



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0100537
(43) 공개일자 2014년08월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61M 15/00 (2006.01) A61M 16/20 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-7017043
(22) 출원일자(국제) 2012년12월03일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2014년06월20일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2012/074278
(87) 국제공개번호 WO 2013/083530
국제공개일자 2013년06월13일
(30) 우선권주장
11192004.7 2011년12월05일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
치에시 파마슈티시 에스.피.아.
이탈리아, 아이-43100 파르마, 26/에이. 비아 팔
레르모
(72) 발명자
레위스, 데이비드, 앤드류
이탈리아 아이-43122 파마 비아 파레르모 26/에이
(74) 대리인
특허법인 남앤드남

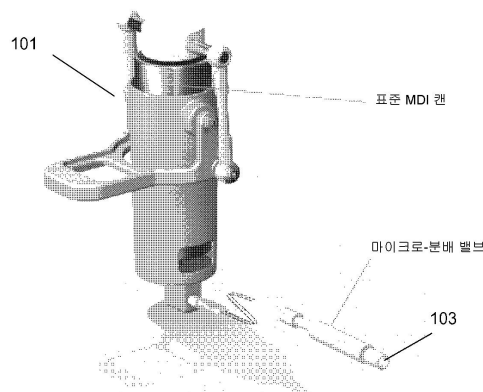
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 전자식 MDI 모델을 위한 방법 및 시스템

(57) 요약

본 발명의 바람직한 실시예들에 따른 방법 및 시스템은 일련의 더 짧은, 저 용적 버스트들로서 총 도스 용적을 "펄싱"함으로써 에어로졸 약제들의 분배를 최적화하는 것을 허용한다. 저 용적, 예를 들면 <10 μ l에서 계량할 때 에어로졸 성능은 특히 고 총 도스 용적을 달성하도록 도스를 펄싱할 때 미세 입자 분율에서의 증가에 의해 향상된다. 솔레노이드 밸브를 활용함으로써, 우리는 단일 저 용적 펄스; 또는 다수의 저 용적 펄스들로 약제를 전달할 수 있다. 성능은 바람직한 미세 입자 도스 및 분율을 얻도록 제어될 수 있다. 솔레노이드 밸브 타이밍들을 조작함으로써, 농도(X)를 갖는 단일 제제가 도스들의 범위, 예를 들면 50 μ g; 100 μ g; 200 μ g; 400 μ g를 제공하기 위해 사용될 수 있다. 우리가 종래의 단일 도스 MDI 작동에 맞먹는 총 흡입 시간을 유지하는 것을 허용하는 별개의 "비-상호작용" 플룸들을 달성하기 위해 펄스들 사이의 최소 간격을 분석하였다. 또한, 이러한 시스템의 유연성은 개선되고 단지 개개의 에어로졸 특성들을 달성하는 동안 두 개 또는 세 개 이상의 개별 제제들로부터 교번적인 도우징을 동기화하도록, 개별 제어를 하는 다수의 밸브 시스템들을 분석하는 것을 허용한다.

대표도



특허청구의 범위

청구항 1

HFA 추진체들로 작동되는 약제의 용액 제제를 포함하는 가압식 계량 도스 흡입기(MDI) 저장부를 포함하는 장치를 사용하여 약제의 매우 미세한 입자 도스를 포함하는 에어로졸 클라우드(cloud)를 생성하기 위한 방법으로서,

상기 MDI 저장부는 전자 밸브에 연결되며, 상기 밸브는 마이크로프로세서로부터 제어 신호들을 수용하기 위해 구성되며,

상기 방법은:

- 약제 매개변수들의 적어도 하나의 세트를 저장 메모리에 유지하는 단계로서, 매개변수들의 각각의 세트는 약제 기간 동안 분배될 에어로졸 약제의 총 양을 표시하는 측정값을 포함하는 단계를 포함하며,
- 상기 마이크로 프로세서는 상기 전자 밸브의 개방을 제어하고, 에어로졸 약제의 총 양이 복수의 연속하는 저용적 펄스들을 총 흡입 시간 동안 분배되는 것을 허용하고, 에어로졸 약제의 미리 결정된 총 양이 전달되는 것을 허용하는 동안 연속하는 저용적 펄스들 사이의 시간 간격이 100ms 미만이며 각각의 단일 펄스 동안 전달된 약제의 용적이 $5\mu\text{l}$ 미만이어서 상기 총 흡입 시간이 최소화되는,

약제의 매우 미세한 입자 도스를 포함하는 에어로졸 클라우드를 생성하기 위한 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

각각의 저용적 펄스의 지속 기간이 결정되어 상기 에어로졸 약제의 미세 입자 분율(FPF)이 최대화되고 각각의 단일 펄스 동안 전달된 에어로졸의 FPF의 양이 아래 공식에 따라 계산되며,

$$\text{FPF (\%)} = \frac{k}{V_P^{0.25}}$$

여기서, k는 HFA 함량 및 밸브 특성들의 함수인,

약제의 매우 미세한 입자 도스를 포함하는 에어로졸 클라우드를 생성하기 위한 방법.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

연속하는 저압 펄스들 사이의 시간 간격이 고 용적 제제를 분무화하는데 있어서 미세 입자 분율을 최대화하도록 결정되는,

약제의 매우 미세한 입자 도스를 포함하는 에어로졸 클라우드를 생성하기 위한 방법.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

연속하는 저용적 펄스들 사이의 시간 간격이 50ms이고 각각의 단일 펄스 동안 전달된 약제의 용적이 $2\mu\text{l}$ 인,

약제의 매우 미세한 입자 도스를 포함하는 에어로졸 클라우드를 생성하기 위한 방법.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 저장 메모리는 복수의 세트들의 약제 매개변수 및 복수의 연속하는 저 용적 펄스들 사이의 시간 간격의 계산을 포함하며 각각의 단일 펄스 동안 전달된 약제의 양이 복수의 세트들의 약제 매개변수들 중 하나의 사용자 선택에 응답하여 수행되는,

약제의 매우 미세한 입자 도스를 포함하는 에어로졸 클라우드를 생성하기 위한 방법.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 HFA 추진제들은 HFA 134a(1,1,1,2-테트라플루오로에탄); HFA 227 (1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판) 중 하나 또는 그 초과를 포함하는,

약제의 매우 미세한 입자 도스를 포함하는 에어로졸 클라우드를 생성하기 위한 방법.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 MDI는 복수의 전자 밸브에 그리고 복수의 저장부들에 연결되며, 각각의 저장부는 복수의 전자 밸브 중 하나 이상에 커플링되며, 각각의 밸브는 상이한 에어로졸 구성 성분을 전달하도록 구성되는,

약제의 매우 미세한 입자 도스를 포함하는 에어로졸 클라우드를 생성하기 위한 방법.

청구항 8

에어로졸 약제를 분배하기 위한 장치로서,

- HFA 추진제들로 작동되는 가압식 계량 도스 흡입기(MDI);
- 에어로졸 약제들을 포함하도록 구성된 하나 이상의 저장부;
- 상기 MDI에 연결되는, 하나 이상의 전자 밸브;
- 상기 전자 밸브의 개방을 제어하고, 에어로졸 약제의 미리 결정된 양이 복수의 연속하는 저 용적 펄스들을 총 흡입 시간 동안 분배되는 것을 허용하고, 에어로졸 약제의 미리 결정된 총 양이 전달되는 것을 허용하는 동안 연속하는 저 용적 펄스들 사이의 시간 간격이 100ms 미만이며 각각의 단일 펄스 동안 전달된 약제의 용적이 $5\mu\text{l}$ 미만이어서 상기 총 흡입 시간이 최소화되는, 마이크로 프로세서를 포함하는,

에어로졸 약제를 분배하기 위한 장치.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

상기 전자 밸브는 가요성 덕트에 의해 상기 MDI에 연결되는,

에어로졸 약제를 분배하기 위한 장치.

청구항 10

제 8 항 또는 제 9 항에 있어서,

복수의 전자 밸브들 및 복수의 저장부들을 포함하며, 각각의 저장부는 상기 복수의 전자 밸브들 중 하나 이상에

커플링되며, 각각의 밸브는 상이한 에어로졸 제제를 전달하도록 구성되는, 에어로졸 약제를 분배하기 위한 장치.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

상기 복수의 전자 밸브들은 두 개의 전자 밸브들을 포함하며, 각각의 밸브는 상이한 에어로졸 제제를 전달하도록 구성되는,

에어로졸 약제를 분배하기 위한 장치.

청구항 12

컴퓨터 프로그램이 컴퓨터 시스템 상에서 실행될 때 제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항의 방법을 수행하기 위한 명령들을 포함하는,

컴퓨터 프로그램.

