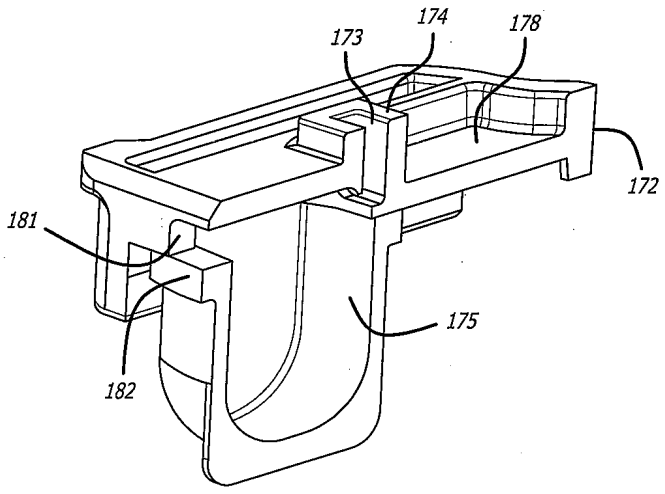
도면39g



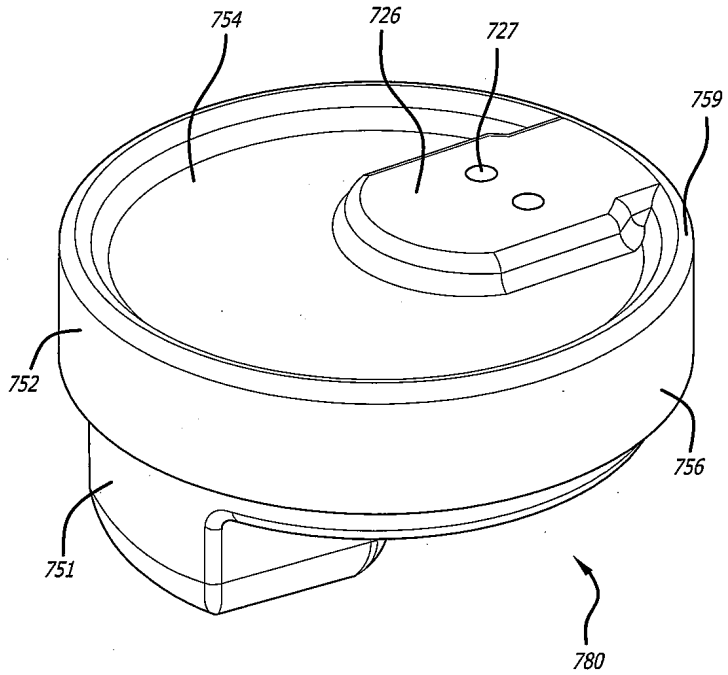
도면39h



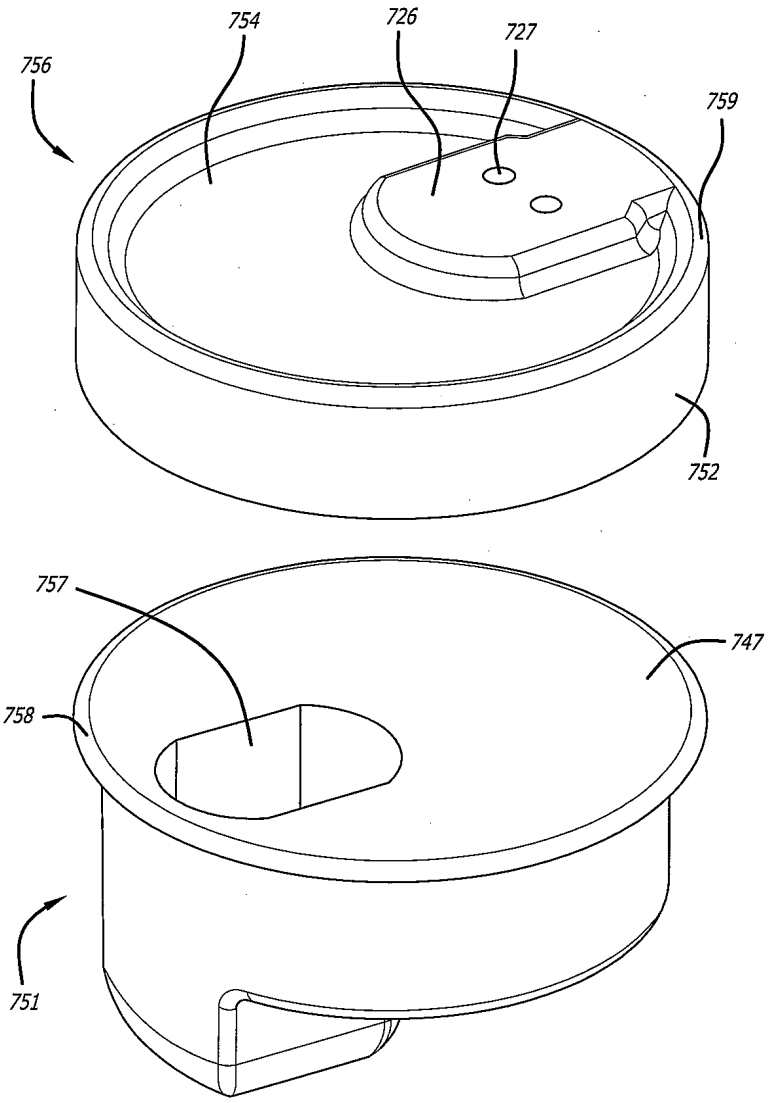
도면39i



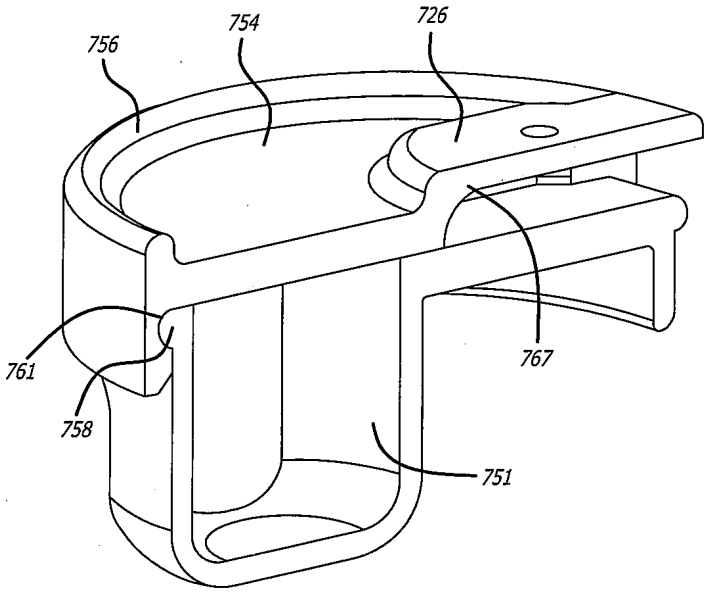
도면40



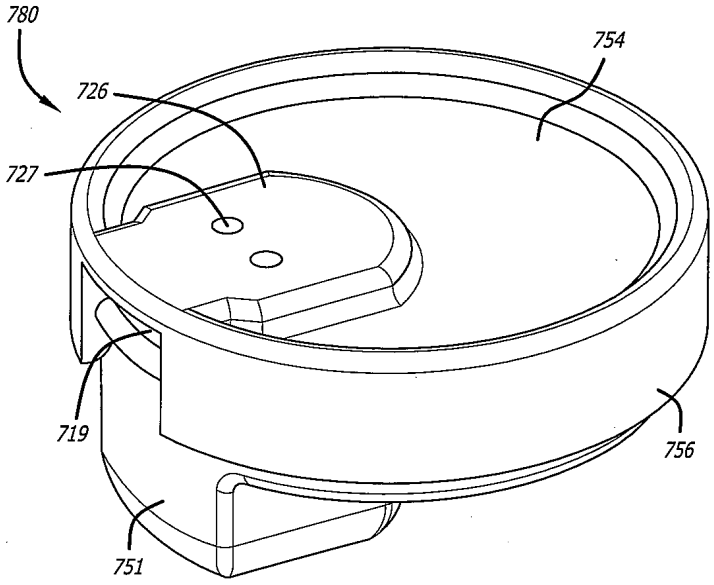
도면41



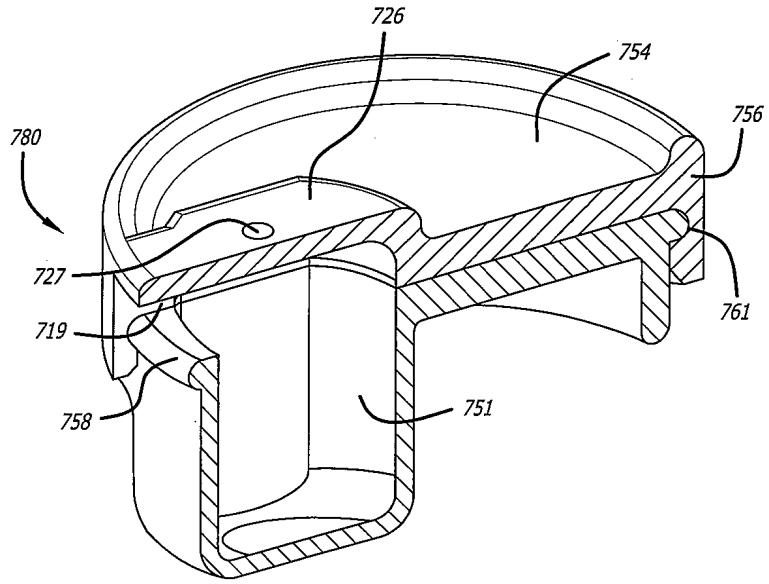
도면42



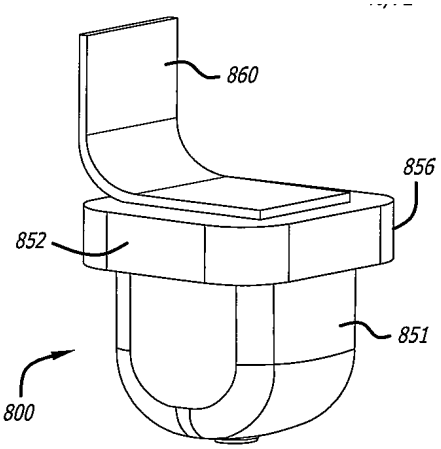
