



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년10월12일

(11) 등록번호 10-1559639

(24) 등록일자 2015년10월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61M 15/08 (2006.01) A61M 11/02 (2006.01)

B05B 1/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2013-7012194

(22) 출원일자(국제) 2011년10월12일

심사청구일자 2013년05월10일

(85) 번역문제출일자 2013년05월10일

(65) 공개번호 10-2013-0100334

(43) 공개일자 2013년09월10일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2011/005118

(87) 국제공개번호 WO 2012/048867

국제공개일자 2012년04월19일

(30) 우선권주장

61/392,223 2010년10월12일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

JP2010531688 A

US20060107949 A1

US20100218760 A1

JP2003522081 A

(73) 특허권자

아이박스 파마슈티컬즈 아일랜드

아일랜드 워터포드 인더스트리얼 파크 유닛 301

테바 브랜드드 파마슈티컬 프로덕츠 알앤디, 인코  
포레이티드

미국 펜실베이니아 프레이저 무어스 로드 41

(72) 발명자

알쉬 데클란

아일랜드 코. 킬케니 고우란 더 그린

쟁, 크시안-밍

미국 33169-5043 플로리다주 마이애미 74 노스웨  
스트 176 스트리트 골든 글레이즈

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김진희

전체 청구항 수 : 총 14 항

심사관 : 강성현

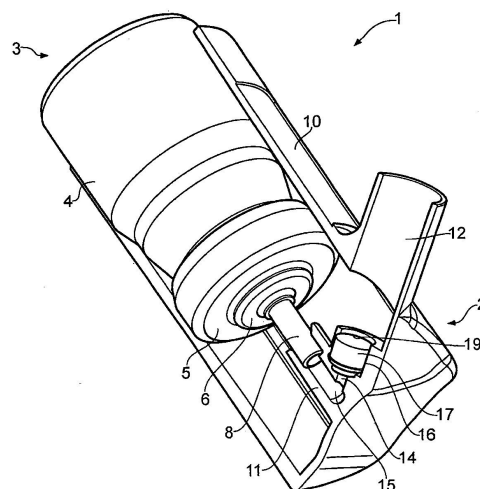
(54) 발명의 명칭 비강 분무 장치

(57) 요약

본 발명은 약학 제제를 계량된 용량으로 비강에 전달하기 위한 비강 분무 장치(1)에 관한 것이다. 장치는 활성 성분, 추진제, 및 경우에 따라 보조 용매를 포함하는 약학 제제를 함유한 바이알(4)을 포함하고, 밸브 스템(8)을 가진 계량 밸브(6)를 더 포함하는 가압 에어로졸 캐니스터(3); 및 에어로졸 캐니스터를 위한 액추에이터(2)로서,

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



액추에이터는 에어로졸 캐니스터의 계량 밸브의 밸브 스템을 수용하여 축방향으로 위치시키는 리셉터클을 가진 스템 블록(11)을 포함하고 에어로졸 캐니스터의 계량 밸브를 작동시키기 위해 에어로졸 캐니스터의 바이알에 대해 변위가능하며, 섀프(15)가 상기 리셉터클의 아래에 연장되고, 스템 블록은 약학 제제를 위한 방출 오리피스(19) 및 약학 제제의 분배 용량을 섀프로부터 방출 오리피스까지 통과시킬 수 있는 이송 채널(13)을 추가로 한정하는 것인 액추에이터를 포함한다. 액추에이터는 에어로졸 풀륨을 위한 송출구(12)를 더 포함하고, 방출 오리피스는 에어로졸 풀륨이 송출구를 통과해 나가도록 배치되며, 여기서 장치는 방출 오리피스로부터 30 mm의 거리에서 측정된 분무력 값이 40 mN 이하인 분배 용량을 위한 에어로졸 풀륨을 생성하는데 적합하다. 제제라는 용어의 사용은 용액 제제와 현탁 제제 둘다를 포괄한다.

(72) 발명자

**리 제이드**

미국 33169-5043 플로리다주 마이애미 74 노스웨스트 176 스트리트 골든 글레이즈

**모탈레스 아르만도**

미국 33169-5043 플로리다주 마이애미 74 노스웨스트 176 스트리트 골든 글레이즈

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

약학 제제를 계량된 용량으로 비강에 전달하기 위한 비강 분무 장치로서, 장치는

활성 성분 및 추진제를 포함하는 약학 제제를 함유한 바이알(vial)을 포함하고, 밸브 스템(stem)을 가진 계량 밸브를 더 포함하는 가압 에어로졸 캐니스터; 및

에어로졸 캐니스터를 위한 액추에이터로서, 액추에이터는 에어로졸 캐니스터의 계량 밸브의 밸브 스템을 수용하여 축방향으로 위치시키는 리셉터클(receptacle)을 가진 스템 블록을 포함하고 에어로졸 캐니스터의 계량 밸브를 작동시키기 위해 에어로졸 캐니스터의 바이알에 대해 변위가능하며, 섀프(shaft)가 상기 리셉터클의 아래에 연장되고, 스템 블록은 약학 제제를 위한 방출 오리피스 및 약학 제제의 분배 용량(dispensed dose)을 섀프로부터 방출 오리피스까지 통과시킬 수 있는 이송 채널을 추가로 한정하는 것인 액추에이터

를 포함하고,

여기서 액추에이터는 에어로졸 플룸(plume)을 위한 송출구를 더 포함하고, 방출 오리피스는 에어로졸 플룸이 송출구를 통과해 나가도록 배치되며, 장치는 방출 오리피스로부터 30 mm의 거리에서 측정된 분무력(spray force) 값이 40 mN 이하인 분배 용량을 위한 에어로졸 플룸을 생성할 수 있는 것인 비강 분무 장치.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 방출 오리피스가 0.15 내지 0.65 mm의 직경을 가지는 것인 비강 분무 장치.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 이송 채널의 최대 횡단 치수(transverse dimension)가 방출 오리피스의 직경보다 더 큰 것인 비강 분무 장치.

#### 청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 이송 채널의 최대 횡단 치수가 1.0 내지 3.0 mm인 비강 분무 장치.

#### 청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 이송 채널이 원형 단면을 가지는 것인 비강 분무 장치.

#### 청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 이송 채널이 방출 오리피스 단부를 향해 점차 감소하는 횡단 치수를 가지는 것인 비강 분무 장치.

#### 청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 이송 채널이 3 내지 20 mm의 길이를 가지는 것인 비강 분무 장치.

#### 청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 방출 오리피스가 0.5 내지 1.0 mm의 길이를 가지는 것인 비강 분무 장치.

#### 청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 이송 채널이 스템 블록의 섀프와 유체 연통하는 제1 부분 및 방출 오리피스와 유체 연통하는 제2 부분을 가지고, 제2 부분과 방출 오리피스는 액추에이터의 스템 블록에 형성된 개구 안으로 수용된 별도의 인서트에 의해 한정되는 것인 비강 분무 장치.

#### 청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 방출 오리피스가 0.15 내지 0.65 mm의 직경 및 0.5 내지 1.0 mm의 길이를 가지고, 이송 채널이 방출 오리피스 단부를 향해 점차 감소하는 횡단 치수를 가지는 것인 비강 분무 장치.

#### 청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 보조 용매를 더 포함하고, 이 보조 용매가 약학 제제의 총 중량을 기준으로 0.5 내지 20% w/w로 존재하는 것인 비강 분무 장치.

#### 청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, 활성 성분이 베클로메타손 디프로피오네이트이고, 추진제가 P134a, P227 또는 이의 혼합물로부터 선택되며, 보조 용매가 존재하고 무수 에탄올인 비강 분무 장치.

#### 청구항 13

삭제

#### 청구항 14

제1항에 있어서, 약학 제제가 용액 제제인 비강 분무 장치.