명세서

기술분야

[0001]

본 개시물은 가압식 계량 도스 흡입기(MDI)들에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 전자 밸브와 조합된 MDI에 의해 에어로졸 약제(aerosol medicament)를 분배하기 위한 장치 및 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002]

가압식 계량 도스 흡입기(pMDI 또는 간단히 MDI)들은 의약품들을 흡입에 의해 호흡기관으로 투여하기 위한 주지된 장치들이다. MDI는 전형적으로 적절한 첨가제들과의 액화 추진제 혼합물 내에 용해된 약을 포함하거나 부유된 미소화된 약 입자들의 형태의 의료 제제(medicinal formulation)로 채워진, 내압식 에어로졸 캐니스터 또는 컨테이너가 삽입되는 액추에이터를 포함하고 여기서 컨테이너에는 계량 밸브가 끼워진다. 캐니스터는 정상적으로 의약 제제의 개별 도스들을 측정하기 위해, 중공형 밸브 스템에 연결되는 계량 챔버를 포함하는 계량 밸브가 제공된다. 전형적인 액추에이터는 밸브 스템 블록을 포함하며, 이 밸브 스템 블록은 정상적으로 0.22 mm 내지 0.42 mm의 직경을 가지는 노즐 오리피스 및 에어로졸 캐니스터의 중공형 밸브 스템을 수용하며 이 노즐 오리피스는 에어로졸을 마우스피스 개구를 향하여 추진하는 기능을 하며, 이 마우스피스 개구를 통하여 에어로졸의 도스가 흡입성 클라우드(cloud) 또는 플룸(plume)으로서 환자에게 분배된다.

[0003]

계량 밸브의 작동은 스프레이 제품의 작은 부분이 방출될 것을 허용하여 액화 추진제의 압력이 용해된 약 또는 부유되어 미소화된 약 입자들을 컨테이너로부터 환자에게 운반한다. 위에서 언급된 바와 같이, MDI들은 의약 제품을 포함하는 액체들을 에어로졸로서 호흡기관으로 배출하기 위해 추진제를 사용한다. 적절한 추진제들은 하이드로플루오르알칸(hydrofluoralkane; HFA) 추진제들 및 특히 HFA 134a(1,1,1,2-테트라플루오르에탄(tetrafluoroethane)) 및/또는 HFA 227 (1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오르프로판(heptafluoropropane))일 수 있다.

[0004]

MDI들을 통한 에어로졸 투여를 위한 제제들은 용액들 또는 부유액들일 수 있다. 부유 제제들에서 약의 미소화된 입자들은 대수-정규 주파수 함수(log-normal frequency function)로 특징화될 수 있고 대략 1 내지 10 마이크로미터의 크기 범위에 있는 입자들로 이루어진다. 부유액 타입 제제들은 제조시에 만족스럽게 나타나지만 이어서 부유액 타입 제제들은 저장 동안 물리적으로 저하될 수 있다. 부유액들의 물리적 불안정성은 입자 집합체, 결정 성장 또는 이 두 개의 조합에 의해 특징화될 수 있으며 그 결과 치료적으로 비효율적인 제제가 될 수 있다. 용액 제제들은 균일하게 되는 장점을 제공하며, 활성제 및 첨가제들이 에탄올, 또는 다른 첨가제들과

같은 적절한 조용매들과의 혼합물을 포함하는 추진제 매개체에서 완전히 용해된다. 용액 제제들은 또한 부유액 제제들과 관련된 물리적인 안정성 문제점들을 배제하여 더욱 일관되고 균일한 도스 투여를 보장한다.

[0005] pMDI와 같은, 에어로졸 장치의 성능 및 효율은 페들 내의 적절한 장소에 퇴적되는 도스에 따른다(is a function of). 퇴적은 수 개의 인자들에 의해 영향을 받으며, 이 인자들 중 가장 중요한 것은 전달된 도스의 균일성 및 재현성 및 에어로졸 크라우드 내의 입자들의 공기역학적 입자 크기이다. 에어로졸 제제 내의 고체 입자들 및/또는 액적들은 이들의 질량 중간 공기역학적 직경(mass median aerodynamic diameter; MMAD)에 의해 특정화될 수 있다.

[0006] 호흡 가능 입자들은 일반적으로 $5\mu\text{m}$ 미만(특히 $< 4.7\mu\text{m}$)의 MMAD를 구비한 입자들인 것으로 고려되며 $5\mu\text{m}$ 미만의 총 입자량은 미세 입자 도스(Fine Particle Dose; FPD)로서 규정된다. 미세 입자 도스와 전달된 도스 사이의 비율은 미세 입자 분율(Fine Particle Fraction; FPF)로서 규정된다.

[0007] 용액 제제들에 대해, 분무화의 효율(FPD 또는 FPF로서 표현됨)은 분무화된 용적의 4제곱 근(fourth root)에 반 비례한다. 따라서 FPD 및 FPF의 면들에서 고 효율의 분무화를 얻기 위해 초 저 용적(very low volume)이 분무되어야 한다. 다른 한편으로, 20 μl 로부터 100 μl 까지의 용적을 가지는, 의료용 에어로졸들을 위한 최신의 기계식 계량 밸브들에 의해, 정밀하게 작은 용적이 계량되도록 에어로졸 제제를 도우징(dosing)하는 것이 매우 어렵다. 종래의 기계식 계량 밸브들은 20 μl 또는 그 미만의 용적을 측정할 수 없으며 수용가능한 도스 재현성을 제공할 수 없다.

[0008] 또한, HFA 함량의 감소 또는 밸브의 용적에서의 축소는 용해 가능한 약의 양에 유해하다. 따라서 매우 높은 효율의 대형 용적(즉, 100 μl 또는 그 초과)들 및/또는 작은 양의 HFA를 포함하는 제제들로 분무화될 가능성을 가지는 시도(challenge)가 있다. 작은 용적들을 구비한 더욱 정밀한 도스를 얻기 위하여 종래의 MDI들에 전자적 구성요소들(예를 들면 솔레노이드 밸브)을 조합하는 것이 공지되어 있다.

[0009] 예를 들면 특허 EP 0111163호는 약제의 미리 결정된 도스를 계량하기 위해 전자적 구성요소를 구비한 장치를 설명한다. 두 개의 메인 구성요소들; 전자 타이밍 배열체 및 확산기 요소에 따라 개방 및 폐쇄되는 솔레노이드 밸브, 밸브의 개방에 의해 방출되는 흡입 유체를 분무화하도록 설계된 진공 시스템이 있다. 컨테이너로부터 유체를 구동하기 위한 압력은 힘을 흡입 액체에 인가하는 스프링-장착 피스톤으로부터 나온다. 밸브 개방의 지속 기간은 방출된 도스의 양을 결정한다. 그러나, 사용된 장치가 의료 제제를 위한 전형적인 가압식 계량 도스 흡입기가 아니며 이는 컨테이너로부터 유체를 구동하기 위한 압력이 힘을 흡입 액체에 인가하는 스프링 장착 피스톤으로부터 나오기 때문이다.

[0010] 특허 출원 WO 87/04354호는 솔레노이드 밸브가 종래의 MDI의 도스를 계량하기 위하여 사용되는 시스템을 설명한다. MDI는 작동 위치에 유지되고 전자적 또는 기계적 신호에 응답하여 밸브 개방시 도스가 배출된다. 도스의 용적은 질량 배출에 따라 프로그램가능하다. 밸브는 다수의 짧은 버스트(burst)들에 대한 총 도스 용적을 달성하기 위해 펄스식으로 개방 및 폐쇄될 수 있다. 이러한 접근이 효율을 강화하고 약 전달을 개선한다고 하지만, 이러한 접근의 실제적인 예 또는 설명이 제공되지 않았다.

[0011] 분무화가 흡입 약제의 생산을 수행하도록 에어로졸 제제의 최적 복용량을 분배할 수 있는 개선된 전자 보조식 MDI가 상당히 높이 평가될 것이다.

발명의 내용

[0012] 본 개시물의 목적은 성능을 개선하거나 종래 기술과 관련된 문제점들 중 적어도 일부를 극복하는 것이다.

[0013] 본 개시물은 첨부된 청구범위들에서 제시된 방법 및 시스템을 제공한다.