도면43



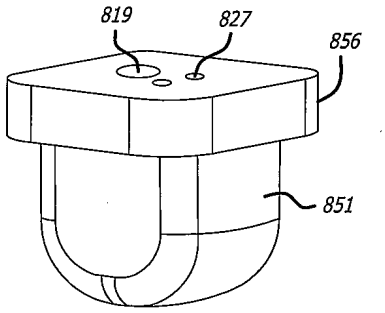
도면44



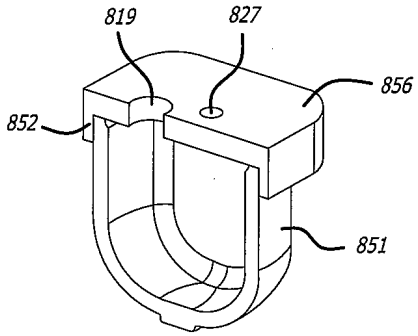
도면45



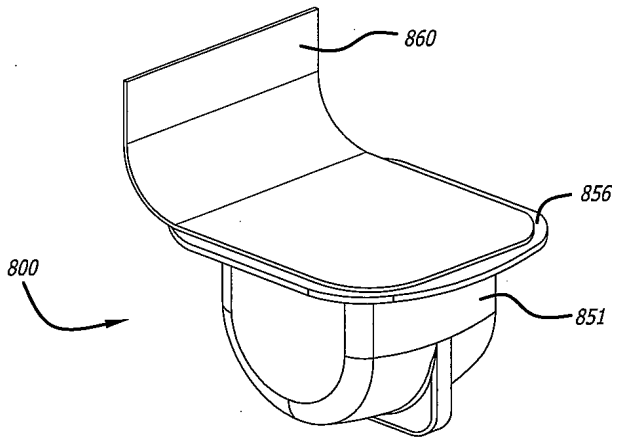
도면46a



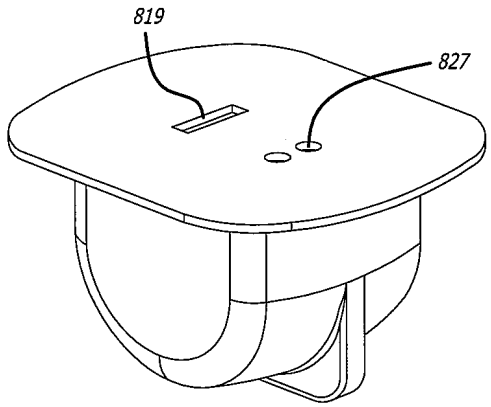
도면46b



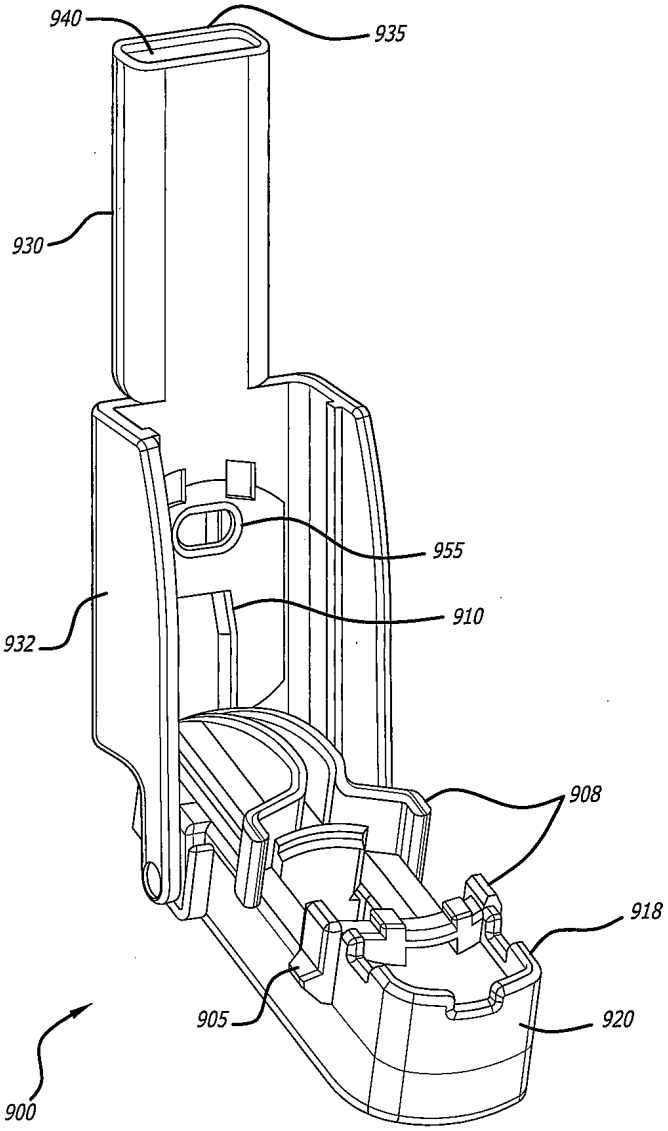
도면47a



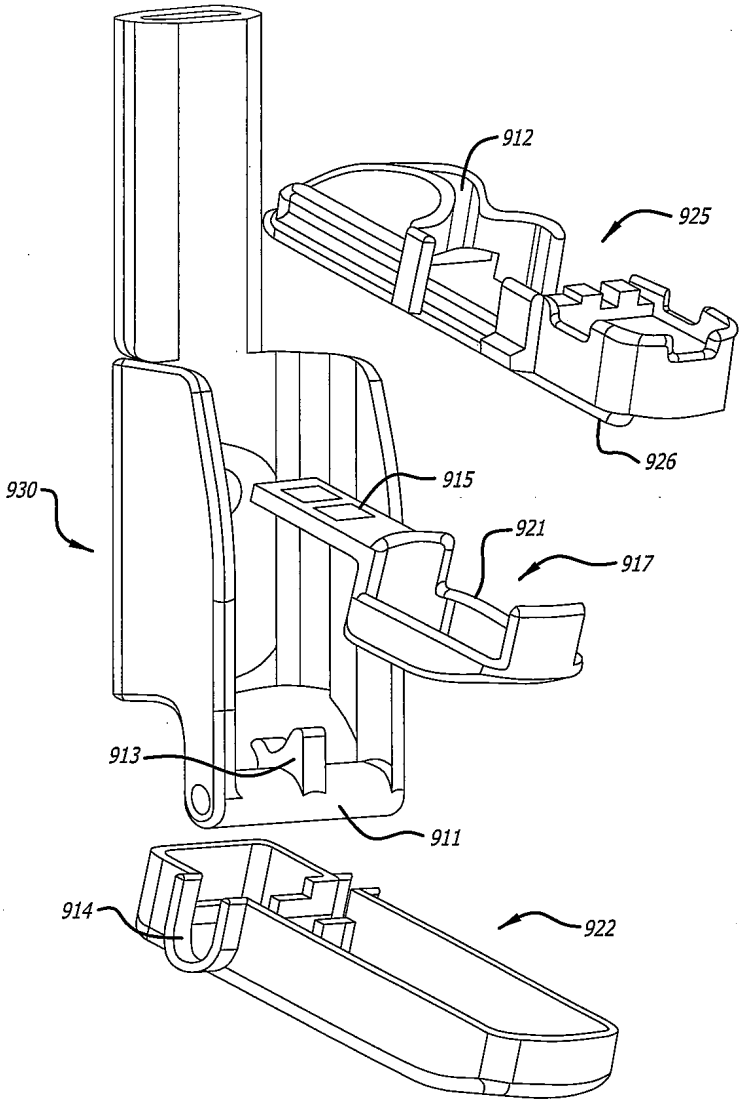
도면47b



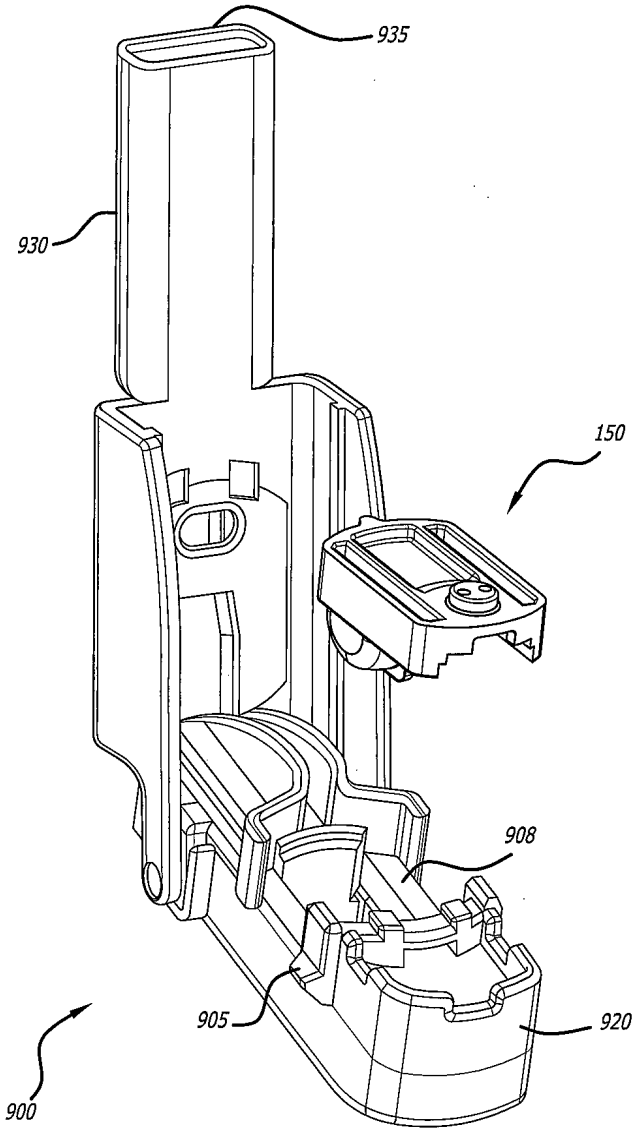