#### 청구항 15

제1항에 있어서, 약학 제제가 현탁 제제인 비강 분무 장치.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 발명은 비강 분무 장치, 구체적으로 약학 제제를 계량된 용량으로 비강에 전달하기 위한 비강 분무 장치에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0002] 약제를 비강, 특히 코 점막으로 전달하기 위한 비강 분무 장치는 비강의 특정 질환 및 장애의 예방 및/또는 치료에 유용할 수 있다. 이러한 장치는 또한 비강의 뒷부분에 위치한 갑개골 및 림프 조직을 통해 전신 순환계에 약제를 전달할 수 있고 비강 상부의 후각 영역을 통해 중추 신경계로 약제를 전달할 수 있다.

[0003] 비강 분무 장치는 주사기와 유사한 메카니즘을 가진 단위 용량(단일 사용) 장치와 복수 사용 사이클을 위해 의도된 계량식(metered-dose) 장치를 포함한다. 단위 용량 장치는 백신과 같은 특정 약제를 전달하는데 적합하지만, 계량식 장치는 예를 들어 비염의 치료를 위한 장기간 투여 용법에 보다 적합하다. 공지의 계량식 장치는 적당한 약제의 수성 현탁액을 함유한 바이알을 포함한다. 바이알은 비강으로 전달하기 위해 약학 제제의 계량된 용량을 분무화(atomise)하는데 적합한 수동식 펌프가 구비되어 있다. 이러한 유형의 비강 분무 장치의 예는 플릭소나제(Flixonase)® (GSK의 플루티카손 프로피오네이트), 나사코르트(Nasacort) AQ® (Sanofi-Aventis의 트리암시놀론 아세토나이드) 및 나소넥스(Nasonex)® (Schering-Plough의 모메타손 푸로에이트 일수화물)를 포함한다.

[0004] 비록 수동식 펌프를 갖는 비강 분무 장치가 시장에서 약간의 성공을 이루고 있지만, 이러한 장치는 다수의 단점을 가진다. 예를 들어, 수동식 펌프는 일부 사용자의 경우, 예컨대 나이가 매우 어린 사람 및 연장자의 경우, 반복적으로 달성하기 어려울 수 있는 비교적 큰 구동력(actuation force)을 가진다. 또한, 인가된 구동력에 있어 변동(variation)으로 인해 일부 사용자의 경우 최적 분무 특성에 미치지 못하는 약제 용량을 제공받게 될 수 있다.

[0005] 이러한 공지의 계량식 비강 분무 장치와 연관된 문제점을 해결하기 위해, 수동식 펌프를 가압 에어로졸 캐니스터로 대체하는 방안이 고려될 수 있다. 전형적인 에어로졸 캐니스터는 약제를 함유한 원통형 바이알을 포함한다. 약제는 전형적으로 적당한 추진제와 합쳐진 활성 성분이다. 약제는 추진제에서 용액 또는 현탁액의 형태로 존재할 수 있고 부형제가 활성 성분의 용해를 촉진하기 위해 부가되거나(예, 보조 용매) 또는 현탁액을 안정

시키기 위해 부가될 수 있다(예, 계면활성제). 바이알은 축방향으로 연장된 밸브 스템을 가진 계량 밸브가 구비된다. 바이알에 대한 밸브 스템의 변위(Displacement)는 약물 제제의 계량된 용량의 에어로졸 형태의 분배를 유도한다. 수동식 펌프와 비교했을 때, 가압 에어로졸 캐니스터는 낮은 구동력을 요구하고 일관된 에어로졸 특성을 제공한다.

[0006] 그러나, 가압 계량식 흡입기(MDI)가 구강을 통해 폐 안으로의 흡입에 의한 약제의 폐 투여를 위해 의도된 장치에서 폭넓은 시장 유용성(market acceptance)이 확인되고 있는 반면에, MDI는 비강 분무 장치에서의 적용은 확인되고 있지 않다. 비강 분무 제제는 pMDI 제제에 존재하는 부형제에 견딜 수 없는 것으로 일반적으로 인식되고 있다. 특히, 용액 제제에 존재하는 보조 용매, 예컨대 에탄올의 높은 수준은 투여시 비강에서 발생하는 불쾌한 기분으로 인해 환자들이 참고 견디기가 어렵다. 예를 들어, WO 92/06675는 베클로메타손 디프로피오네이트, 보조 용매 및 HFA 추진제를 포함하는 pMDI용 약물 제제를 기재하고 있다. 개시내용은 주로, 구강을 통해 폐 안으로 흡입에 의한 제제의 투여에 관한 것이다. 제제가 비강으로 투여될 수 있음이 언급되어 있지만; 이러한 투여법이 달성될 수 있는 방법에 대한 개시는 없고 비강 적용을 위한 불량한 환자 내약성(tolerability)의 문제에 대해 고려된 바가 없다.

### 발명의 내용

[0007] 따라서, 본 발명은 약학 제제를 계량된 용량으로 비강에 전달하기 위한 비강 분무 장치를 제공하며, 장치는

[0008] 활성 성분, 추진제(propellant), 및 경우에 따라 보조 용매(co-solvent)를 포함하는 약학 제제를 함유한 바이알(vial)을 포함하고, 밸브 스템(stem)을 가진 계량 밸브를 더 포함하는 가압 에어로졸 캐니스터(canister); 및

[0009] 에어로졸 캐니스터를 위한 액추에이터(actuator)로서, 액추에이터는 에어로졸 캐니스터의 계량 밸브의 밸브 스템을 수용하여 축방향으로(axially) 위치시키는 리셉터클(receptacle)을 가진 스템 블록을 포함하고 에어로졸 캐니스터의 계량 밸브를 작동시키기 위해 에어로졸 캐니스터의 바이알에 대해 변위가능하며, 섬프(ump)가 상기 리셉터클의 아래에 연장되고, 스템 블록은 약학 제제를 위한 방출 오리피스 및 약학 제제의 분배 용량(dispensed dose)을 섬프로부터 방출 오리피스까지 통과시킬 수 있는 이송 채널을 추가로 한정하는 것인 액추에이터

[0010] 를 포함하고,

[0011] 여기서 액추에이터는 에어로졸 플룸(plume)을 위한 송출구를 더 포함하고, 방출 오리피스는 에어로졸 플룸이 송출구를 통과해 나가도록 배치되며, 장치는 방출 오리피스로부터 30 mm의 거리에서 측정된 분무력(spray force) 값이 40 mN 이하인 분배 용량을 위한 에어로졸 플룸을 생성하는데 적합하다.

[0012] 본 발명에 따른 일 실시양태에서, 제제는 용액 제제이다. 본 발명에 따른 대안적인 일 실시양태에서, 제제는 현탁 제제이다. 따라서, 제제라는 용어의 사용은 용액 제제와 현탁 제제 둘다를 포함한다.

[0013] 본 발명은 또한 약학 제제(용액 또는 현탁액)를 계량된 용량으로 비강으로 전달하기 위한 비강 분무 장치의 용도를 제공한다.

[0014] 놀랍게도, 비강 분무 제제를 비강으로 전달하는데 사용된 비강 분무 장치가 소위 "소프트 분무(soft spray)"를 제공하는데 적합하다면, 심지어 높은 수준의 보조 용매를 함유하는 제제라도 이러한 비강 분무 제제에서 충분히 용인된다는 점을 밝혀내었다. 후술되는 추진제에 기초한 제제를 가진 비강 분무 장치는 불량한 환자 내약성의 단점을 겪지 않으면서 계량식 가압 에어로졸 캐니스터의 이점을 제공한다.

### 도면의 간단한 설명

[0015] 본 발명은 첨부된 도면을 참조하여 기술될 것이다:

도 1은 본 발명에 따른 비강 분무 장치의 개략적인 절단 사시도이고;

도 2는 pMDI에 대한 통상적인 밸브를 도시하고;

도 3은 도 1의 비강 분무 장치의 일부를 보다 상세히 도시하고 있는 또 다른 절단도이고;

도 4는 도 1 및 3에 도시된 비강 분무 장치에 대한 일 구성요소를 도시하고 있는 단면도이고;

도 5는 4종의 상이한 비강 분무 장치에 대해, 분무력 값에 대한 구동 변수(actuation variables)의 영향력을 보여주는 도표이다.