[0014] 본 개시물의 하나의 양태에 따라, HFA 추진제들에 의해 작동되는 약제의 용액 제제를 포함하는 가압식 계량 도스 흡입기(MDI) 저장부를 포함하는 장치에 의해 약제의 고 미세 입자의 도스를 포함하는 에어로졸 클라우드를 생성하기 위한 방법이 제공되며, MDI 저장부는 전자 밸브에 연결되고, 상기 밸브는 마이크로프로세서로부터 제어 신호들을 수신하도록 구성되며, 상기 방법은 하나 이상의 세트의 약제 매개변수들을 저장 메모리 내에 유지하는 단계로서, 각각의 세트의 매개변수들은 약제 기간 동안 분배될 에어로졸 약제의 총 양을 나타내는 측정값을 포함하는, 단계를 포함하며 마이크로프로세서는 전자 밸브의 개방을 제어하여, 에어로졸 약제의 총 양이 복수의 연속적인 낮은 값 펄스들에 의해 총 흡입 동안 분배되는 것을 허용하며, 에어로졸 약제의 미리 결정된 총 양이 전달되는 동안 연속적인 저 용적 펄스들 사이의 시간 간격이 100ms 미만이며 각각의 신호 펄스 동안 전달되는 약제의 용적이 $5\mu\text{l}$ 미만이어서 총 흡입 시간이 최소화된다.

[0015] 본 발명의 바람직한 실시예에서 각각의 저 용적 펄스의 지속 기간은 에어로졸 약제의 미세 입자 분율(FPF)이 최대화되고 각각의 단일 펄스 동안 전달된 에어로졸의 FPF의 양이 아래 공식에 따라 계산된다:

$$\text{FPF (\%)} = \frac{k}{V_p^{0.25}}$$

[0016]

[0017] 여기서, 계수 인자(k)가 시스템의 HFA 함량 및 노즐 특성들에 종속된다(Lewis, D.A. 등(2004), "용액 시스템들"의 절차의 이론 및 실습(Theory and Practice with Solution Systems' Proc.), 호흡 약물 전달 IX, 제 1 권, 109 내지 115).

[0018] 본 발명의 제 2 실시예에서 연속적인 저 용적 펄스들 사이의 시간 간격은 고 용적 제제를 분무화하는데 있어서 미세 입자 분율을 최대화하도록 결정된다.

[0019] 바람직한 실시예에서 연속적인 저 용적 펄스들 사이의 시간 간격은 50 ms이고 각각의 단일 펄스 동안 전달된 약제의 용적은 $2\mu\text{l}$ 이다.

[0020] 본 발명의 추가 양태에서 저장 메모리는 복수의 세트들의 약제 매개변수들 및 복수의 연속적인 저 용적 펄스들 사이의 시간 간격의 계산을 포함하고 각각의 단일 펄스 동안 전달된 약제의 양은 복수의 세트들의 약제 매개변수들 중 하나의 사용자 선택에 응답하여 수행된다.

[0021] 본 발명의 바람직한 일 실시예에 따라, HFA 추진제들은 예를 들면, HFA 134a(1,1,1,2-테트라플루오로에탄), HFA 227(1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판) 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

[0022] 본 발명의 일 실시예에서, MDI는 복수의 전자 밸브 및 복수의 저장부들에 연결되며, 각각의 저장부는 복수의 전자 밸브 중 하나 이상에 커플링되고, 각각의 밸브는 상이한 에어로졸 제제를 전달하도록 구성된다.

[0023] 본 발명의 또 다른 양태에서, 우리는 상기 방법을 실시하도록 구성된 구성요소들을 포함하는 시스템을 제공한다.

[0024] 또한, 에어로졸 약제를 분배하기 위한 장치가 공개되며, 상기 장치는: HFA 추진제들에 의해 작동된 가압식 계량 도스 흡입기(MDI); 에어로졸 약제들을 포함하도록 구성된 하나 이상의 저장부; 상기 MDI에 연결되는 하나 이상의 전자 밸브; 상기 전자 밸브의 개방을 제어하고, 에어로졸 약제의 미리 결정된 양이 복수의 연속적인 저 용적 펄스들에 의해 총 흡입 시간 동안 분배되는 것을 허용하기 위한 마이크로프로세서로서, 미리 결정된 양의 에어로졸 약제가 전달되는 동안, 상기 총 흡입 시간이 최소화되도록 연속적인 저 용적 펄스들 사이의 시간 간격이 조정되는, 마이크로프로세서를 포함한다.

[0025] 추가 실시예에서 상기 장치는 복수의(예를 들면, 2) 전자 밸브들 및 복수의 저장부들을 포함하며, 각각의 저장부는 복수의 전자 밸브들 중 하나 이상에 커플링되고, 각각의 밸브는 상이한 에어로졸 제제를 전달하도록 구성된다.

[0026] 본 발명의 다른 추가 양태는 위에서 설명된 방법을 수행하기 위한 컴퓨터 프로그램을 제공한다.

[0027] 본 발명의 바람직한 실시예들에 따른 방법 및 시스템은 일련의 보다 짧은 작은 용적 버스트(burst)들로서 총 도스 용적의 "펄싱(pulsing)"에 의해 에어로졸 약제들의 분배를 최적화하는 것을 허용한다. 두 개의 펄스들 사이의 간격은 상호작용하는 플룸들을 가지지 않도록 가능한 많이 감소된다. 저 용적, 예를 들면 $<10\mu\text{l}$ 으로 계량될 때, 특히 고 총 도스 용적을 달성하도록 도스를 펄싱할 때 에어로졸 성능은 미세 입자 분율에서의 증가에 의해 강화된다. 솔레노이드 밸브를 활용함으로써, 우리는 단일의 저 용적 펄스로 또는 다수의 저 용적 펄스로 약제를 전달할 수 있다. 성능은 바람직한 미세 입자 도스 및 분율을 얻기 위해 조정될 수 있다. 솔레노이드 밸브 타이밍들을 조작함으로써, 농도(X)를 가진 단일 제제는 도스의 범위, 예를 들면 $50\mu\text{g}$; $100\mu\text{g}$; $200\mu\text{g}$; $400\mu\text{g}$ 을 제공하기 위해 사용될 수 있다. 우리는 종래의 단일 도스 MDI 작동에 맞먹는 총 흡입 시간을 유지하는 것을 허용하는 별개의 "비-상호작용" 플룸들을 달성하기 위해 펄스들 사이의 최소 간격을 분석하였다. 더욱이, 이러한 시스템의 유연성은 별개의 제어를 하는 다수의 밸브 시스템들의 분석이 개선되고 단지 개개의 에어로졸 특성들을 달성하는 동안 두 개 또는 세 개 이상의 별개의 제제들로부터의 교번적인 도우징을 동기화하는 것을 허용한다.

도면의 간단한 설명

[0028] 지금부터 예로서 첨부된 도면들을 참조할 것이다.

도 1은 본 발명의 바람직한 실시예에 따른 전자 MDI 모델(EMM)의 개략적인 도면이며;

도 2는 본 발명의 실시예에 따른 펄스들 사이의 시간 갭의 도면을 도시하며;

도 3a 및 도 3b는 본 발명의 일 실시예에 따른 단일 및 이중 EMM 시스템을 각각 나타내며;

도 4 내지 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 미세 입자 분배 방법의 다양한 매개변수들의 도면들을 도시하며;

도 8, 도 9a, 및 도 9b는 각각의 마이크로-분배 노즐 밸브에 연결된 샘플 액추에이터(1 및 2e)들의 도면들을 도시하며;

도 10 및 도 11은 샘플 액추에이터(1 및 2e)들로부터의 제제(E)의 전달 효율 및 약 전달시의 펄스 분리의 효과를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0029] 본 발명의 바람직한 실시예에 따른 방법은 종래의 MDI로부터 도스를 계량하기 위해 솔레노이드 밸브들을 사용한다. 추진제-기반 제제는 압력 구동 분무물(atomization)을 전달하기 위해 사용된다. 종래의 MDI를 모델링하기 위해 바람직한 실시예에서 사용된 전자 솔레노이드 밸브는 최고 8 바(bar)로 작동될 수 있으며, 이는 종래의 HFA 추진제들, 예를 들면, HFA 134a(1,1,1,2-테트라플루오로에탄), HFA

227(1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판) 또는 이들의 혼합물에 적합하다. 밸브로의 전자 신호의 인가는 밸브가 개방되는 지속 기간을 결정하며, 이는 후속적으로 도스 용적을 결정한다. 시간에 걸쳐 다수의 신호들을 인가함으로써, 도스는 총 도스 용적을 달성하기 위하여 유효하게 "펼싱"될 수 있다. 작은 용적들을 펼싱함으로써, 에어로졸화된 도스의 효율에서의 증가가 달성될 수 있어, 약 전달을 향상시킨다.