도면48



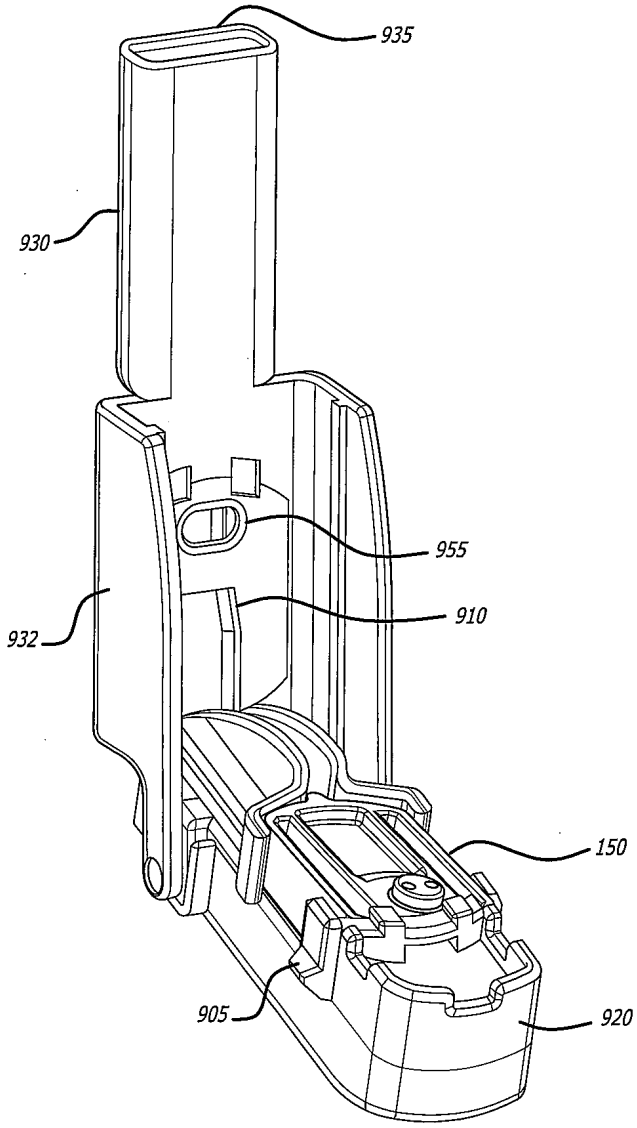
도면49



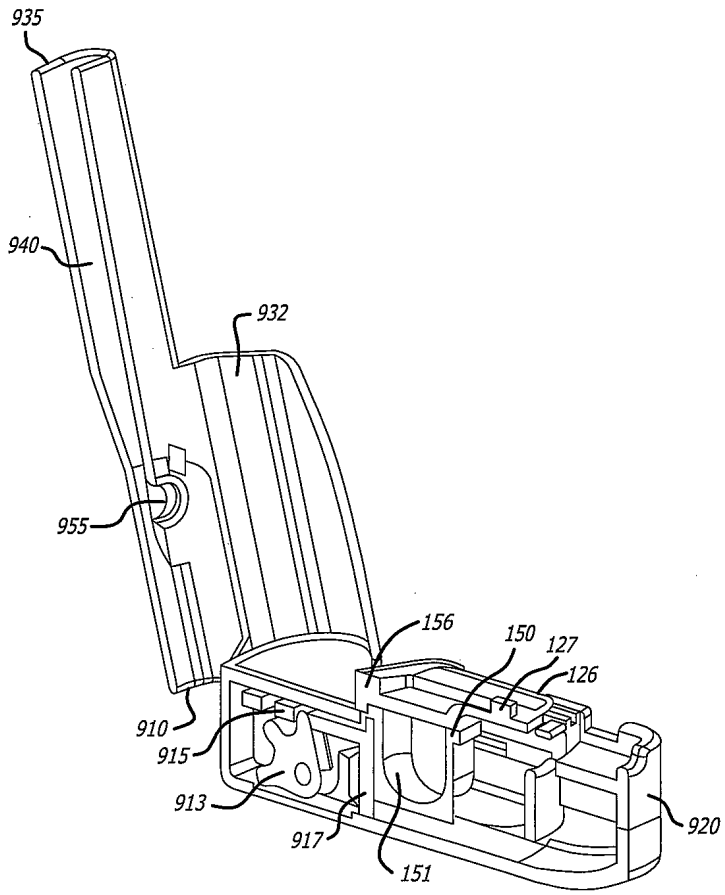
도면50



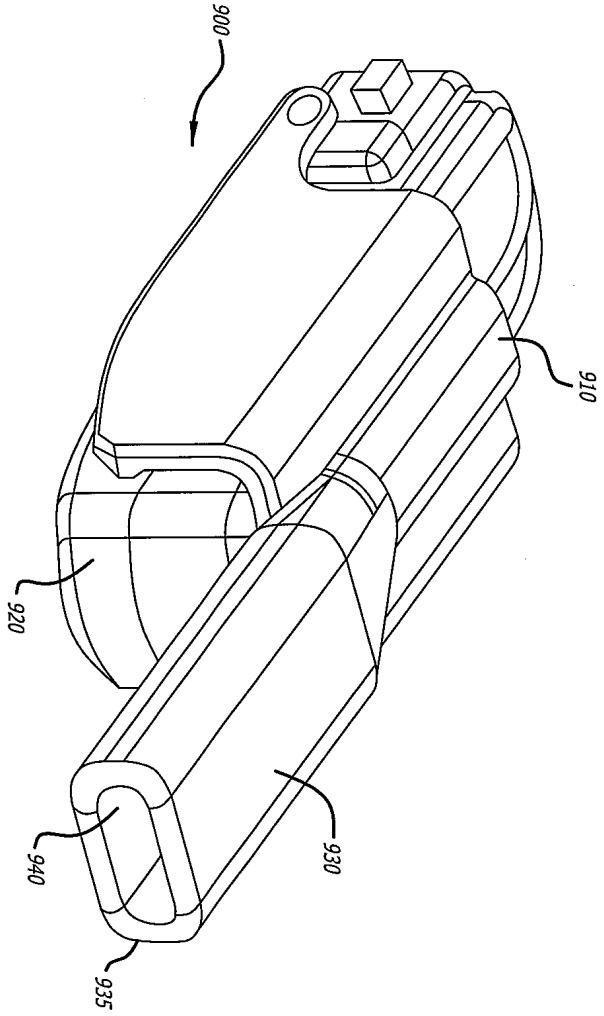
도면51



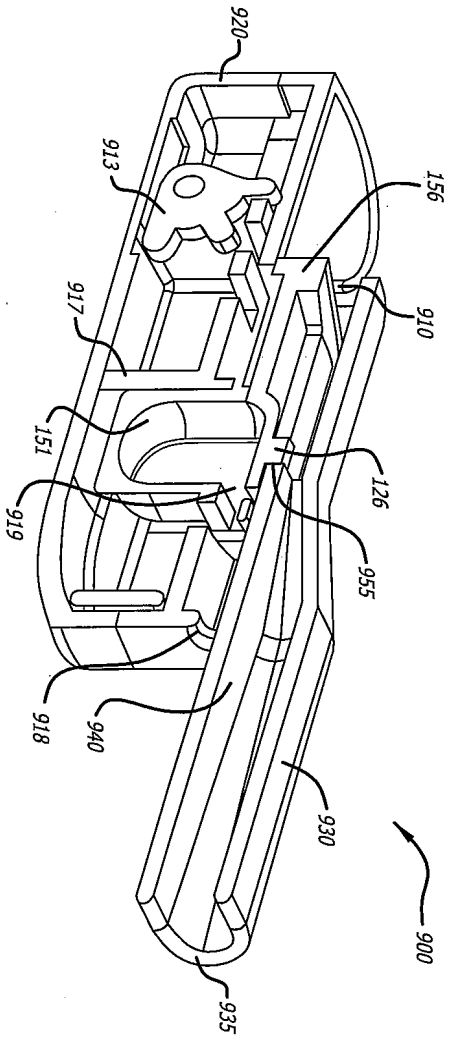
도면52



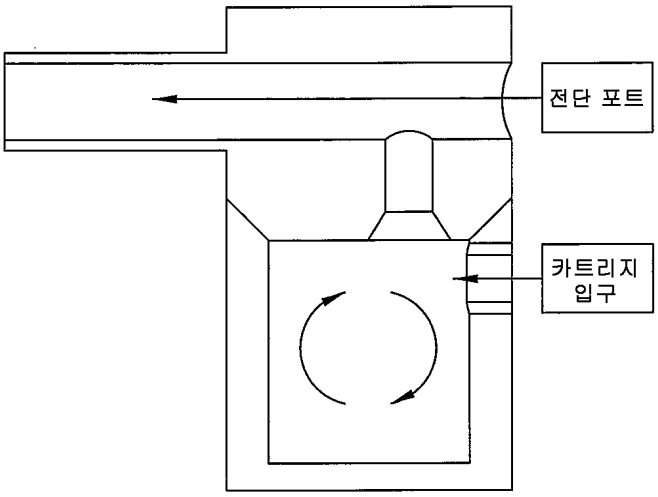
도면53



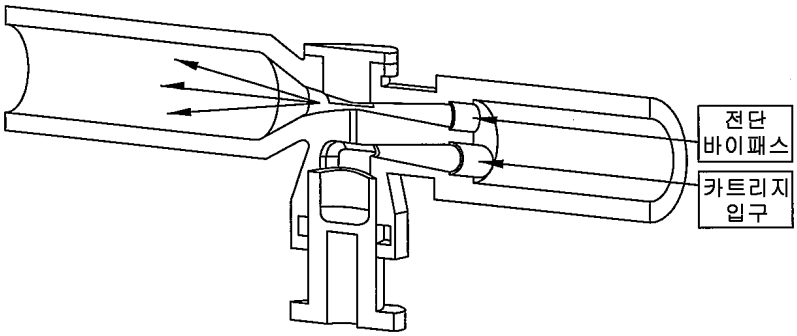
도면54


920
913
156
917
910
151
126