# 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0016] 본 발명의 비강 분무 장치는 활성 성분을 함유한다. 본 발명의 약학 제제는 활성 성분 및 추진제를 포함한다. 기본적으로, 제제 중에서 가용성이거나 현탁되고 체강(cavity), 예컨대 코 점막을 통해 작용하는 임의의 약학적으로 활성인 성분이 본 발명에 사용될 수 있다. 활성 성분은 일반적으로, 치료적 유효량으로, 즉 환자에 투여되는 약제의 계량된 부피가 의도된 치료 작용을 일으키는데 효과적인 약물의 양을 함유하는 양으로 본 발명의 제제에 존재한다. 본 발명의 제제에 사용될 수 있는 활성 성분의 비제한적인 예들은 하기와 같다:
- [0017] (i) 스테로이드, 예컨대 알코메타손, 베클로메타손, 베타메타손, 부데소나이드, 시클레소나이드, 클로베타솔, 데플라자코르트(deflazacort), 디플루코르톨론, 데속시메타손, 텍사메타손, 플루드로코르티손, 플루니솔리드, 플루오시놀론, 플루오메톨론, 플루티카손, 히드로코르티손, 모메타손 푸로에이트, 난드로론 데카노에이트, 네오마이신 설페이트, 리백솔론, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론 및 트리암시놀론 아세토나이드. 스테로이드는 바람직하게는 베클로메타손 디프로피오네이트, 부데소나이드, 플루티카손 프로피오네이트 또는 모메타손 푸로에이트이다. 베클로메타손 디프로피오네이트(beclomethasone dipropionate)(베클로메타손(beclometasone) 디프로피오네이트(INN) 또는 (8S,9R,10S,11S,13S,14S,16S,17R)-9-클로로-11-히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-17-[2-(프로피오닐옥시)아세틸]-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일 프로피오네이트(IUPAC)라고도 명명됨)가 특히 바람직하다.
- [0018] (ii) 단기작용 및 장기작용  $\beta_2$ -아드레날린 작용제(agonist). 장기작용  $\beta_2$ -작용제(LABA)는 포르모테롤, 살메테롤 및 이의 염들, 예컨대 포르모테롤 푸마레이트 및 살메테롤 크시나포에이트를 포함한다. 단기작용  $\beta_2$ -작용제는 살부타몰, 테르부탈린 및 이의 염들, 예컨대 살부타몰 설페이트를 포함한다.
- [0019] (iii) 항콜린제, 예컨대 무스카린성 수용체 길항제, 예를 들면 텍스피로니움 브로마이드(dexpyrronium bromide), 글리코피로니움 브로마이드(glycopyrronium bromide), 이프라트로피움 브로마이드(ipratropium bromide), 옥시트로피움 브로마이드(oxitropium bromide) 및 티오토트로피움 브로마이드(tiotropium bromide).
- [0020] (iv) 기타 약물, 예컨대 ACE 억제제, 아세틸콜린에스테라제 억제제, 알파-차단제(blocker), 진통제, 예를 들면, 오피오이드, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 항부정맥제, 항생제, 항암제, 혈액응고 방지제, 항우울제, 구토방지제, 항히스타민제, 항진균제, 항염증제, 항정신병약물, 항바이러스제, 비스포스포네이트, 칼슘 채널 차단제, 이뇨제, 도파민 작용제, 호르몬제(hormonal drugs), 혈당강화제(hypoglycaemics), 면역글로불린, 류코트리엔 수용체 길항제, 국소 마취제, 점액용해제(mucolytic agents), 마약성(narcotic) 작용제 및 아편 해독제(opiate antidotes), 질산염, NMDA 수용체 길항제, 핵산, 포스포디에스테라제 4(PDE4) 억제제, 폴리펩티드, 칼슘 채널 조절제, 세로토닌 작용제, 세로토닌 길항제, 금연약물 및 교감신경유사약물.
- [0021] 활성 성분의 치료적 유효량이 전달될 필요가 있고 이러한 양은 활성 성분의 성질(nature)에 따라 달라질 것이다. 전형적인 범위는 1  $\mu\text{g}$  내지 1 mg이다. 바람직한 일 실시양태에서, 본 발명의 비강 에어로졸 장치는 50  $\mu\text{g}$  이상, 더욱 바람직하게는 60  $\mu\text{g}$  이상, 가장 바람직하게는 70  $\mu\text{g}$  이상의 활성 성분의 전달 용량(delivered dose)을 제공하며, 동시에 원하는 "소프트 분무"를 제공한다.
- [0022] 본 발명의 약학 제제의 추진제는 바람직하게는 히드로플루오로알칸(HFA) 추진제, 더욱 바람직하게는 P134a(1,1,1,2-테트라플루오로에탄), P227(1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판) 또는 이의 혼합물이다. 필요하다면 다른 히드로플루오로카본, 탄화수소 또는 지방족 가스(예를 들어, 부탄 또는 디메틸에테르)를 첨가하여 추진제 특성을 변형시킬 수 있다. 그러나, P134a 및/또는 P227이 존재하는 유일한 추진제인 것이 바람직하다. 추진제는 제제의 총 중량을 기준으로 바람직하게는 80 내지 99% w/w, 더욱 바람직하게는 90 내지 98% w/w를 구성한다.
- [0023] 본 발명은 모든 종류의 약학 제제를 전달하기 위한 비강 분무 장치에 적용가능하지만, 활성 성분을 위한 보조 용매를 포함하는 약학 제제를 전달하는데 특히 효과적이다. 보조 용매는 일반적으로 활성 성분을 가용화시키기 위해 존재하며, 따라서 보조 용매의 정확한 성질은 활성 성분의 성질에 좌우될 것이다. 그러나, 보조 용매는 바람직하게는  $\text{C}_{2-6}$  지방족 알콜, 예컨대 에탄올 또는 프로필렌 글리콜이고, 에탄올이 바람직하다. 필요한 경우, 보조 용매는 제제에 존재하는 약제를 실질적으로 모두 용해시키고 시판 에어로졸 제품이 겪는 시간 및 조건에 걸쳐 용해된 약제를 유지하는데 충분한 양으로 존재한다. 바람직하게는 보조 용매는  $-20^\circ\text{C}$ 까지 온도가 하강하더라도 활성 성분의 침전을 방지하는 양으로 존재한다. 보조 용매는, 예를 들어 약제의 제조 동안 활성 성분에게 흡수되는 미량의 수분이 용인될 수는 있지만, 바람직하게는 무수 용매이다. 무수 에탄올이 특히



바람직하다. 보조 용매, 바람직하게는 에탄올은 제제의 총 중량을 기준으로 전형적으로 1-20% w/w, 더욱 바람직하게는 6-15% w/w, 가장 바람직하게는 약 8% w/w로 존재한다.

[0024] 본 발명의 일 특정 실시양태에서, 약학 제제는 베클로메타손 디프로피오네이트, 에탄올, 및 1,1,1,2-테트라플루오로에탄(P134a), 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판(P227) 및 이의 혼합물로부터 선택된 추진제를 포함한다. 이러한 제제는 전형적으로 계절성 알레르기 비염(고초열 포함) 및 연중(perennial) 비염의 예방 및/또는 치료에 사용된다. 활성 성분인 베클로메타손 디프로피오네이트는 일반적으로, 치료적 유효량으로, 즉 환자에 투여되는 약제의 계량된 부피가 의도된 치료 작용을 일으키는데 효과적인 약물의 양을 함유하는 양으로 본 발명의 제제에 존재한다. 에어로졸 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 바람직하게는 0.02 내지 0.6% w/w, 더욱 바람직하게는 0.05 내지 0.5% w/w의 베클로메타손 디프로피오네이트를 함유한다.

[0025] 본 발명에 따른 바람직한 제제는 0.02 내지 0.6% w/w의 베클로메타손 디프로피오네이트, 1 내지 20% w/w의 에탄올 및 80 내지 99% w/w의 추진제를 포함하고, 여기서 중량 백분율은 에어로졸의 총 중량을 기준으로 한다. 특히 바람직한 제제는 실질적으로 베클로메타손 디프로피오네이트, 에탄올, 및 1,1,1,2-테트라플루오로에탄, 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판 및 이의 혼합물로부터 선택된 추진제로 구성되며; 더욱 바람직하게는 제제는 이들 성분으로 구성된다.