- [0030] MDI 장치의 효능은 폐들 내의 적절한 장소에 퇴적된 도스의 기능이다. 퇴적은 수 개의 매개변수들을 통하여 체외에서 진행되는 것을 특징화할 수 있는 제제의 공기 역학적 입자 크기 분포에 의해 영향을 받는다.
- [0031] 본 발명의 제제의 공기 역학적 입자 크기 분포는 유럽 약전 제 6 판, 2009년(6.5) 파트 2.09.18에서 설명된 방법에 따른 캐스케이드 충격기(Cascade Impactor), 30 l/min 내지 100 l/min의 유량 범위에서 작동하는 장치 E 또는 28.3 l/min의 유량으로 작동하는, 장치 D - 앤더슨 캐스케이드 충격기(Andersen Cascade Impactor; ACI)를 이용하는 것을 특징으로 할 수 있다. 각각의 ACI 플레이트 상의 약의 퇴적은 고 성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 결정된다.
- [0032] 가압식 MDI에 의해 방출된 입자들의 아래 매개변수들이 결정될 수 있다:
- [0033] - 질량 중간 공기 역학적 직경(MMAD)은 그 둘레에 방출된 입자들의 질량 공기 역학적 직경들이 균일하게 분포되는 직경이며;
- [0034] - 전달된 도스는 실험당 작동들의 횟수에 의해 나누어진, ACI 내의 누적 퇴적물로부터 계산되며;
- [0035] - 호흡가능한 도스(미세 입자 도스 = FPD)는 실험 당 작동들의 횟수에 의해 나누어진, $\leq 4.7\mu\text{m}$ 의 직경 입자들에 대응하는, 스테이지들 3(S3)으로부터 ACI의 필터(AF)로의 퇴적물로부터 얻어지며;
- [0036] - 호흡가능한 도스와 전달된 도스 사이의 퍼센트 비율인, 호흡가능한 분율(미세 입자 분율=FPF);
- [0037] - "초미세(superfine)" 도스는 실험 당 작동들의 횟수에 의해 나누어진, <1.1 미크론 직경의 입자들에 대응하는, 스테이지들 6(S6)로부터 필터로의 퇴적물로부터 얻어진다.
- [0038] 도 1은 본 발명의 바람직한 실시예에 따른 방법을 실행하기 위해 사용된 전자 MDI 모델(EMM)을 도시한다. MDI 밸브-캐니스터(101)는 예를 들면 고무 튜브에 의해 마이크로-분배 밸브(103), 예를 들면 솔레노이드 밸브로 연결된다. 본 발명의 바람직한 실시예에서 배열체는 연속 밸브가 제공된 MDI-밸브-캔 조립체(101)가 작동된 위치에 유지되는 것을 허용하여, 액체 제제의 일정한 공급이 HFA 134a 및/또는 HFA 227과 같은 종래의 HFA 추진제들에 의해 가압된 의료용 에어로졸을 분배하기에 적합한 상업적으로 입수가능한 노즐 구조에 연결된 마이크로-분배 밸브(예를 들면 솔레노이드 밸브)로 전달된다. 바람직한 실시예에서, EMM 조립체는 흡입을 위해 환자에 의해 사용될 수 있는 분배기(도시안됨)와 연결된다. 솔레노이드 마이크로-분배 밸브(103)는 도 1에 도시된 바와 같이, 스템 블록의 높이에서 종래의 MDI 액추에이터 내에 또는 도 2에 도시된 바와 같이 적절히 설계된 액추에이터 내에 정상적으로 삽입된다.
- [0039] 본 발명의 바람직한 실시예에 따른 방법을 사용하여 전자 제어식 모델 계량 도스 흡입기 시스템은 저 용적들, 예를 들면 펄스 당 $50\mu\text{l}$ 로부터 아래로 1 내지 $2\mu\text{l}$ 까지 전달할 수 있다. 마이크로-분배 솔레노이드 밸브와 조합하여 상업적으로 입수가능한 "튜브" 또는 "세장형" 노즐(양자 모두 0.254mm의 내경 및 17.78mm의 길이를 가지지만 출구의 외경이 각각 0.51mm 및 1.27mm라는 점에서 상이함)은 모방될 가압식 MDI에 대한 종래의 0.30mm 또는 0.42mm 노즐 직경의 액추에이터의 분무화 성능을 허용한다. 소위 "짧은" 노즐(0.254mm의 내경, 8.84mm의 길이 및 2.5mm의 외경을 가짐)이 또한 사용될 수 있다. 다수의 저장부-노즐 시스템들을 제어하기 위한 성능과 조합된 노즐 위치설정의 다용성은 약 전달 장점들을 위해 스크린될 수 있는 신규한 약 전달 시스템들의 유연한 구성을 허용한다. MDI의 미세 입자 분율은 도스 용적의 역 4제곱근에 종속하는 것으로 발견되었다(예를 들면, Lewis, D. A. 등 (2004), 솔루션 시스템의 방법의 이론 및 실습(Theory and Practice with Solution Systems'. Proc.), 호흡 약 전달 IX(Respiratory Drug Delivery IX), 제 1 권, 109 내지 115 참조). 이러한 보고서는 다

수의 저장부-노즐 펄싱 시스템들의 미세 입자 분율이 총 도스 용적과는 대조적으로 총 펄스 용적의 역 4제곱근에 종속하는 것이 확인되었다. 표준 0.30mm 액추에이터로부터 단일 50 μ l 도스를 전달하기 위해 요구된 시간 내에 일련의 저 용적 펄스들로서 50 μ l의 총 도스 용적을 전달하는 것이 가능하기 때문에, 이러한 펄싱 방법을 사용하여 효율이 상당히 증가될 수 있다. EMM 시스템을 포함하는 포스트 노즐 브레이크-업 시스템(post nozzle break-up system), 튜브 및 구멍 액추에이터들은 플룸 포스트-오리피스(plumes post-orifice)에서 변화들을 방지하는 것으로 발견되었다. 입자 크기 분포들에서의 감소는 나타나는 플룸을 둘러싸는 덮개 공기의 속도에서의 증가와 관련되었다. 플룸 상호 작용을 초래하는 두 개의 노즐들로부터의 동시 분무, 제제의 혼합(포스트 노즐) 및 각각의 노즐로부터의 분포들이 유사하게 된다.

- [0040] 제제의 개별 도스들을 달성하기 위하여, 제제의 다수의 펄스들을 분리하기 위하여 요구된 시간이 결정되어야 한다. 도 4는 펄스들을 분리하는 상이한 시간 간격에 의해 비클로메타손 디프로피오네이트(beclometasone diisopropionate) BDP 50 μ g/10 μ l, 15% w/w 에탄올, HFA 134a의 5x10 μ l 펄스들로부터 100%w/w 제제까지의 전달된 도스들을 나타낸다.
- [0041] 25ms 초과만큼 분리된 펄스들의 세트들은 일정한 전달 도스들을 제공하였다. 제제의 별개의 개별 도스를 전달하는 각각의 펄스에 의해 이러한 프로그램들을 사용하는 펄스들 사이에서 겹침이 없었다.
- [0042] 따라서, ~0.27s에서 파열되지 않은 50 μ l을 전달하는, 등가의 0.30mm 액추에이터를 사용하는 표준 MDI보다 짧은 ~0.19s에서 EMM 길이 0.254mm 노즐을 사용하여 5x10 μ l 펄스들을 전달하는 것이 가능하다.
- [0043] 이는 단일 흡입 내에서, 펄스들 사이의 상호 작용 없이, 별개의 저장부들로부터 두 개의 제제들을 전달하는 가능성을 도입한다.
- [0044] EMM은 단일 또는 다수의 저장부-노즐 시스템으로부터 도스들을 펄싱할 기회를 제공한다. 이는 이 같은 전달 시스템들이 잠재적 치료 장점을 가지는 경우 평가하기에 유리하다. 이러한 섹션 동안 사용된 두 개의 시험 제제들은 아래와 같았다:
- [0045] 제제 A
- [0046] BDP 250 μ g/50 μ l(0.44%w/w), 15%w/w 에탄올, 84.56%w/w HFA 134a(100%w/w까지).
- [0047] 제제 B
- [0048] 부테소니드 200 μ g/50 μ l(0.35%w/w), 15%w/w 에탄올, 1.3%w/w 글리세롤, 83.35%w/w HFA 134a(100%w/w까지).
- [0049] 위의 제제들에서 %w/w는 구성 성분의 총 중량에 대한 퍼센트로서 표현된, 구성 성분의 중량에 의한 양을 의미한다.
- [0050] 이러한 섹션에서 4개의 전달 모드들로부터의 데이터가 설명되며: 이들은 아래와 같았다:
- [0051] 1) 제제 A로부터 5개의 10 μ l 펄스들 또는 제제 B로부터 5개의 10 μ l 펄스들, 즉, A, A, A, A, A 또는 B, B, B, B, B를 전달하는 단일 EMM(세장형 노즐) 시스템(도 3a 참조).