919
955
918
940
930
900
935

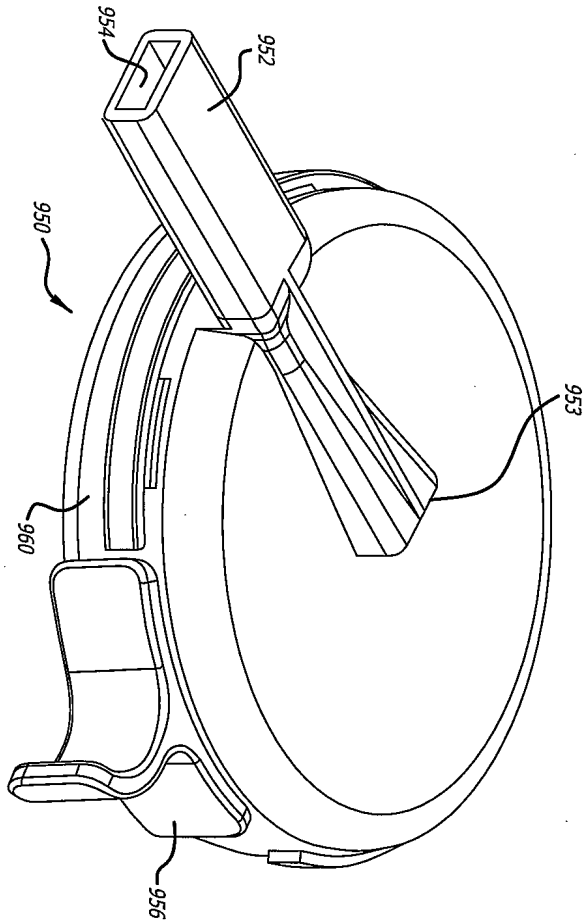
도면55


전단 포트
카트리지
입구

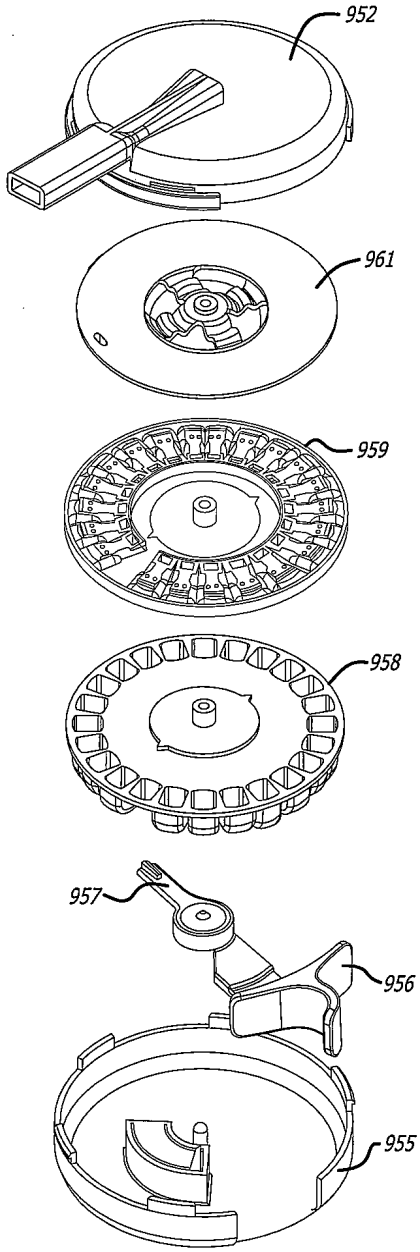
도면56



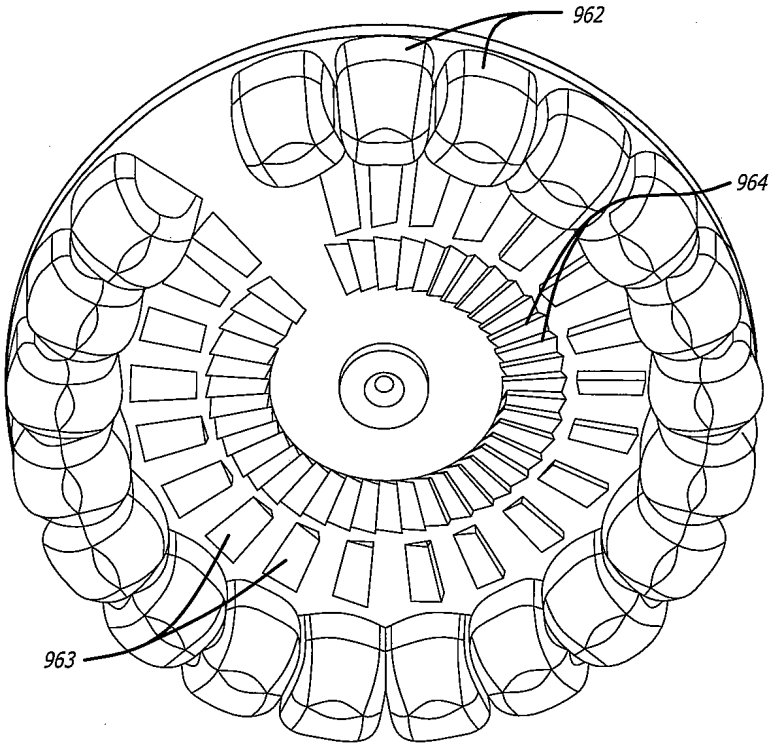
도면57



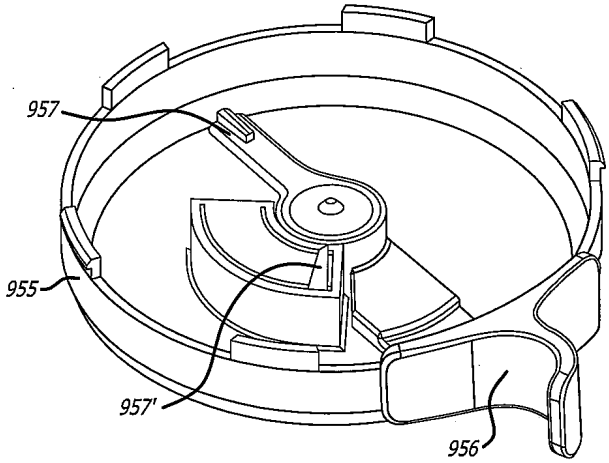
도면58



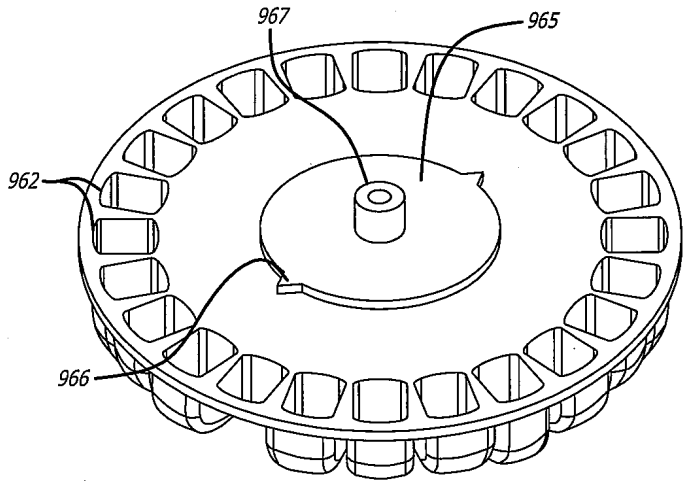
도면59



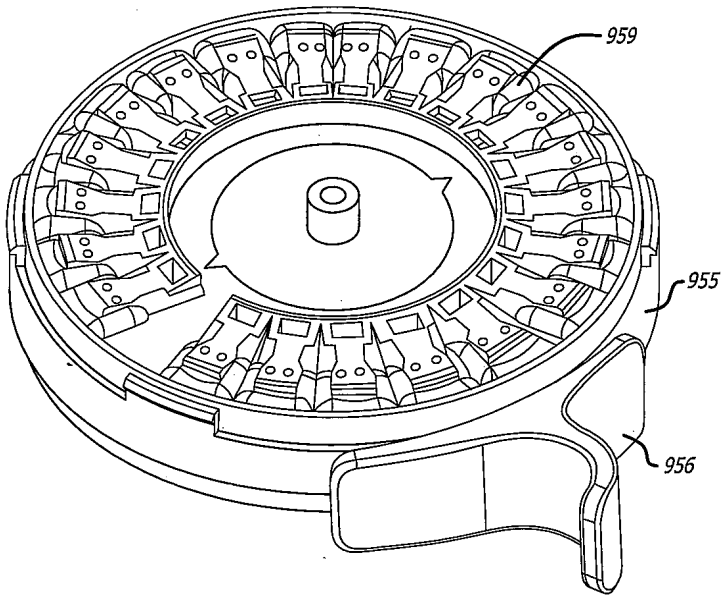
도면60