[0026] 본 발명의 약학 제제는 바람직하게는 실질적으로 계면활성제를 함유하지 않는다. 계면활성제는 현탁액을 안정화시키기 위해 종종 현탁액에 부가된다. 그러나, 본 발명의 제제가 용액인 경우, 계면활성제가 요구되지 않는다. 그럼에도 불구하고, 제제에 악영향을 미침이 없이 소량이 용인될 수 있다. 바람직하게는 제제는 제제의 총 중량을 기준으로 0.0005% w/w 이하의 계면활성제를 함유한다. 바람직한 제제는 계면활성제를 함유하지 않는다. 올레산 및 레시틴과 같은 계면활성제는 활성 성분이 추진제와 에탄올의 혼합물에 용해될 때 활성 성분의 화학적 분해를 촉진하는 것으로 간주되기 때문에 상당량의 계면활성제의 존재는 베클로메타손 디프로피오네이트의 용액 제제에 대해서는 바람직하지 않은 것으로 여겨진다.

[0027] 본 발명의 약학 제제는 교반 또는 초음파분해 처리하면서 원하는 양의 보조 용매에 원하는 양의 활성 성분을 용해시킴으로써 제조될 수 있다. 이후, 통상적인 콜드-필(cold-fill) 또는 압력-필(pressure-fill) 방법을 사용하여 에어로졸 캐니스터를 충전할 수 있다.

[0028] 본 발명은 비강 안으로 약학 제제를 계량된 용량으로 전달하기 위한 비강 분무 장치를 제공한다. 본 발명의 장치는 가압 에어로졸 캐니스터를 포함한다. 이러한 캐니스터는 업계에 공지되어 있으며 상업적으로 입수가능하다. 에어로졸 캐니스터(3)는 전형적으로 알루미늄 또는 알루미늄 합금으로 구성된다. 에어로졸 캐니스터(3)의 내부 표면은 플루오로카본 중합체, 예컨대 PTFE 또는 FEP로, 경우에 따라 부착 촉진을 위한 비-플루오르화 중합체, 예컨대 PES와 함께, 코팅될 수 있다. 캐니스터는 활성 성분과 추진제를 포함하는 약학 제제를 함유하는 바이알을 포함한다. 에어로졸 캐니스터는 바이알에 대해 축방향으로 변위가능한 밸브 스템을 가진 계량 밸브를 더 포함하며 밸브 스템을 통해 약학 제제의 계량된 용량을 분배한다. 본 발명의 장치는 또한 에어로졸 캐니스터를 위한 액추에이터를 포함하며, 액추에이터는 에어로졸 캐니스터의 밸브 스템을 수용하여 축방향으로 위치시키는 리셉터클을 가진 스템 블록을 포함하고 에어로졸 캐니스터의 계량 밸브를 작동시키기 위해 에어로졸 캐니스터의 바이알에 대해 변위가능하다. 스템 블록은 약학 제제를 위한 방출 노즐 및 약학 제제의 분배 용량을 밸브 스템으로부터 방출 오리피스까지 통과시킬 수 있는 이송 채널을 추가로 한정한다. 액추에이터는 에어로졸 풀륨을 위한 송출구, 예컨대 노즈 피스(nose piece)를 더 포함하고, 방출 오리피스는 에어로졸 풀륨이 송출구를 통과해 나가도록 배치된다.

[0029] 본 발명에 따르면, 장치는 바람직하게는 방출 오리피스로부터 30 mm의 거리에서 측정된 분무력 값이 40 mN 이하인 제제 조성물의 분배 용량을 위한 에어로졸 풀륨을 생성하는데 적합하다.

[0030] 도 1을 참조하면, 본 발명에 따른 비강 분무 장치(1)는 통상적인 가압 계량식 흡입기(pMDI)에 기초하지만, 구강을 통한 흡입을 위해서 보다는 비강을 통한 사용을 위해 변형된 것이다. 따라서, 장치(1)는 사용자의 비강으로 전달하기 위한 약학 제제를 함유하는 에어로졸 캐니스터(3)를 수용하는 액추에이터(2)를 포함한다.

[0031] 에어로졸 캐니스터(3)는 표준 디자인 및 사양에 맞게 제작되며 약학 제제를 함유하는 실질적으로 원통형인 바이알 본체(4)를 포함한다. 에어로졸 캐니스터(3)는 앞서 기재한 바와 같이 약학 제제로 충전된다. 바이알 본체(4)는 압력에 의해 약학 제제를 기밀식으로 밀봉하기 위해 상기 본체의 립(lip) 위에서 주름이 잡힌 이음관(ferrule)(5)이 구비된다.

[0032] 에어로졸 캐니스터(3)의 이음관(5)은, 계량 밸브(6)의 매 작동시마다 약학 제제의 계량된 양을 사용자에게 전달

하도록 디자인된 계량 밸브(6)가 구비된다. 계량 밸브(6)는 제조사, 예컨대 컨소르트 메디칼 피엘씨(Consort Medical plc) 및 3M 드러그 딜리버리 시스템즈(3M Drug Delivery Systems)로부터 입수가 가능한 공지된 유형이다. 본 발명의 장치에서 사용하기 적합한 계량 밸브에 대한 추가 설명을 위해 WO 99/47195를 참조하기 바란다. 밸브(6)는 일반적으로 계량 챔버(7)(도 1에서는 눈으로 확인이 되지 않지만, WO 99/47195로부터 재현된 도 2에 도시되어 있음) 및 이음관(5)으로부터 외부로 돌출된 좁은 튜브 형태의 밸브 스템(8)을 포함한다. 계량 밸브(6)는, 약학 제제의 계량된 양이 스템(8)을 통해 계량 챔버로부터 발산되도록 하기 위해 밸브 스프링(9)의 작용에 대하여 밸브 스템(8)을 밸브 본체 중으로 변위시킴으로써 작동된다. 약학 제제의 추진제 성분은 대기 중으로 방출시 기화함으로써 활성 성분의 분무화(atomisation)를 유도한다. 이후, 밸브 스템(8)이 밸브 스프링(9)의 작용하에 출발 위치로 복귀되어짐에 따라 계량 챔버(7)는 약학 제제로 재충전된다.

[0033]

도 1을 더욱 참조하면, 에어로졸 캐니스터(3)가 액추에이터(2)의 본체(10)의 개방 단부 안으로 수용되고, 밸브 스템(8)은 액추에이터(2)의 스템 블록(11) 안으로 수용되어 스템 블록(11)에 의해 축방향으로 위치한다. 액추에이터 본체(10)는 주조(성형)된 플라스틱 구성요소이고 스템 블록(11)은 액추에이터 본체(10)의 폐쇄된 단부로부터 나온 돌출부로서 형성된다. 스템 블록(11)은 에어로졸 캐니스터(3)의 밸브 스템(8)과 끼워 맞춤식(interference fit)으로 구성된 원통형 리셉터클을 포함한다. 액추에이터 본체(10)는 일반적으로, 실질적으로 원형인 단면을 가진 슬리브(sleeve)형 부분을 한정하며, 슬리브형 부분 내에서 에어로졸 캐니스터(3)가 스템 블록(11)과 밸브 스템(8)에 대해 축방향으로 변위가 가능하며 이에 따라 계량 밸브(6)가 작동되어진다. 에어로졸 캐니스터(3)의 비밸브형 단부측 부분은 사용시 노출되어 있어 사용자가 수동식 압력을 인가하여 에어로졸 캐니스터를 밸브 스템에 대해 변위시킬 수 있다.

[0034]

비록 상술된 관점에서 유사하지만, 본 발명에 따른 비강 분무 장치(1)는 두가지 주요 측면에서 통상적인 pMDI와 상이하다.