[0052] 2) 총 5번의 도스들이 각각의 EMM으로부터 발사되도록 반복되는, 제제 A로부터 10 μ l 펄스 그리고 이어서 제제 B로부터 10 μ l 펄스, 즉 A, B, A, B, A, B, A, B, A, B를 전달하는 이중 EMM(세장형 노즐) 시스템(도 3b 참조).

[0053] 3) 제제 A로부터 5개의 10 μ l 펄스들 그리고 이어서 제제 B로부터 5개의 10 μ l 펄스들, 즉 A, A, A, A, A, B, B, B, B, B가 전달되는 이중 EMM(세장형 노즐) 시스템(도 3b 참조).

[0054] 4) 총 5번의 도스들이 각각의 EMM으로부터 발사되도록 반복되는, 제제 B로부터 10 μ l 펄스를 전달함과 동시에 제제 A로부터 10 μ l 펄스, 즉 A&B, A&B, A&B, A&B, A&B를 전달하는 이중 EMM(세장형 노즐) 시스템(도 3b 참조).

[0055] 4개의 전달 모드들을 사용하여 수집된 데이터는 표 1에 제시된다. 전달 도스는 단일 저장부 노즐 시스템들의 전달 도스에 비해 이중 저장부-노즐 시스템들에 의해 감소된다, 이러한 감소가 다수의 노즐들의 위치 설정 및 배향의 영향들에 의한 것일 수 있다는 것이 제안되고, 이러한 변수들이 현재 연구 중에 있다.

[0056] 표 1 이중 마이크로-분배 밸브들을 위한 프로그램(엑셀 포맷)

단일 또는 이중 시스템:	EMM 전달 부데소니드 200 μ g				EMM 전달 BDP 250 μ g			
	단일	이중	이중	이중	단일	이중	이중	이중
전달 모드:	1	2 (Alt.)	3 (Sep.)	4 (Sim.)	1 (-)	2 (Alt.)	3 (Sep.)	4 (Sim.)
계량 도스 (μ g)	197	165	165	195	251	241	234	245
전달 도스 (μ g)	185	141	144	157	235	207	197	189
FPD (μ g)	45	40	37	28	68	66	57	35
FPF (μ g)	24	29	26	18	29	32	29	19
MMAD (μ m)	3.4	3.1	3.2	3.1	2.1	2.0	2.1	2.2

[0057]

[0058] 교번 펄스들(전달 모드 2) 또는 별개의 펄스들(전달 모드 3)을 구비한 단일 저장부-노즐 시스템 및 이중 저장부-노즐 시스템의 미세 입자 분율이 비슷하다(BOP 24 내지 29% 및 부데소니드 29 내지 32%). 그러나, 동시 펄싱(전달 모드 4)이 사용될 때(BOP 전달의 FPF = 18% 및 부데소니드 =19%) 미세 입자 분율에서의 상당한 저하가 있다. 이에 대한 이유는 아래 섹션에서 설명된다.

[0059] 펄스 용적 및 총 도스 용적

[0060] 계량 도스 흡입기의 미세 입자 분율은 이전에 도스 용적의 역 4제곱근에 종속하는 것으로 공고되었다(Lewis D.A. 등, 2004). 이러한 섹션은 다수의 저장부-노즐 펄싱 시스템들의 미세 입자 분율이 총 펄스 용적의 역 4제곱근에 종속한다는 것을 증명한다.

[0061] 표 2는 연구된 8개의 BDP HFA 134a 시스템들을 나타낸다. 시스템들은 단일 저장부 또는 이중 저장부이었으며; 각각의 저장부는 동일한 배치(batch)의 제제 A(0.44%w/w BDP, 15%w/w 에탄올 및 84.56%w/w HFA 134a)로부터의 MDI를 포함한다. 모든 저장부들은 50 μ l의 총 도스 용적(V_T)을 계량하도록 프로그램되었다.

[0062] 4개의 단일 저장부 시스템들; 25 x 2 μ l 펄스들, 5 x 10 μ l 펄스들, 2 x 25 μ l 펄스들 및 1 x 50 μ l 펄스들이 연구되었다. 각각의 단일 저장부 시스템들의 총 도스 질량은 50.7 $\pm$ 3.3mg이었다.

[0063] 또한, 4개의 이중 저장부 시스템들은 각각의 시스템이 4개의 단일 저장부 시스템들을 모방하도록 평행하게 중앙

에 위치 설정된 노즐들로 연구되었으며; 두 개의 동기화 펄싱 저장부들을 구비한다. 각각의 이중 저장부 시스템의 총 도스 질량은 $100.9 \pm 8.5\text{mg}$ (저장부 당 $50.4 \pm 4.7\text{mg}$)이었다. 모든 시스템들에 대해 저장부 당 평균 계량 도스는 $227 \pm 17\mu\text{g}$ 이었으며, 개개의 값들은 도 4에 제시된다.

[0064] 표 2 15%w/w 에탄올을 포함하는 8개의 BDP 250 μg HFA 134a 시스템들

펄스 용적 (μl), 30ms 분리								
저장부-노즐 1	2	10	25	50	2	10	25	50
저장부-노즐 2	-	-	-	-	2	10	25	50
총 펄스 용적, V_p	2	10	25	50	4	20	50	100
도스 용적 (μl)								
펄스들의 횟수	25	5	2	1	25	5	2	1
총 도스 용적, V_T	50	50	50	50	100	100	100	100

[0065] 각각의 시스템의 효율은 총 펄스 용적(V_p)(도 5 참조)의 역 4제곱근에 비례하는 것이 발견되었다. 펄스 용적은 방출된 도스를 조절하여 50 μl 도스(단일 저장부 시스템들) 또는 100 μl 도스(이중 저장부 시스템들)로부터의 전달의 효율이 14% 내지 45%로 변화된다. 시스템들의 미세 입자 분율을 예측하기 위한 방정식은 아래와 같다:

$$\text{FPF (\%)} = \frac{k}{V_p^{0.25}} \quad (1)$$

[0066] 계수 인자 k는 시스템의 HFA 함량 및 노즐 특성들에 종속한다((Lewis D.A. 등, 2004). 본 예에서, 계수 인자 k는 49.4이고 0.0254mm 직경을 가지고 종래의 pMDI 액추에이터 내에 장착된 "세장형" 노즐을 통하여 전달된 아래의 제제 A(0.44% w/w BDP; 15% w/w 에탄올; 및 84.56% w/w HFA 134a)에 대응한다. 측정된 FPD와 계산된 FPD사이의 1:1 관계가 도 6에 제시된다.

[0067] 방정식 1 및 도 6은 공지된 전달 도스를 사용하여 HFA 134a 시스템들로부터 FPD를 예측하는 것이 가능하다. 액추에이터 하우징과의 플룸 상호 작용의 복잡성은 현재 이해되지 않지만, 노즐(들)의 위치 설정 및 배향이 중요한 것으로 공지된다. 도 7은 전달된 도스가 단일 저장부-노즐 시스템에 비해 이중 저장부-노즐 시스템을 사용하여 감소된다.

[0070] 도스 펄싱 및 펄싱 분리

[0071] 우리는 종래의 단일 도스 MDI 작동에 맞먹는 총 흡입 시간을 유지하는 것을 허용하는 별개의 "비-상호 작용" 플룸들을 달성하도록 펄스들 사이의 최소 간격을 분석하였다.

[0072] 마이크로-분배 밸브에 공급되는 각각의 전기 펄스들 사이의 지연은 제제의 개별 연속 도우징을 달성하기 위하여 사용되었다. 연속 분배 도스들 사이의 분리 기간을 평가하기 위하여, 각각의 분배의 플룸 지속 기간은 MDI 근처의 고정 위치에 위치 설정되는 마이크로폰에 의해 얻어진 오디오 지속 데이터를 사용하여 측정되었다. 마이크로폰은 컴퓨터에 연결되었으며 상이한 측정값들의 오디오 신호들이 기록되었으며 특정 소프트웨어를 사용하여 관리되었으며, 이 소프트웨어를 통하여 각각의 분배를 위한 각각의 트레이스(trace)가 선택되었으며, 시작부 및 종료부로 줌(zoom)되고, 단지 플룸 지속 트레이스만을 남기도록 커팅되고 서로 정렬되고 분석 및 비교되었다.

[0073] 테스트된 각각의 노즐 및 제제에 대해, 오디오 지속 데이터는 양자 모두에 대해 2, 5, 10, 50 및 100 μl 의 목표

도스 용적들에 대해 결정되었다:

[0074] 제제 C

[0075] BDP 50 μ g/50 μ l (0.087%w/w), 12% w/w 에탄올, 87.913% w/w HFA 134a (100%w/w까지), 및

[0076] 제제 D

[0077] 등가의 MDI 하드웨어 내에 패키징된 100%w/w HFA 134a.