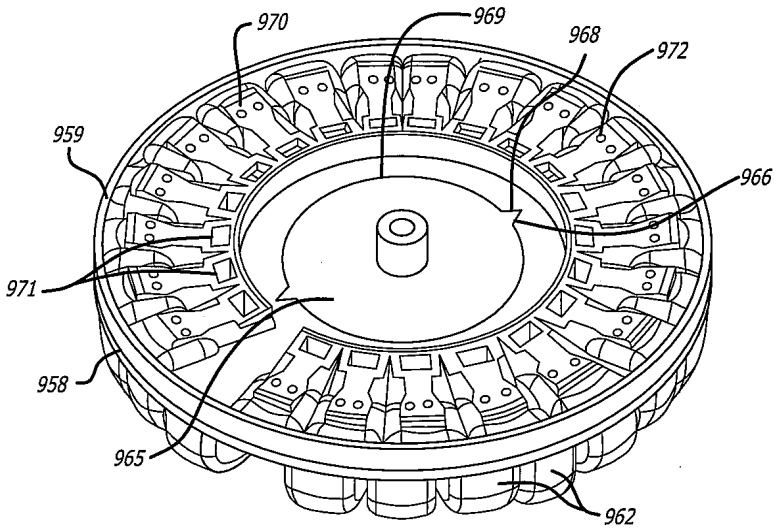
도면61



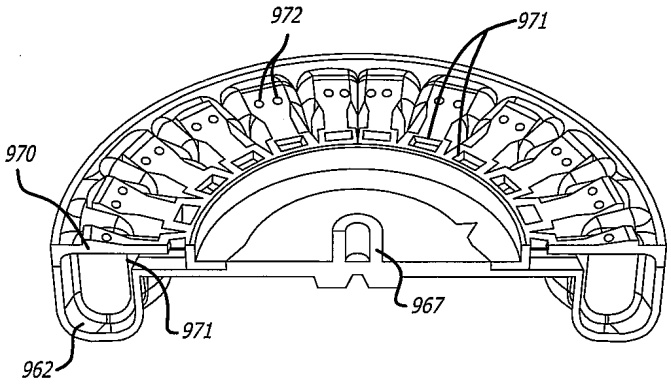
도면62



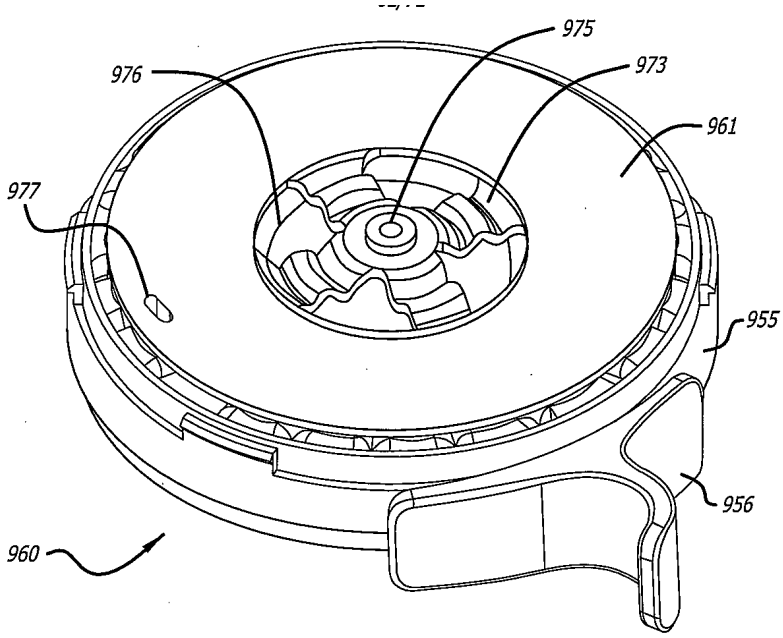
도면63



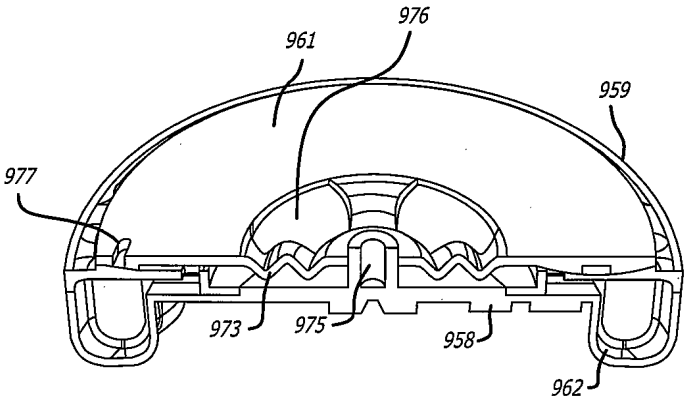
도면64



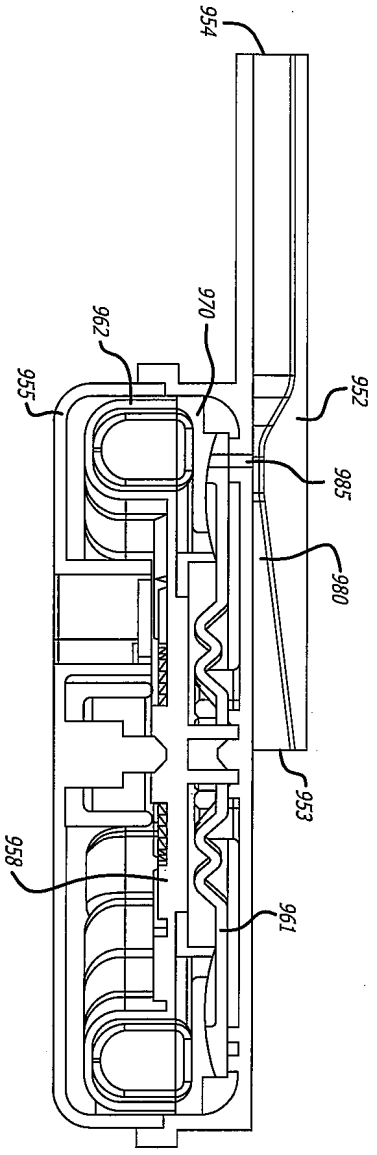
도면65



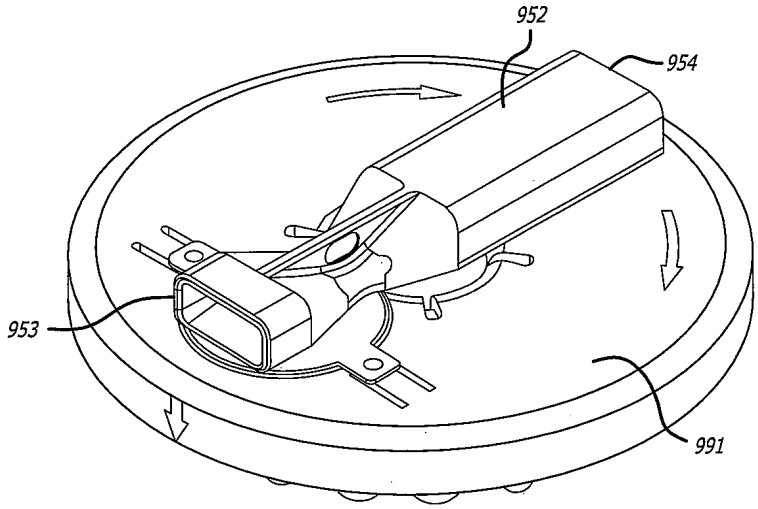
도면66


976
961
959
977
973
975
958
962