[0035]

첫째, 액추에이터 본체(10)는 분무화된 약학 제제를 비강으로 전달하기 위한 (마우스 피스(mouth piece) 보다는) 노즈 피스(12) 형태의 송출구를 한정한다. 송출구는 콧구멍 안으로의 삽입에 적합한 튜브형 노즈 피스일 수 있으며, 노즈 피스의 원형 단부는 내경이 5 내지 7.5 mm, 바람직하게는 약 7.2 mm일 수 있다. 송출구, 방출 오리피스 및 이송 채널은 서로에 대해 일렬로 정렬될 수 있으며, 즉, 이들은 실질적으로 동일한 축을 가질 수 있다. 송출구의 축은 에어로졸 캐니스터와 스템 블록의 리셉터클에 대해 실질적으로 수직이거나, 또는 최대 20° 내지 수직의 각으로 놓일 수 있다. 바람직하게는 노즈 피스(12)의 축은 액추에이터 본체(10)의 슬리브형 부분과 약 80°의 각을 이룬다. 노즈 피스(12)는, 밸브 스템에서 생성된 에어로졸 풀륨이 노즈 피스(12)를 통해 비강 안으로 전달될 수 있도록 스템 블록(11)과 직접적으로 마주한다.

[0036]

둘째, 본 발명에 따른 비강 분무 장치(1)는 스템 블록(11)의 디자인 관점에서 통상적인 pMDI와 상이하다. 통상적인 pMDI의 스템 블록은 송출구와 마주하는 방출 오리피스와 함께 구조되며, 약학 제제가 에어로졸 캐니스터로부터 송출구를 통해 밖으로 전달할 수 있도록 방출 오리피스가 스템 블록의 리셉터클에 유동적으로(fluidly) 연결된다. 이에 반해, 본 발명에 따른 비강 분무 장치(1)는 이송 채널(13)(도 1에서는 충분히 도시되지 않음)이 구비된 스템 블록(11)을 가지며, 이송 채널을 통해 약학 제제가 에어로졸 캐니스터(3)로부터 노즈 피스(12)를 통해 사용자의 비강 안으로 전달될 수 있다. 도 1에서, 스템 블록(11)은 스템 블록(11)의 리셉터클의 아래의 섕프(15)로부터 소켓(16)을 규정하고 있는 개구 안으로 연장된 이송 채널(13)의 제1 부분을 갖는 것으로 도시되어 있다. 섕프(15)는 막힘(blockage) 방지에 도움이 되도록 바람직하게는 둥근 형태이다. 소켓(16)은 이송 채널(13)의 제2 부분(18) 및 방출 오리피스(19)를 한정하는 구조된 플라스틱 인서트(17)를 수용하는데 적합하며, 이에 대해서는 이하에서 보다 상세히 기재하도록 한다(도 1에서 인서트(17)가 절단된 상태가 아닌 점에 주목하기 바람). 제1 부분(14)과 제2 부분(18)(도 3에서)은 함께 이송 채널(13)을 한정하며 이를 통해 약학 제제가 에어로졸 캐니스터(3)로부터 노즈 피스(12)를 통해 사용자의 비강 안으로 전달될 수 있다. 즉, 이송 채널(13)은 스템 블록(11)의 섕프(15)와 유체 연통하는 제1 부분(14) 및 방출 오리피스(19)와 유체 연통하는 제2 부분(18)을 가지며, 제2 부분(18)과 방출 오리피스(19)는 액추에이터의 스템 블록에 형성된 개구 안으로 수용된 별도의(separate) 인서트에 의해 한정된다.

[0037]

도 3은 도 1과 유사한 도면이지만, 이송 채널의 제2 부분(18)과 방출 오리피스(19)를 보여주기 위해 인서트(17)가 절단된 상태이다. 보다 명확하게는 에어로졸 캐니스터(도 3에서는 도시되지 않음)의 밸브 스템(8)을 축방향으로 위치시키기 위해 섕프(15)가 스템 블록(11)의 리셉터클보다 좁은 형태로 도시될 것이다. 인서트(17)의 일 단부는 방사형 플랜지가 구비되며 이 플랜지로부터 탄성(resilient) 슬리브(20)가 이송 채널(13)의 제2 부분(18) 및 방출 오리피스(19)와 공축 관계(coaxial relationship)로 연장되어 있다. 탄성 슬리브(20)는 소켓(16)에서 끼워 맞춤을 제공한다. 대안으로 또는 부가적으로, 인서트(17)는 스템 블록에 형성된 상응하는 수단



과 맞물림을 위한 기계적 잠금 수단, 예컨대 소켓(16)의 측벽에 형성된 상응하는 고리형(annular) 그루브 안에서 고정하도록 배치된 고리형 플랜지(도 4에서 플랜지(21) 참조)가 구비될 수 있다.

[0038] 이송 채널(13)의 제2 부분(18) 및 방출 오리피스(19)는 액추에이터(2)의 스텝 블록(11)에 형성된 개구 안으로 수용된 별도의 인서트(17)에 의해 한정되는 것으로 도시되어 있다. 이러한 구성은 다수의 이점을 제공할 수 있다. 예를 들어, 비강 분무 장치는 단순히 상기 인서트의 디자인을 변경함으로써 구성되어질 수 있다. 또한, 인서트는 비강 분무 장치의 다른 구성요소들 보다 작은 공차(tolerance)를 가지도록 제작될 수 있다. 이러한 방식으로, 비강 분무 장치의 전달 용량과 분무력 값에 있어 단위 대 단위(unit-to-unit) 변동을 감소시킬 수 있다. 그러나, 본 발명의 장치는 별도의 인서트에 한정되지 않으며 이송 채널(13)의 제1 부분(14)과 제2 부분(18)은 단일(unitary) 구조로 일체형으로 형성될 수 있다. 이러한 단일 구조는 사출 성형에 의해 형성될 수 있다.

[0039] 이송 채널(13)은 바람직하게는 원형 단면을 가진다. 이는 또한 바람직하게는 방출 오리피스(19)를 향해 좁아진다. 이송 채널(13)은, 예를 들어 챔버의 측벽이 0.5 내지 3°, 바람직하게는 약 1°의 각을 형성하도록 방출 오리피스 단부를 향해 좁아질 수 있다. 이러한 방식으로 챔버를 점차 감소시킴으로써 막힘 위험이 감소될 수 있을 것으로 생각한다. 막힘 위험은 또한 유로(fluid path)에 날카로운 모서리를 피함으로써 감소될 수도 있다. 추가의 바람직한 특징은 1.0 내지 3.0 mm, 바람직하게는 1.2 내지 2 mm, 가장 바람직하게는 약 1.5 mm의 최대 횡단 치수(transverse dimension)이다. 이송 채널(13)은 길이가 3 내지 20 mm, 더욱 바람직하게는 4 mm 내지 15 mm, 더욱 바람직하게는 4 내지 10 mm, 가장 바람직하게는 약 7 mm이다. 이송 채널(13)은, 팽창(expansion) 챔버가 없는 장치를 사용하여 생성된 에어로졸 풀륨과 비교했을 때, 특히 에어로졸 풀륨을 위한 분무력 값을 감소시킴으로써 에어로졸 풀륨의 분무 특성을 변화시키기 위한 팽창 챔버로서 작용한다.

[0040] 방출 오리피스(19)는 직경이 0.15 내지 0.65 mm, 바람직하게는 0.20 내지 0.50 mm, 가장 바람직하게는 약 0.4 mm이다. 0.15 mm 보다 작은 방출 오리피스는 쉽게 막힐 수 있는 것으로 여겨진다. 이송 채널(13)의 출구 단부와 방출 오리피스의 개구 사이에서 측정된 방출 오리피스의 길이("랜드 길이(land length)"로도 알려짐)는 0.5 내지 1.0 mm, 바람직하게는 0.6 내지 0.9 mm, 가장 바람직하게는 약 0.65 mm 이다. 방출 오리피스의 길이는 에어로졸 풀륨의 형상(분포)에 크게 영향을 미칠 수 있기 때문에 중요한 것으로 여겨진다. 집중된(focused) 풀륨은 용량의 대부분이 사용자의 비강으로 전달되어 액추에이터(2)의 표면에 존재하지 않도록 하는데 있어 중요하다.