[0078] 제제들은 스텝 블록을 제거하고, 액추에이터들의 후방 내로 제공되는 구멍을 통하여 마이크로-분배 밸브를 수용하고, 마우스피스 개구로부터 노즐을 21 mm에 위치설됨으로써 종래의 MDI 액추에이터를 수정함으로써 제조된, 도 8의 샘플 1 액추에이터를 통하여 분배되었다.

[0079] 모든 약 데이터는 적어도 1 분의 간격으로 발사되고 마이크로-분배 밸브로부터 샘플링된 두 개의 연속적인 도스들의 평균이다.

[0080] 상업적으로 입수가 가능한 짧은 세장형의 튜브 노즐들로부터 방출된 도스들(목표 용적들: 2, 5, 10, 50 및 100 μ l)의 플룸 지속 기간(P')이 표 3, 표 4 및 표 5 각각에 제시된다.

[0081] 표 3 오디오 플룸 지속 기간(n=5): 짧은 노즐

제제	목표 도스 (μ l)	평균 샷 중량 (mg)	펄스 길이, P (ms)	펄스 지속 기간, P' (ms)	$\Delta t = P' - P$ (ms)	
C	2	2.1	3	30	27	27
	5	5.4	7	50	43	45 $\pm$ 2
	10	11.2	23	67	44	
	50	59.2	165	210	45	
	100	109.4	332	379	47	
D (100% HFA 134a)	2	2.3	2	29	27	27
	5	6.0	8	51	43	46 $\pm$ 2
	10	12.2	25	74	49	
	50	62.4	170	216	46	
	100	120.0	300	345	45	

[0082]

[0083] 표 4 오디오 플룸 지속 기간(n=5): 세장형 노즐

제제	목표 도스 (μ l)	평균 샷 중량 (mg)	펄스 길이, P (ms)	펄스 지속 기간, P' (ms)	$\Delta t = P' - P$ (ms)	
C	2	2.3	2	23	21	21
	5	6.0	7	39	32	40 ± 5
	10	11.6	15	57	42	
	50	59.5	94	135	41	
	100	112.5	186	230	44	
D (100% HFA 134a)	2	2.5	2	31	29	29
	5	5.8	5	49	44	47 ± 3
	10	12.1	13	63	50	
	50	58.6	79	125	46	
	100	110.7	160	207	47	

[0084]

[0085] 표 5 오디오 플룸 지속 기간(n=5): 튜브 노즐

제제	목표 도스 (μ l)	평균 샷 중량 (mg)	펄스 길이, P (ms)	펄스 지속 기간, P' (ms)	$\Delta t = P' - P$ (ms)	
C	2	2.2	4	21	17	17
	5	6.4	15	38	23	26 ± 2
	10	11.6	30	55	25	
	50	60.7	170	197	27	
	100	105.0	320	347	27	
D (100% HFA 134a)	2	2.2	2	32	30	30
	5	6.3	8	44	36	31 ± 4
	10	11.8	19	47	28	
	50	62.0	130	160	30	
	100	122.4	260	289	29	

[0086]

[0087] 샷 중량 값들은 전압이 마이크로-분배 값에 공급되는 시간인, 전기 펄스 길이(P)의 증가는 노즐로부터 배출된 질량을 증가시킨다. 전기 펄스(Δt)의 완료 후 플룸이 여전히 가청이 되는 시간의 길이는 P' 값으로부터 P 값을 뺀으로써 결정되었다. Δt 의 값은 각각의 펄스 길이(P)가 연속적으로 방출된 플룸들이 구별되는 것을 보장하기 위하여 분리되어야 하는 최소 지속 기간이 주어진다. 2μ l 목표 용적들에 대해, Δt 는 17ms 내지 27ms 범위에 있으며, 반면 Δt 는 5 내지 100 μ l 목표 용적들에 대해 23 내지 50사이의 범위에 있다. 모든 데이터의 풀링(pooling)은 $\Delta t=36 \pm 10$ ms가 주어진다.

[0088] 0.17%w/w BDP(100μ g/ 50μ l), 12%w/w 에탄올, 87.83%w/w HFA 134a로 구성된 제제 E의 투여를 위해 25개의 연속적인 40ms 펄스들(대략 $25 \times 2\mu$ l = 50μ l) 사이의 펄스 분리(S) 변경의 효과는 "튜브" 노즐을 구비한 마이크로-분배 밸브가 제공된 도 8의 샘플 1 액추에이터를 통하여 전달될 때 표 6에 그리고 "튜브" 노즐을 구비한 마이크로-분배 밸브가 제공된 도 9a 및 도 9b의 샘플 2e 액추에이터를 통하여 전달될 때 표 7에 도시된다. 결과들이 이어서 도 10에서 그래픽으로 비교된다.

[0089] 미세 입자 도스(FPD) 전달은 펄스 분리가 증가될 때(최대 $78 \pm 2\mu$ g 까지) 도 9a 및 도 9b의 샘플 2e 액추에이터

에 대해 선형적으로 증가한다. 전달된 도스가 도 8의 샘플 1 액추에이터를 사용하여 펄싱되며 펄스 분리가 증가할 때 약 전달 성능에 대해 적은 영향이 관측된다. 도 10의 데이터는 약 전달 효율이 계량 도스를 개별 펄스들로 분리함으로써 증가될 수 있지만; 펄스 분리 및 액추에이터 기하학적 형상은 높은 영향력이 있다는 것을 증명한다.

표 6 샘플 1 액추에이터: 약 전달시 펄스 분리의 효과; 제제 E(BDP 목표 $100\mu\text{g}/50\mu\text{l}$)의 25개의 연속적인 $2\mu\text{l}$ 펄스들

펄스 분리, S (ms)	0	10	20	30	50
계량 도스(μg)	111 ± 8	109 ± 1	122 ± 6	124 ± 3	117 ± 3
전달 도스(μg)	108 ± 9	106 ± 1	117 ± 6	120 ± 3	114 ± 3
FPD (μg)	33 ± 6	26 ± 1	36 ± 6	36 ± 3	37 ± 5
FPF (%)	30 ± 5	25 ± 1	31 ± 4	30 ± 3	33 ± 5
MMAD (μm)	1.9 ± 0.4	1.7 ± 0.1	1.9 ± 0.1	1.8 ± 0.1	2.0 ± 0.1
n	4	3	3	3	3

표 7 샘플 2e 액추에이터: 약 전달시 펄스 분리의 효과; 제제 E(BDP 목표 $100\mu\text{g}/50\mu\text{l}$)의 25개의 연속적인 $2\mu\text{l}$ 펄스들

펄스 분리, S (ms)	0	10	20	30	50
계량 도스(μg)	123 ± 3	108 ± 2	127 ± 2	112 ± 6	130 ± 3
전달 도스(μg)	121 ± 3	108 ± 2	126 ± 2	112 ± 6	126 ± 3
FPD (μg)	37 ± 2	53 ± 1	47 ± 5	62 ± 7	78 ± 2
FPF (%)	30 ± 2	49 ± 1	37 ± 3	55 ± 5	62 ± 3
MMAD (μm)	1.6 ± 0.1	1.5 ± 0.1	1.8 ± 0.1	1.6 ± 0.1	1.8 ± 0.1
n	3	3	3	3	3

n= 실험 모형의 개수

도 9a 및 도 9b의 샘플 2e 액추에이터의 개선된 도우징 효과는 $50\mu\text{l}$ 의 총 도스가 더 적은 펄스들, 즉 5개의 $10\mu\text{l}$ 도스들 또는 하나의 $50\mu\text{l}$ 도스(펄스 분리는 50 ms에서 유지되었음, 도 11 참조)로 분할되었다.

요약하면, HFA 제제들의 도우징 효율은 긴 펄스 분리(< 100ms, 예를 들면 50ms) 및 액추에이터 하우징(예를 들면 샘플 액추에이터 2e)의 적절한 선택과 함께 작은 펄스 용적들(< $5\mu\text{l}$, 예를 들면 $2\mu\text{l}$)을 전달함으로써 상당히 증가될 수 있다.

액추에이터 마우스피스들의 길이 및 직경

본 발명에 따른 전자 MDI 모델(EMM)의 약 전달 성능은 각각 4개의 상이한 마우스피스 직경들을 가지는 두 개의 대안적인 마우스피스 길이들을 가지는 8개의 대안적인 샘플 액추에이터에 대해 평가되었다.