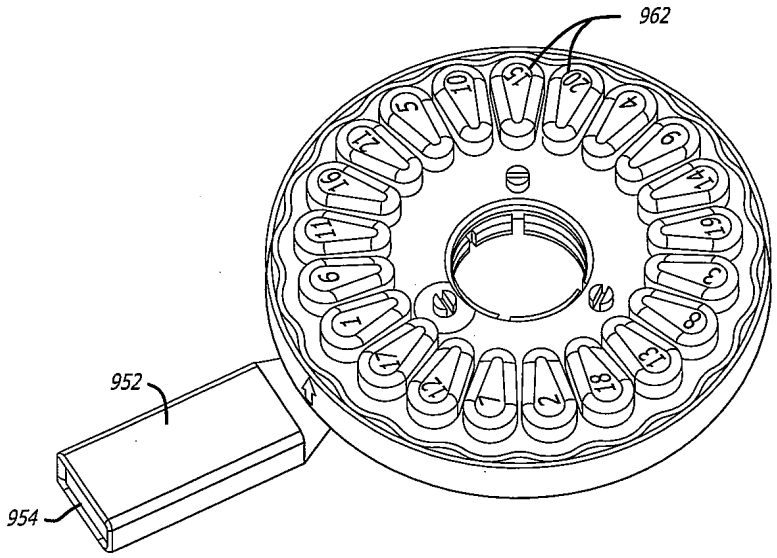
도면67


954
962
970
955
952
985
980
953
958
961

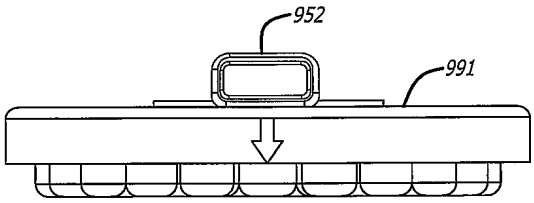
도면68



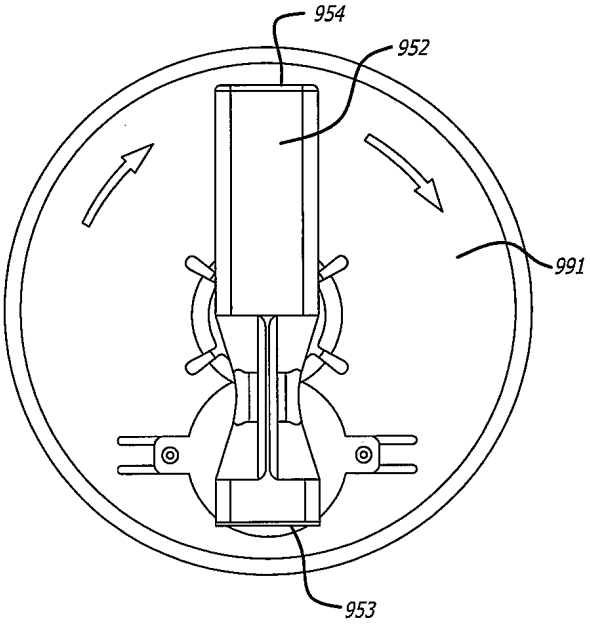
도면69



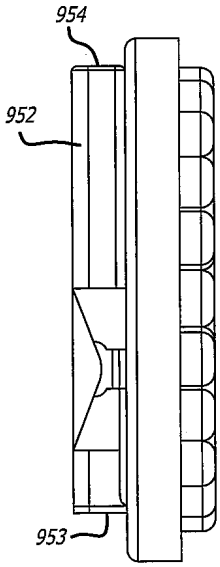
도면70



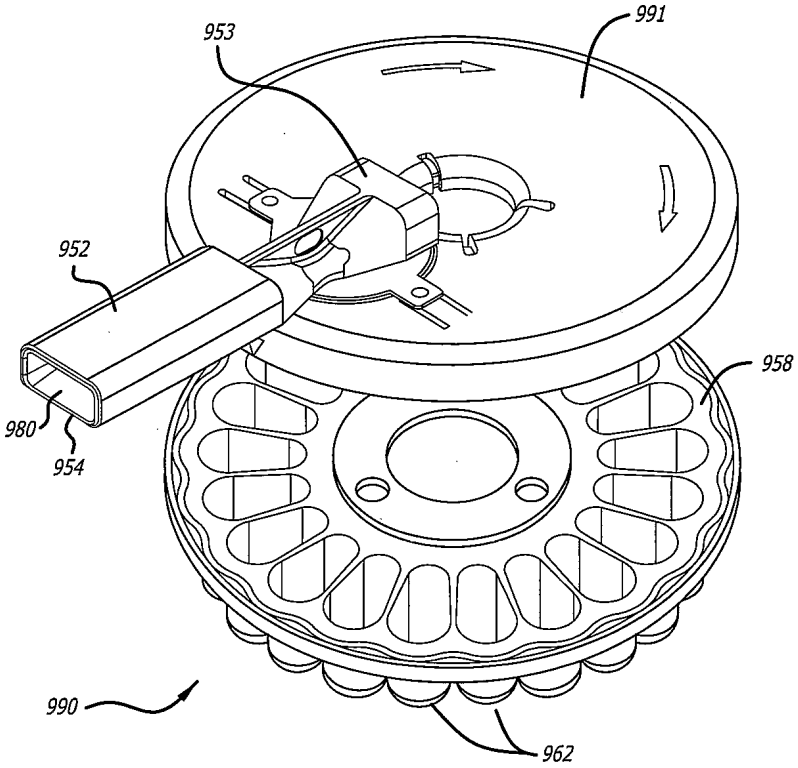
도면71



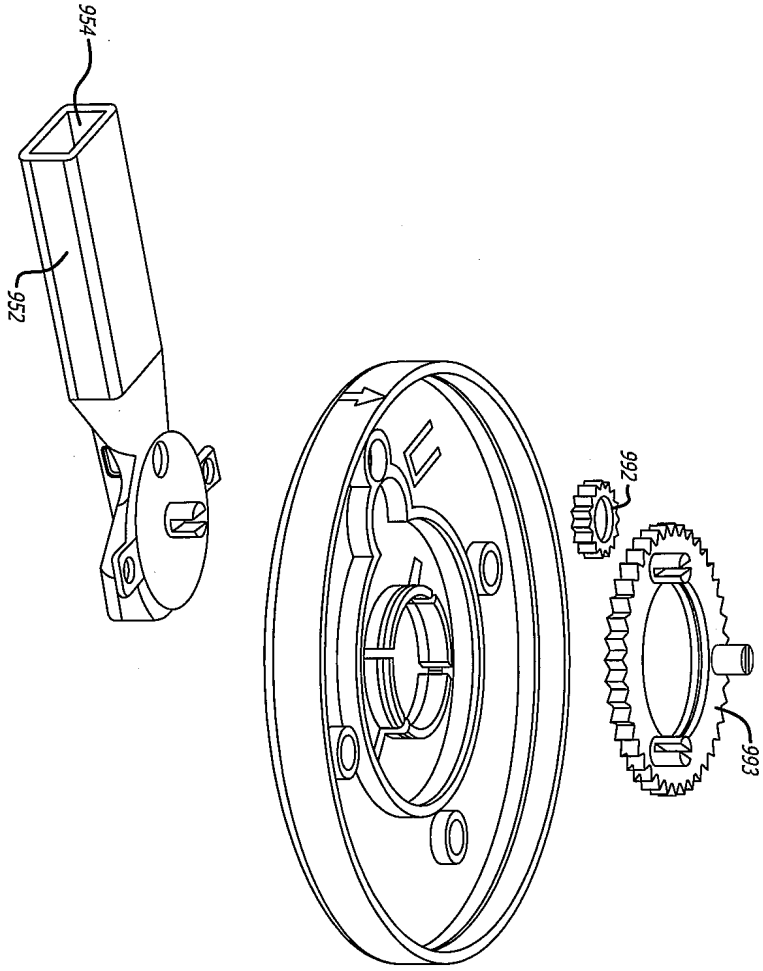
도면72