[0041] 도 4는 도 1 및 3에 도시된 비강 분무 장치와 함께 사용하기 적합한 인서트(17)를 도시하고 있는 단면도이다. 유사한 참조 번호는 동일하거나 상응하는 구성요소를 나타낸다. 인서트(17)의 길이는 이송 채널(13)의 부피에 영향을 미칠뿐만 아니라, 방출 오리피스(19)로부터 송출구(12)의 거리를 변화시킨다. 이러한 거리가 감소할수록(예를 들어, 보다 긴 인서트를 사용함으로써) 용량의 보다 큰 비율이 사용자의 비강으로 전달되는 것으로 생각된다.

[0042] 앞서 기재한 비강 분무 장치(1)의 사용 이전에, 사용자는 pMDI 경우의 일반적인 실행과 같이 장치(1)를 수회 흔든다. 장치(1)를 사용하기 위해, 사용자는 노즈 피스(12)를 콧구멍 안으로 삽입하고 에어로졸 캐니스터(3)의 노출된 단부를 내리누른다. 밸브 스텝(8)에 대한 캐니스터(3)의 변위에 의해 계량 밸브(6)가 작동하고 약학 제제의 계량된 양이 에어로졸 캐니스터(3)의 계량 챔버로부터 분출된다. 제제는 스프(15)를 통과하여 이송 채널(13) 안으로 들어가며 이송 채널에서 제제는 방출 오리피스(19)와 노즈 피스(12)를 통해 최종적으로 방출되기 이전에 제어된 팽창(controlled expansion)을 겪는다.

[0043] 앞서 기재한 바와 같이, 본 발명은 비강 분무 장치를 제공하며 소프트 분무 특성(이는 방출 오리피스(19)로부터 30 mm에서 측정된 분무력 값이 40 mN 이하임을 의미함)을 상기 장치에 제공함으로써 추진제에 기초한 제제의 사용으로 인한 통상적인 불쾌한 작용을 피할 수 있다. 최소 분무력은 덜 중요하며 0이 아닌 임의의 양(+)의 값일 수 있다. 바람직하게는 분무력은 방출 오리피스(19)로부터 30 mm에서 측정시 10 내지 40 mN이다. 이러한 소프트 분무는 사용자에 의해 익히 용인되며 약제의 비강 전달에 pMDI 기법이 적용가능하도록 함으로써 펌프-작용 장치와 연관된 단점을 피할 수 있는 것으로 밝혀졌다.

[0044] 원하는 분무력 값은 앞서 기재한 바와 같이 오리피스 직경, 랜드 길이 및 이송 채널의 기하학적 구조(geometry)의 적절한 조합에 의해 달성될 수 있다. 특히, 보다 낮은 분무력 값은 보다 작은 오리피스 직경에 의해 지지된다. 그러나, 보다 긴 랜드 길이와 횡단 치수가 방출 오리피스를 향해 점차 감소하도록 하는 이송 채널의 기하학적 구조가 또한 바람직하다. 또한, 감소된 용량 균일도 및 심지어 장치의 막힘을 야기할 수 있는 장치의 내부 표면 상에서의 활성 성분의 침착을 방지하기 위해 밸런스가 이루어져야 한다. 바람직한 일 실시양태에서,

방출 오리피스 0.15 내지 0.65 mm의 직경 및 0.5 내지 1.0 mm의 길이를 가지며, 이송 채널은 방출 오리피스 단부를 향해 점차 감소하는 횡단 치수를 가진다.

[0045] 나아가, 본원에 기재된 장치에 의해 유지되는 활성 성분의 용량의 비율은 40% 이하, 바람직하게는 30% 이하, 더욱 바람직하게는 20% 이하일 수 있는 것으로 확인되었다. 장치의 전달 용량의 균일도는, 20% 이하, 바람직하게는 10% 이하의 상대표준편차(RSD)에서 허용될 수 있는 것으로 확인되었다.

[0046] 분무력 값은 방출 오리피스(19)로부터 소정의 거리, 전형적으로 30 mm에서 측정된 값으로서 주어진다. 분무력 값은 통상적인 기법을 사용하여, 예컨대 디지털 로드 셀에 커플링된 충돌판(impaction plate), 예를 들어 영국 노팅햄 소재의 코플리 사이언티픽 리미티드(Copley Scientific Limited)로부터 입수가 가능한 Copley SFT 1000 분무력 시험기를 사용하여 측정될 수 있다. 이 장치는 충돌판 상에 작용하는 힘을 측정하기 위한 디지털 로드 셀에 커플링된 원형 충돌판을 포함한다. 이 장치는 분무 장치가 장착되는 이동식 캐리지를 포함하며 이에 따라 분무 출구가 충돌판 상에 집중되고 이와 마주하게 된다. 이후에 분무 장치가 작동되고 로드 셀이 분무에 대한 분무력 값을 측정한다.

[0047] 분무력 값은 25℃의 온도, 101 kPa의 압력 및 50%의 상대습도의 제어된 조건하에 측정된다. 충돌판은 수직 방향으로 장착된다. 분무 장치는 상기 장치의 방출 오리피스가 충돌판으로부터 30 mm에 위치하도록 이동식 캐리지에 장착된다. 이후 분무 장치가 작동하고 충돌판의 최대 압축력이 기록된다. 시험될 각 장치에 대해 6회 작동 값을 측정한다. 이들 6회 값의 평균이 장치에 대한 분무력 값으로서 기록된다. 측정치는 바람직하게는 70 mm/s의 작동 속도 및 7,000 mm/s<sup>2</sup>의 가속도를 이용하여 취해지지만, 분무력이 이들 변수에 의해 크게 영향을 받지 않기 때문에 중요하지 않다.

[0048] **실시예**

[0049] 실시예 1

[0050] 본 발명에 따른 비강 분무 장치에 대한 분무력 값을 다양한 작동 속도 및 가속도를 이용하여 측정하였다. 시험된 장치는 도 1 및 3에 도시된 유형이며 내경이 8.2 mm인 노즈 피스를 갖도록 구성되었다. 스텝 블록 인서트는 일반적으로 도 4에 도시된 형상을 가졌다. 오리피스 크기는 0.4 mm이고 인서트 길이는 10 mm이다. 장치는 80 µg 용량(엑스-밸브(ex-valve))의 베클로메타손 디프로피오네이트를 제공하도록 구성된 HFA 에어로졸 캐니스터가 로딩되었다. 용액 제제는, 보조 용매로서 작동시마다(per actuation) 에탄올 4.8 mg과 추진제로서 작동시마다 P134a 55.1 mg과 함께, 활성 성분으로서 베클로메타손 디프로피오네이트로 구성되었다. 비교 목적을 위해 다양한 동일한 작동 속도 및 가속도를 이용하여 시판중인 3종류의 수동 펌프형 비강 분무 장치에 대한 분무력 값을 또한 측정하였다. 시험된 장치에 대한 상세한 설명은 표 1에 요약되어 있다.

**표 1**

[0051] 장치

장치	제품명	엑스- 엑추에이터(ex-actuator) 용량(dose) 크기 (µg)	API	제조사
실시예 1	-	80	베클로메타손 디프로피오네이트 (용액)	-
비교예 1	Flonase®	50	플루티카손 프로피오네이트 (현탁액)	GlaxoSmithKline
비교예 2	Nasacort AG®	55	트리암시놀론 아세토나이드 (현탁액)	Sanofi-Aventis
비교예 3	Nasonex®	50	모메타손 푸로에이트 일수화물 (현탁액)	Schering-Plough

[0052] 상술한 시험 절차에 이어 영국 노팅햄 코플리 사이언티픽 리미티드에서 입수가 가능한 Copley SFT 1000 분무력 시험기를 사용하여 시험을 실시하였다. 시험을 위해 미국 매사추세츠주 말보로 프로베리스 사이언티픽 코포레이션(Proveris Scientific Corporation)에서 입수가 가능한 SprayVIEW® Vereo MDx 자동 작동 시스템을 사용하여 본 발명에 따른 비강 분무 장치(실시예 1)를 작동시켰다. 미국 매사추세츠주 말보로 프로베리스 사이언티픽 코포레이션에서 입수가 가능한 SprayVIEW® Vereo NSx 자동 작동 시스템을 사용하여 수동 펌프형 비강 분무 장치(비교예

1-3)를 작동시켰다.