특히 각각 6 및 40 mm의 마우스피스 길이 및 2, 5, 20 및 35mm의 마우스피스 직경을 가지는, 샘플 건본 시리즈(2 및 3)들로부터의 전달이 결정되었고 종래의 액추에이터 하우징(도 8의 샘플 1)으로부터의 전달에

비교되었다.

[0100] 모든 이러한 샘플들에서 마이크로-분배 밸브는 도 9b에 도시된 바와 같이 마우스피스 내의 중앙에 고정되었다.

[0101] 0.44%w/w BDP ($100\mu\text{g}/20\mu\text{l}$), 12% 에탄올, 87.56%w/w HFA 134a로 구성된 제제 F의 단일 $20\mu\text{l}$ 도스는 49 ms 펄스를 사용하여 마이크로-분배 값에 의해 전달되었다.

[0102] 표 8에 기록된 결과들은 35mm 내지 2mm의 감소하는 마우스피스 직경이 질량 중간 공기 역학적 직경(MMAD)를 길이 40mm에서 $\sim 2.0\mu\text{m}$ 내지 $\sim 0.9\mu\text{m}$ 로부터 감소시킨다.

[0103] 마우스피스 직경이 2mm로 감소되었을 때 관측된 최하의 미세 입자 도스 $<5\mu\text{m}$ (FPD) 값들은 $24\mu\text{g}$ 이었다. 상대적으로 일치하는 FPD 값들은 마우스피스 직경들에 대해 5mm에서 최고 20mm(43 내지 $47\mu\text{g}$)가 관측되었다. 그러나, 마우스피스 직경이 USP 도입 포프 입구 직경(35mm)에 일치되었을 때 마우스피스 길이가 40mm이었을 때 최고의 FPD 값($57\mu\text{g}$)이 관측되었다. 전달된 도스는 마우스피스 길이 및 직경 양자 모두에 종속되는 것으로 나타난다. 표 8에서의 데이터는 마우스피스 기하학적 구성(길이 및 직경)이 전달된 도스, MMAD 및 FPD에 상당한 영향을 미치는 것을 증명한다.

[0104] 표 8 도 8의 샘플 1 액추에이터의 튜브 액추에이터들에 비해 샘플 시리즈(2 및 3)들의 튜브 액추에이터들로부터의 ACI 데이터

샘플 액추에이터 시리즈	1	2				3			
		a	c	e	g	h	j	l	n
마우스피스 길이(mm)	21	6				40			
마우스피스 직경(mm)	-	2	5	20	35	2	5	20	35
계량 도스 (μg)	97	91	91	97	95	94	98	99	98
전달 도스 (μg)	91	85	89	96	94	55	59	93	96
FPD $<5\mu\text{m}$ (μg)	40	24	47	47	47	24	44	43	57
FPF $<5\mu\text{m}$ (%)	43	29	53	49	50	44	75	47	59
MMAD (μm)	1.6	1.1	1.5	2.0	1.8	0.9	1.3	1.9	1.9
n	2	2	2	2	2	2	2	2	2

[0105]

[0106] n= 실험의 모형들의 개수

[0107] 변경들 및 수정들이 본 개시물의 범위로부터 벗어남이 없이 위에 대해 이루어질 수 있다는 것이 인정될 것이다. 당연히, 국부적 및 특정 조건들을 만족하도록, 당업자는 다수의 수정들 및 변경들을 위에서 설명된 해법에 적용할 수 있다. 특히, 비록 본 개시물은 본 개시물의 바람직한 실시예(들)을 참조하여 소정의 특별한 정도로 설명되었지만, 형태 및 상세 뿐만 아니라 다른 실시예들에서의 다양한 생략들, 대체들 및 변화들이 가능함이 이해되어야 하며; 더욱이, 본 개시물의 임의의 개시된 실시예와 관련하여 설명된 특정 요소들 및/또는 방법 단계들이 설계 선택의 일반적인 문제로서 임의의 다른 실시예에 포함될 수 있음이 분명히 의도된다.

[0108] 예를 들면, 구성요소들(예를 들면, 마이크로프로세서 또는 컴퓨터들)이 상이한 구조를 가지거나 등가의 유닛들을 포함하는 경우 유사한 고려들이 적용되며; 임의의 경우, 컴퓨터들을 임의의 코드 실행 엔티티(entity)(PDA, 모바일 폰, 등과 같은)로 대체하는 것이 가능하다.

[0109] 프로그램(공개물의 일부 실시예들을 실행하기 위해 사용될 수 있음)이 상이한 방식으로 구조화되는 경우, 또는

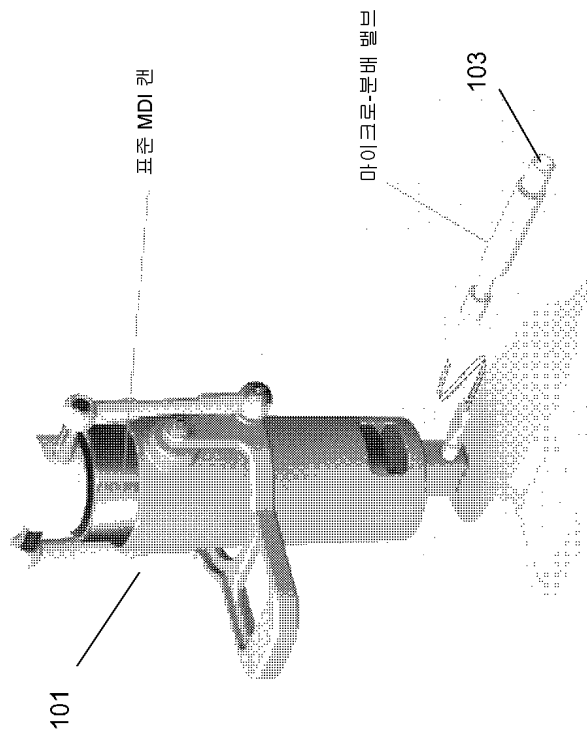
부가 모듈들 또는 기능들이 제공되는 경우 유사한 고려들이 적용되며, 또한 메모리 구조들이 다른 타입일 수 있거나 등가의 엔티티들(반드시 물리적 저장 매체로 이루어지지 않는)로 대체될 수 있다. 더욱이, 제안된 해법은 자체적으로 등가의 방법(심지어 상이한 순서로, 유사 또는 부가 단계들을 가짐)으로 실행될 수 있게 한다. 임의의 경우, 프로그램은 외부 또는 레지던트 소프트웨어, 펌웨어, 또는 마이크로코드(목적 코드 내 또는 원시 코드 내)와 같은 임의의 데이터 프로세싱 시스템에 의해 또는 관련하여 사용되기에 적절한 임의의 형태를 취할 수 있다. 더욱이, 프로그램은 임의의 컴퓨터-사용가능 매체 상에 제공될 수 있고, 상기 매체는 프로그램을 포함하거나, 저장하거나, 통신하거나, 전파하거나, 또는 전달하기에 적합한 임의의 요소일 수 있다. 이 같은 매체들의 예들은 고정형 디스크(프로그램이 미리 로딩될 수 있음), 제거가능한 디스크들, 테이프들, 카드들, 와이어들, 섬유들, 무선 연결들, 네트워크들, 방송파들, 등이며, 예를 들면 매체는 전자, 자기, 광학, 전자기, 적외선, 또는 반도체 타입일 수 있다.

[0110]

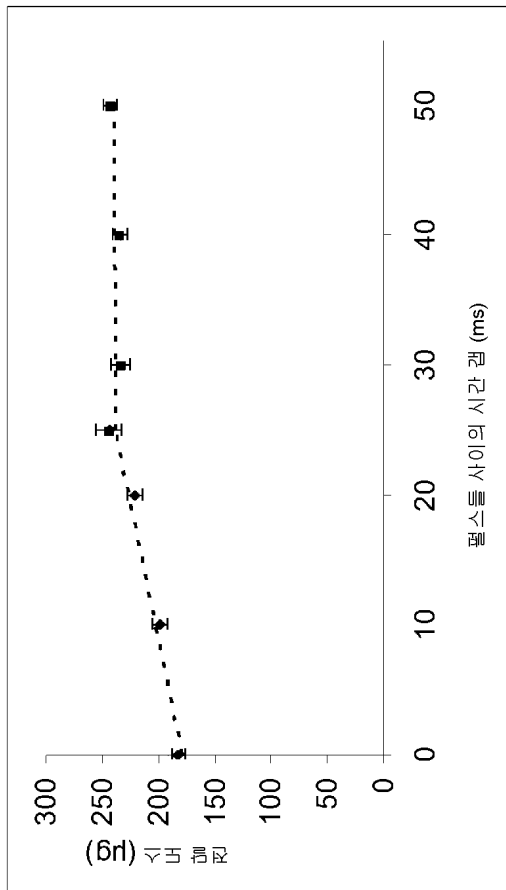
임의의 경우, 본 개시물에 따른 해법은 자체적으로 하드웨어 구조(예를 들면, 반도체 재료의 칩 내에 직접된), 또는 소프트웨어 및 하드웨어의 조합에 의해 수행되도록 한다.