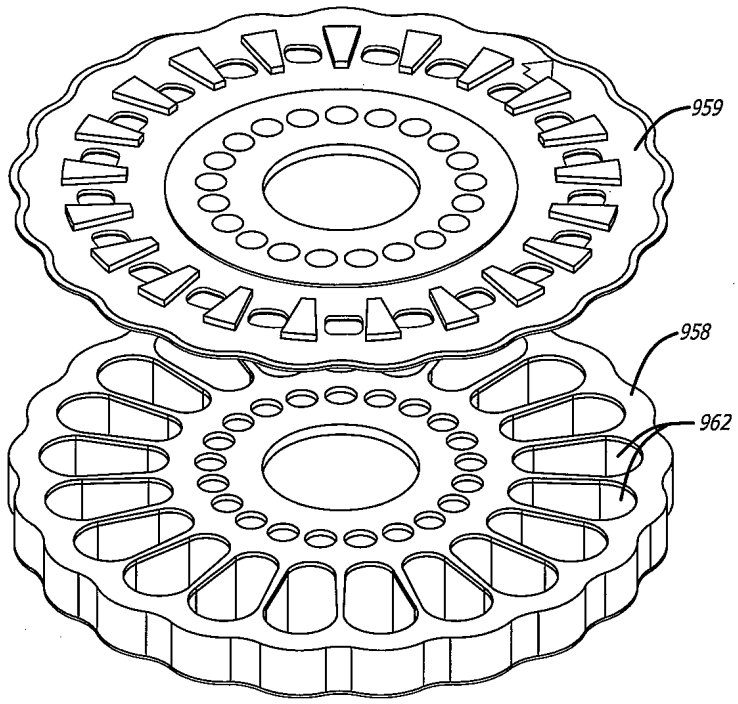
도면73



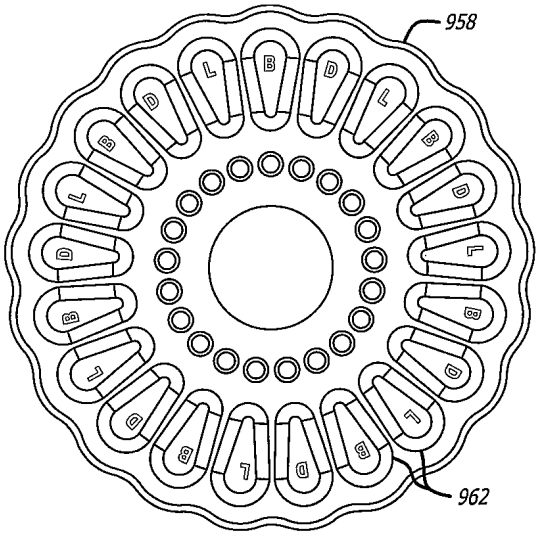
도면74



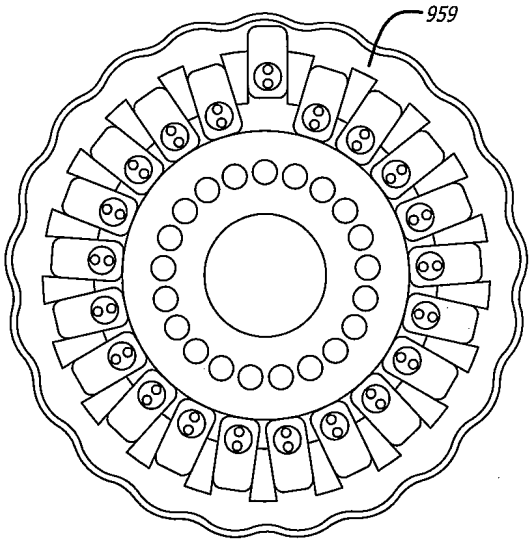
도면75



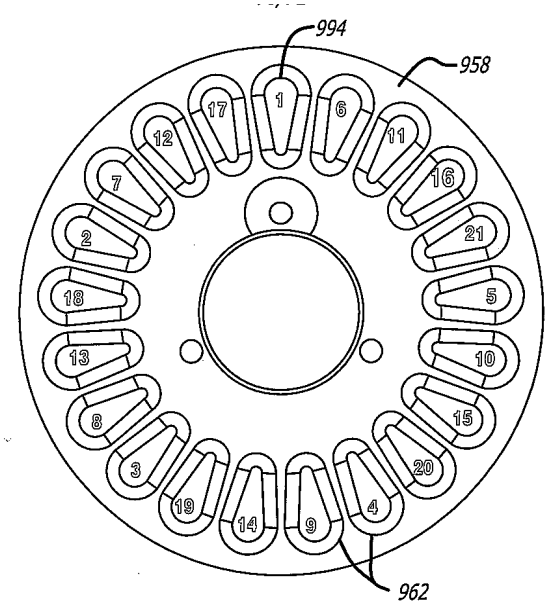
도면76



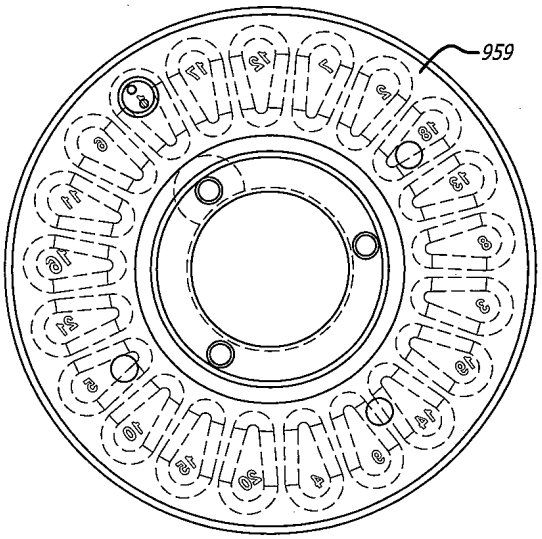
도면77



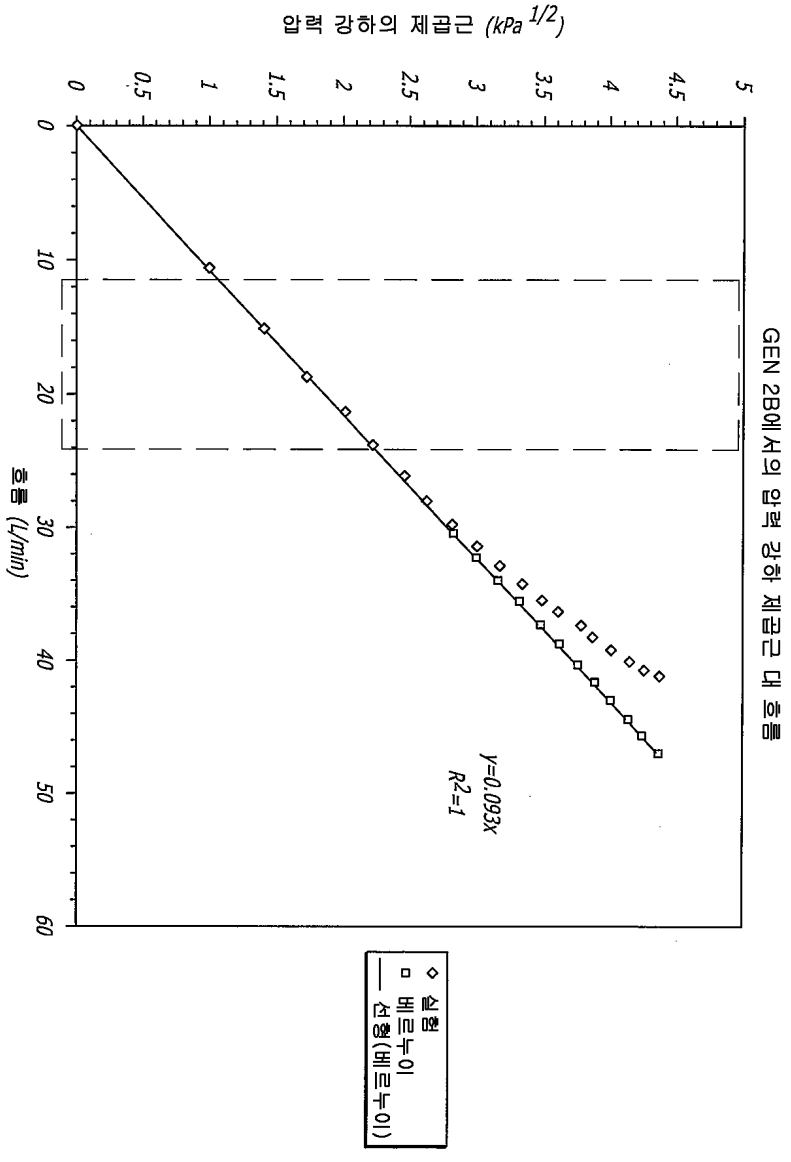
도면78



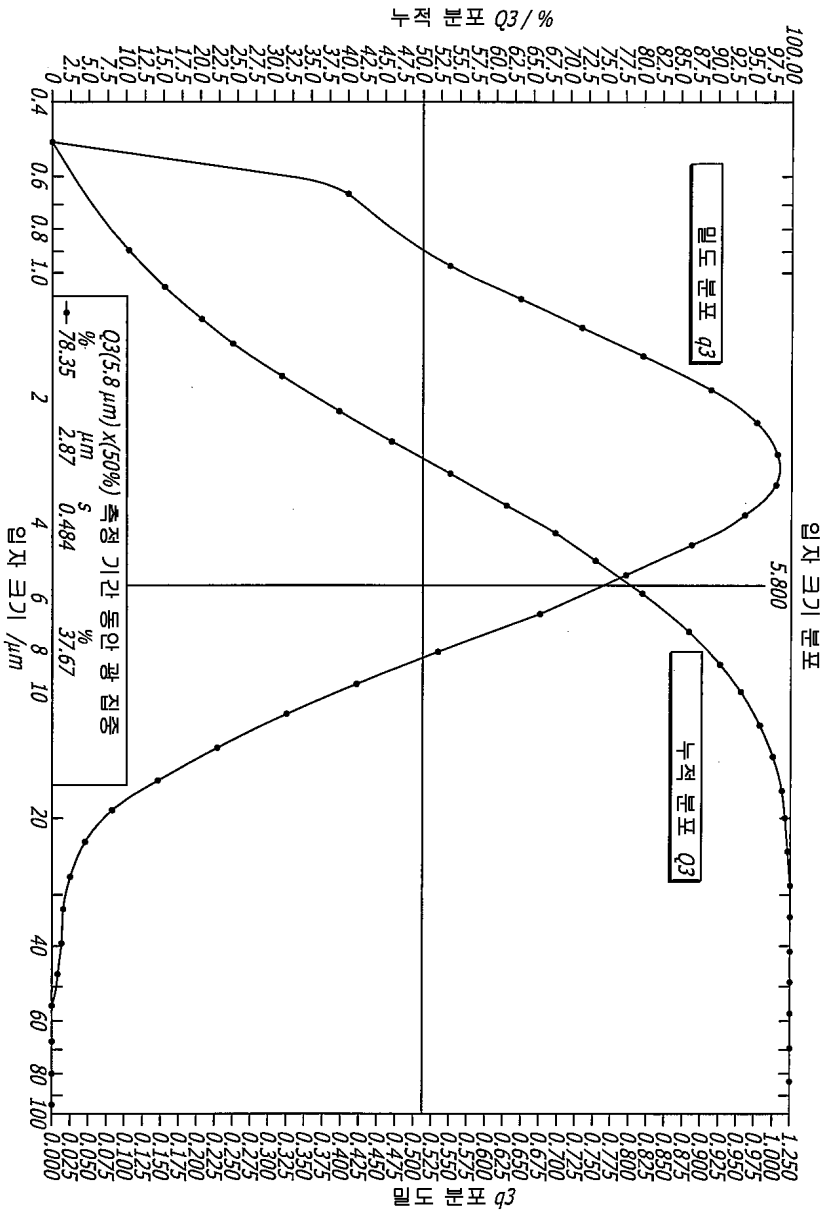
도면79


959

도면80


압력 강하의 제곱근 (kPa 1/2)
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
4
4.5
5
0
10
20
30
40
50
60
흐름 (L/min)
GEN 2B에서의 압력 강하 제곱근 대 흐름
y=0.093x
R2=1
◇ 실험
□ 베르누이
— 선형(베르누이)

도면81



【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 6, 22

【변경전】

상기 마우스피스는 상기 입구 포트로부터 상기 제1 출구 포트로 연장

【변경후】

상기 마우스피스는 상기 제1 입구 포트로부터 상기 출구 포트로 연장