[0053] 시험을 위해 사용된 작동 속도 및 가속도는 시험 결과와 함께 표 2에 기재되어 있다. 결과는 또한 작동을 위한 설정값(actuation settings)에 대한 분무력 값(수직축)을 작도하고 있는 도표로서 도 5에 도시되어 있다. 도표에 따르면, 수동 펌프형 비강 분무 장치용 분무력 값은 작동 파라미터에 따라 크게 달라지지만, 본 발명에 따른 비강 분무 장치의 경우에는 그렇지 않은 것(도 5에서 NQVAR 80  $\mu\text{g}$ )을 확인할 수 있다.

표 2

분무력 값

작동 파라미터		분무력 값 (mN)			
속도 (mm/s)	가속도 (mm/s <sup>2</sup> )	실시예 1	비교예 1	비교예 2	비교예 3
60	6000	31.4	36.8	32.9	38.1
60	7000	30.5	30.6	38.2	39.9
60	8000	32.1	35.1	37.7	47.8
70	6000	29.3	50.7	50.3	39.8
70	7000	33.8	52.2	40.9	50.5
70	8000	29.9	47.4	48.9	51.4
80	6000	29.9	61.8	51.3	57.6
80	7000	30.8	62.3	55.8	54.6
80	8000	30.3	64.9	59.6	55.8

[0055] 분무력 값 데이터에 있어 변동의 주요 원인을 찾기 위해 시험된 4종류의 장치 모두에 대한 결과에 대해 통계적 분석을 실시하였다. 하기 방정식을 사용하여 ANOVA(분산분석)를 실시하였다:

[0056] 
$$y_{ijk} = \mu + T_i + v_j + \alpha_k + (v\alpha)_{jk} + (TV)_{ij} + (T\alpha)_{ik} + (TV\alpha)_{ijk} + \varepsilon_{ijk} \quad (\text{방정식 1})$$

[0057] 여기서  $\mu$  는 전체 평균이고,

[0058]  $y_{ijk}$  는 i번째 장치, j번째 속도 및 k번째 가속도에 대한 분무력 값이고,

[0059]  $T_i$  는 i번째 장치이고,

[0060]  $v_j$  는 속도의 j번째 수준이고,

[0061]  $\alpha_k$  는 가속도의 k번째 수준이고,

[0062]  $v\alpha_{jk}$  는 속도와 가속도의 상호작용(interaction)이고,

[0063]  $TV_{ij}$  는 장치와 속도의 상호작용이고,

[0064]  $T\alpha_{ik}$  는 장치와 가속도의 상호작용이고,

[0065]  $TV\alpha_{ijk}$  는 장치, 속도 및 가속도의 상호작용이고,

[0066]  $\varepsilon$  는 오차 항(error term)이다.

[0067] ANOVA는 가능한 변동의 각 원인에 대한 F 값을 산출하였다. F 값 및 연관 p-값이 표 3에 기록되어 있다.

표 3

시험된 모든 장치에 대한 통계적 분석

원인(Source)	F	p-값	중요?
장치	71.73	<0.0001	예
속도	75.89	<0.0001	예
가속도	2.26	0.1074	아니오

속도*가속도	0.30	0.8806	아니오
장치*속도	12.83	<0.0001	예
장치*가속도	1.04	0.4032	아니오
장치*속도*가속도	1.67	0.0758	아니오

[0069] 표 3에 따르면, 분무력 값 데이터는 사용된 특정 장치, 작동 속도, 및 장치와 작동 속도의 상호작용에 의해 크게 영향을 받는 것을 확인할 수 있다. 이후, 수동 펌프형 비강 분무 장치(비교예 1-3)에 대해서만 축소된(reduced) ANOVA를 실시하였다. 하기 방정식이 사용되었다:

[0070] 
$$y_{ijk} = \mu + \tau_i + v_j + \alpha_k + (v\alpha)_{jk} + \varepsilon_{ijk} \quad (\text{방정식 2})$$

[0071] 여기서  $\mu$  는 전체 평균이고,

[0072]  $\tau_i$  는 i번째 장치이고,

[0073]  $v_j$  는 속도의 j번째 수준이고,

[0074]  $\alpha_k$  는 가속도의 k번째 수준이고,

[0075]  $v\alpha_{jk}$  는 속도와 가속도의 상호작용이고,

[0076]  $\varepsilon$  는 오차 항이다.

[0077] F 값 및 연관 p-값이 표 4에 기록되어 있다.

표 4

[0078] 수동 펌프형 비강 분무 장치에 대한 통계적 분석

원인	F	p-값	중요?
장치	1.56	0.2127	아니오
속도	73.41	<0.0001	예
가속도	2.05	0.1323	아니오
속도*가속도	0.10	0.9811	아니오

[0079] 표 4로부터, 작동 속도가 수동 펌프형 비강 분무 장치의 분무력 값에 대한 변동의 중요 원인임을 알 수 있다. 본 발명에 따른 비강 분무 장치(실시예 1)에 대해서도 축소된 ANOVA를 실시하였다. 하기 방정식을 사용하였다:

[0080] 
$$y_{ijk} = \mu + v_j + \alpha_k + (v\alpha)_{jk} + \varepsilon_{ijk} \quad (\text{방정식 3})$$

[0081] 여기서  $\mu$  는 전체 평균이고,

[0082]  $v_j$  는 속도의 j번째 수준이고,

[0083]  $\alpha_k$  는 가속도의 k번째 수준이고,

[0084]  $v\alpha_{jk}$  는 속도와 가속도의 상호작용이고,

[0085]  $\varepsilon$  는 오차 항이다.

[0086] F 값 및 연관 p-값이 표 5에 기록되어 있다.

표 5

[0087] 본 발명에 따른 비강 분무 장치에 대한 통계적 분석

원인	F	p-값	중요?
속도	0.43	0.6541	아니오
가속도	0.96	0.3903	아니오

속도*가속도	1.40	0.2500	아니오
--------	------	--------	-----

[0088] 표 5로부터, 작동 속도, 작동 가속도 및 속도와 작동 가속도의 상호작용 어느 것도 분무력 값에 대한 변동의 주요 원인으로 여겨지지 않는 것을 알 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 비강 분무 장치는 작동 속도 및/또는 가속도와 상관없이 일관된(consistent) 분무력 값의 이점을 제공한다. 이러한 이점은 일관된 속도로 반복적으로 장치를 작동시키기 어려울 수 있는 나이가 매우 어린 사람 및 연장자에 의한 사용과 관련되었을 때 특히 중요하다.

[0089] 실시예 2-5

[0090] 상이한 스템 블록 인서트를 가진 도 1 및 3에 도시된 유형의 시험 장치를 사용하여 추가 시험을 실시하였다. 장치들 각각은 내경이 7.2 mm인 노즈 피스를 갖도록 구성되었다. 각 장치의 스템 블록 인서트는 표 6에서 제공된 치수와 함께 도 4에 일반적으로 도시된 형상을 가졌다. 오리피스 크기는 0.4 mm이고, 인서트 길이는 10 mm이고, 렌드 길이는 0.65 mm이고, 팁(tip) 직경은 6.4 mm이다. 장치는 100  $\mu$ g 용량(엑스-벨브)의 베클로메타손 디프로피오네이트를 제공하도록 구성된 HFA 에어로졸 캐니스터가 로딩되었다. 용액 제제는, 보조 용매로서 작동시마다 에탄올 4.8 mg과 추진제로서 작동시마다 P134a 55.1 mg과 함께, 활성 성분으로서 베클로메타손 디프로피오네이트로 구성되었다.

표 6

[0091] 장치

실시예 번호	방출 오리피스 직경 (mm)	인서트 길이 (mm)
실시예 2	0.22	5
실시예 3	0.22	10
실시예 4	0.4	5
실시예 5	0.4	10
비교예 4	0.7	5
비교예 5	0.7	10

[0092] 앞서 기재한 시험 절차를 이용하여 비강 분무 장치에 대한 분무력 값을 시험하였다. 시험 결과가 표 7에 나타나 있다.