도면

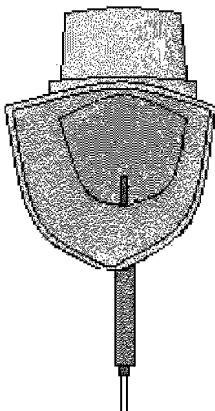
도면1



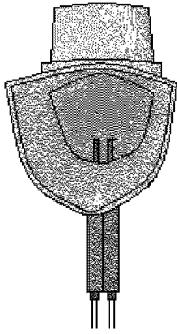
도면2



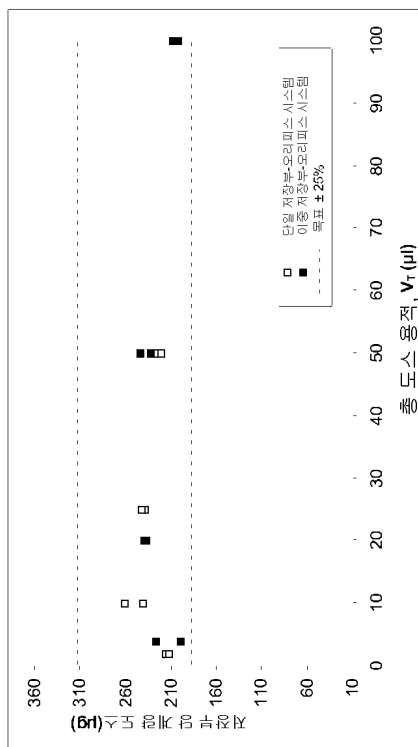
도면3a



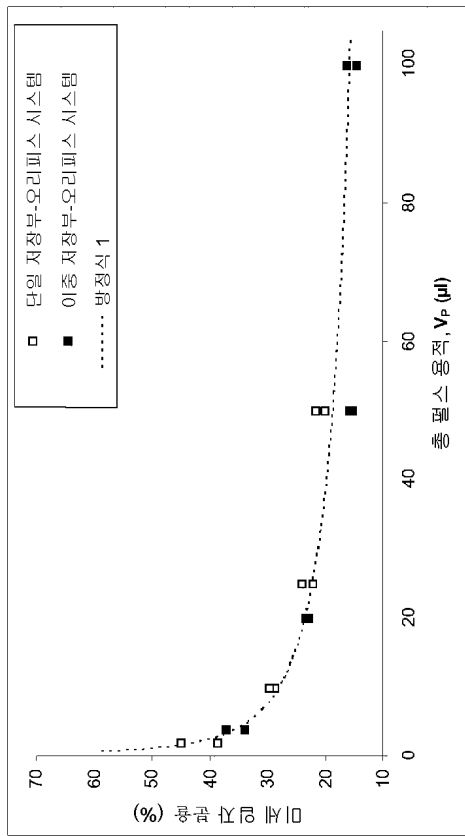
도면3b



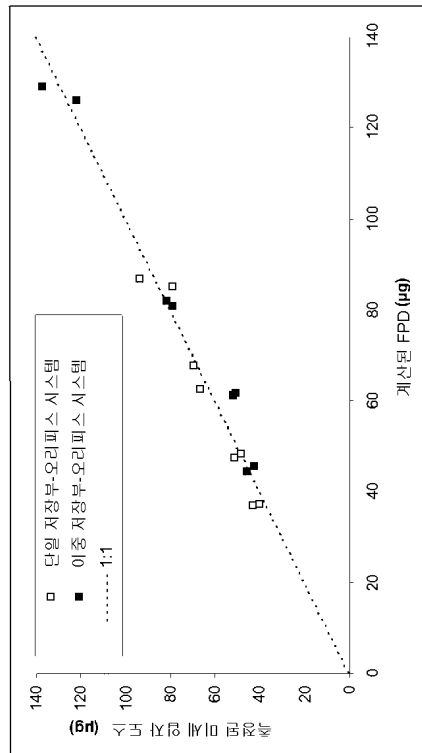
도면4



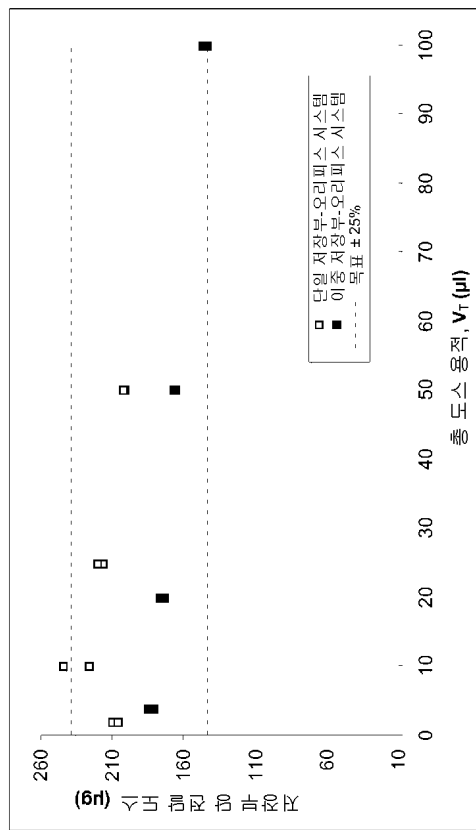
도면5



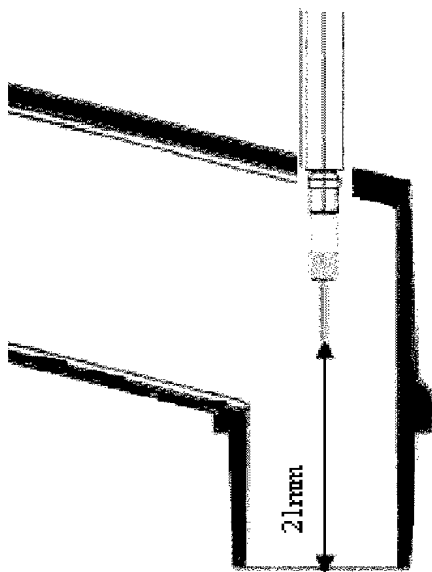
도면6



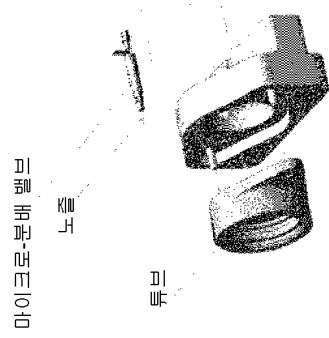
도면7



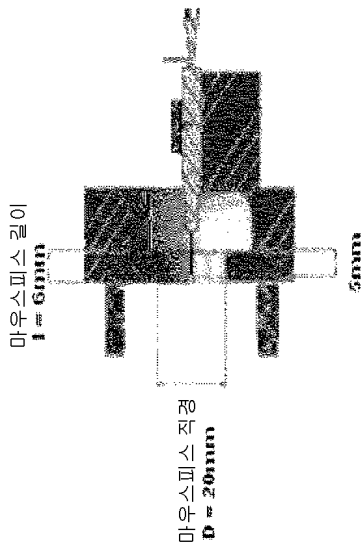
도면8



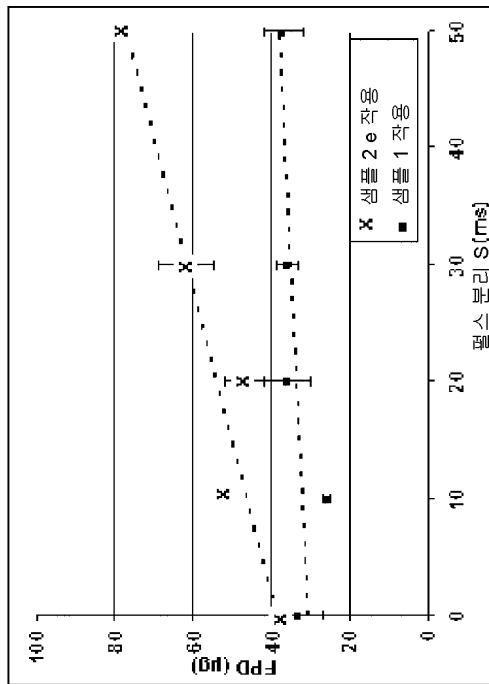
도면9a



도면9b



도면10



도면11