표 7

[0093] 분무력 값 및 RSD

실시예 번호	분무력 값 (mN)	RSD(%)
실시예 2	8.7	13
실시예 3	10.8	19
실시예 4	29.8	6
실시예 5	34.1	6
비교예 4	51.4	13
비교예 5	53.3	13

[0094] 4종류의 모든 실시예가 40 mN 이하의 분무력 값을 제공하였음을 알 수 있다. 2종류의 비교예는 상기 수치를 초과하는 분무력 값을 제공했으며, 이에 따라 본 발명의 범위를 벗어난다. 모든 경우에서 상대표준편차(RSD)는 20% 미만이었다. 본 발명에 따른 비강 분무 장치에 대한 분무력 값은 스템 블록 인서트의 크기 및 형상에 크게 의존하는 것으로 인식되어진다. 일반적으로, 임의의 정해진 용량 크기의 경우, 보다 작은 오리피스 직경과 보다 짧은 인서트 길이를 사용하여 보다 낮은 분무력 값이 얻어질 수 있다.

[0095] 활성 성분의 전달 용량에 있어 변동을 측정하기 위해 상기 비강 분무 장치들에 대해 분무량 균일도(spray content uniformity, SCU)를 시험하였다. 시험 결과가 표 8에 나타나 있다.

표 8

[0096]

전달 용량

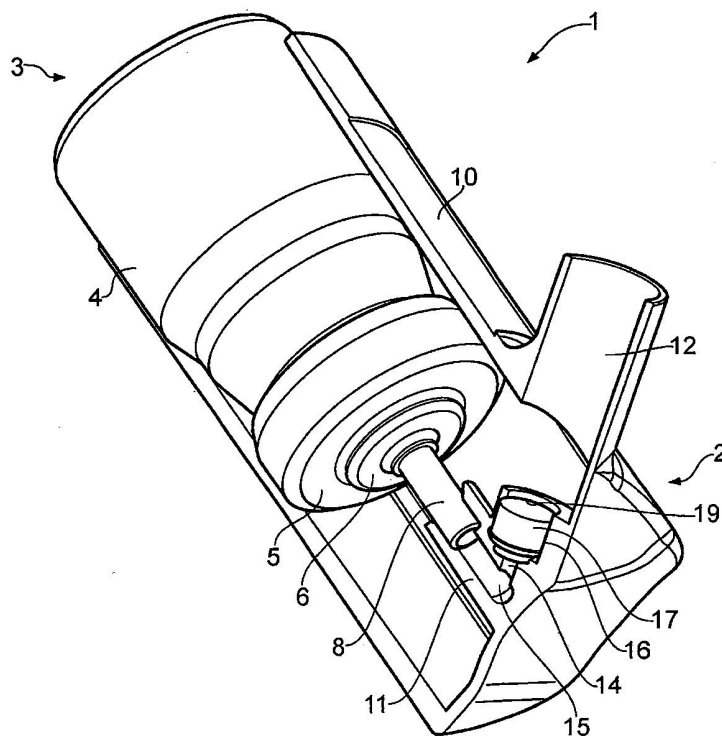
	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	비교예 1	비교예 2
밸브를 통한 전달 용량 ( $\mu\text{g}$ )	123.5	103.8	109.8	100.6	106.5	101.5
RSD (%)	8	12	10	6	8	6
액추에이터를 통한 전달 용량 ( $\mu\text{g}$ )	79.1	80.9	73.1	77.9	71.5	78.7
RSD (%)	9	9	14	4	8	6
액추에이터에서 유지 (%)	36	22	34	22	33	22

[0097]

시험된 실시예 및 비교예 모두 허용가능한 상대표준편차(RSD)에서 액추에이터를 통한 전달 용량이 70  $\mu\text{g}$  이상이었음을 알 수 있다. 또한, 모든 경우에서, 밸브를 통해 전달된 용량의 40% 미만이 액추에이터의 표면 상에 유지되었다. 인서트 길이가 10 mm인 실시예 2 및 4는 액추에이터에서의 용량 유지에 있어 크게 감소하였다.

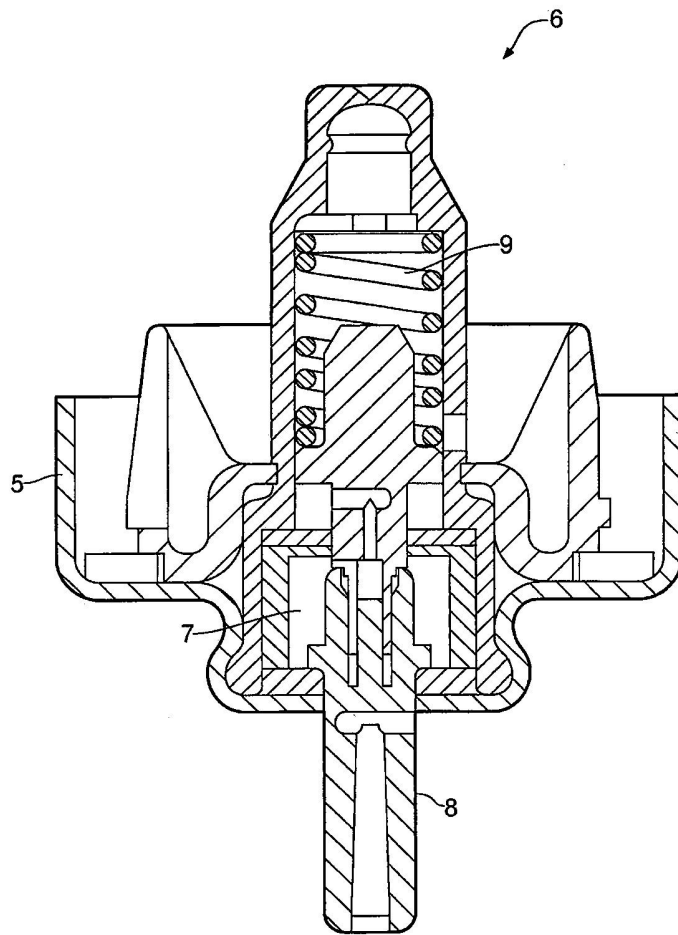
도면

도면1

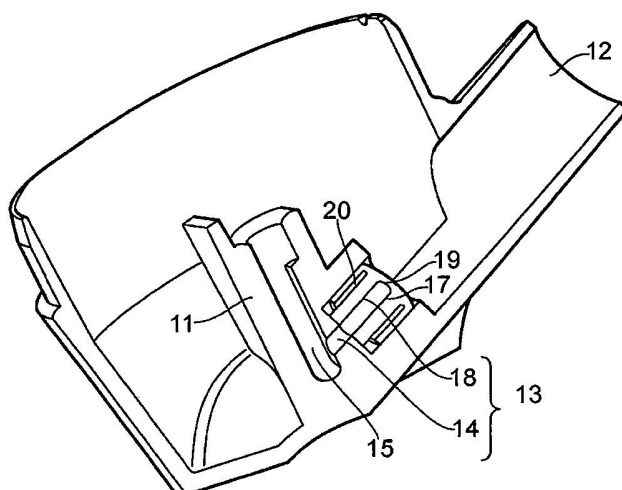




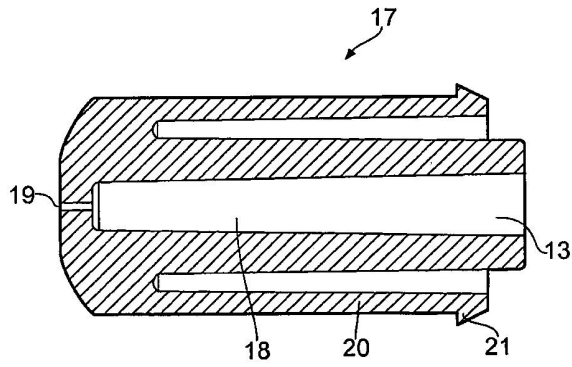
도면2



도면3



도면4



도면5

