



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0103939  
(43) 공개일자 2014년08월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61M 15/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7015785

(22) 출원일자(국제) 2012년12월14일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2014년06월11일

(86) 국제출원번호 PCT/US2012/069938

(87) 국제공개번호 WO 2013/090841

국제공개일자 2013년06월20일

(30) 우선권주장

61/576,735 2011년12월16일 미국(US)

61/576,768 2011년12월16일 미국(US)

(71) 출원인

노파르티스 아게

스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35

(72) 발명자

찬, 레오

미국 94070 캘리포니아주 산 카를로스 인터스트리얼 로드 150

웅, 트리 키스

미국 94070 캘리포니아주 산 카를로스 인터스트리얼 로드 150

위어스, 제프리

미국 94070 캘리포니아주 산 카를로스 인터스트리얼 로드 150

(74) 대리인

위혜숙, 양영준

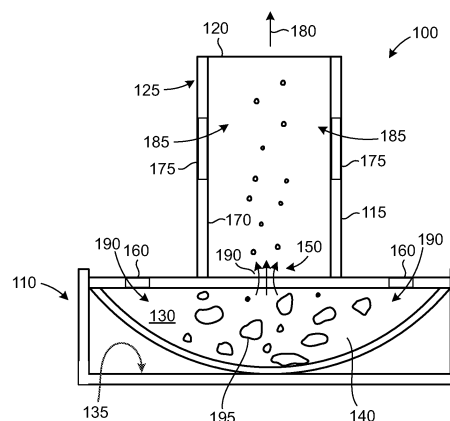
전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 발명의 명칭 흡입 프로파일-비의존적 약물 전달을 위한 에어로졸화 장치

(57) 요약

분말 에어로졸화 장치는 사용자의 구강 안에 삽입되도록 구성된 유출구 및 하나 이상의 우회로 공기 개구부를 포함하는 하우징 (110)을 포함한다. 하우징 내의 용기 지지대 (135)는 분말 제약 제제를 함유하는 용기 (130)를 지지할 수 있다. 하우징 내의 천공 메카니즘은 용기에 하나 이상의 유입구 개구부 및 하나 이상의 분말 유출 개구부 (150)를 생성하고, 여기서 분말 유출 개구부는 0.2 mm 내지 4.0 mm의 총 면적을 갖는다. 유출구를 통해 사용자가 흡입할 때, 공기가 하나 이상의 우회로 공기 개구부를 통해 용기를 통하여 흘러서 용기 내의 분말 제약 제제를 에어로졸화한다. 한 버전에서, 하나 이상의 우회로 개구부를 통하는 유동과 하나 이상의 분말 유출 개구부를 통하는 유동 사이의 상대 유동 파라미터는 예정된 흡입 유량이 달성될 때까지 에어로졸화된 제약 제제의 유동이 일어나지 않도록 선택된다.

대표도 - 도2b



## 특허청구의 범위

### 청구항 1

사용자의 구강 안에 삽입되도록 구성된 유출구 및 하나 이상의 우회로 공기 개구부를 포함하는 하우징, 분말 제약 제제를 함유하는 용기를 지지할 수 있는, 하우징 내의 용기 지지대, 유출구와 소통이 이루어지고 에어로졸화된 분말을 용기로부터 유출구로 수송하도록 구성된 도관, 및 용기에 하나 이상의 유입구 개구부 및 0.2 mm<sup>2</sup> 내지 4.0 mm<sup>2</sup>의 총 면적을 갖는 하나 이상의 분말 유출 개구부를 생성하는, 하우징 내의 천공 메카니즘을 포함하며,

유출구가 하나 이상의 분말 유출 개구부 및 하나 이상의 우회로 공기 개구부와 유체 소통이 이루어짐으로써, 유출구를 통해 사용자가 흡입할 때 공기가 하나 이상의 우회로 공기 개구부를 통해 용기를 통하여 흘러서 용기 내의 분말 제약 제제를 에어로졸화하고, 피크 흡입에서 하나 이상의 분말 유출 개구부를 통하는 기류 대 하나 이상의 우회로 개구부를 통하는 기류의 비가 1:10 내지 1:40인,

분말 에어로졸화 장치.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 하나 이상의 우회로 개구부를 통하는 유동과 하나 이상의 분말 유출 개구부를 통하는 유동 사이의 상대 유동 저항은, 예정된 흡입 유량이 달성될 때까지 하나 이상의 분말 유출 개구부를 통하는 에어로졸화된 제약 제제의 유동이 일어나지 않도록 선택되는 것인 장치.

### 청구항 3

제2항에 있어서, 예정된 흡입 유량이 흡입 동안에 피크 흡기 유량의 적어도 50%인 장치.

### 청구항 4

제2항에 있어서, 예정된 흡입 유량이 흡입 동안에 피크 흡기 유량의 적어도 60%인 장치.

### 청구항 5

제1항에 있어서, 하나 이상의 분말 유출 개구부의 총 면적이 0.2 mm<sup>2</sup> 내지 3.2 mm<sup>2</sup>인 장치.

### 청구항 6

제1항에 있어서, 하나 이상의 분말 유출 개구부의 총 면적이 0.2 mm<sup>2</sup> 내지 1.8 mm<sup>2</sup>인 장치.

### 청구항 7

제1항에 있어서, 하나 이상의 분말 유출 개구부의 총 면적이 0.4 mm<sup>2</sup> 내지 1.2 mm<sup>2</sup>인 장치.

### 청구항 8

제1항에 있어서, 하나 이상의 분말 유출 개구부의 총 면적이 약 0.5 mm<sup>2</sup> 내지 약 0.8 mm<sup>2</sup>이고, 하나 이상의 분말 유출 개구부를 통하는 기류 대 하나 이상의 우회로 개구부를 통하는 기류의 비가 1:20 내지 1:30인 장치.

### 청구항 9

제1항에 있어서, 용기를 더 포함하고, 용기가 하우징 내에 삽입될 수 있는 다중층 블리스터 패키지인 장치.

### 청구항 10

제1항에 있어서, 하우징이 다수의 용기를 포함하고, 각 용기가 용기 지지대 상에 유출구와 기류 소통이 이루어지는 위치 내로 이동될 수 있는 것인 장치.

#### 청구항 11

제1항에 있어서, 에어로졸화된 분말 용량의 미세 입자 분율이 약 40% 초과인 장치.

#### 청구항 12

제1항에 있어서, 천공 메카니즘이 용기에 하나 이상의 활 모양 유입구 개구부를 절단하거나 또는 찢도록 구성되는 것인 장치.

#### 청구항 13

제1항에 있어서, 하우징의 한 부분이 또 다른 부분에 대해서 회전할 때 천공 메카니즘이 개구부를 생성하는 것인 장치.

#### 청구항 14

하나 이상의 우회로 개구부와 유동 소통이 이루어지고 또한 에어로졸화될 수 있는 분말 제약 제제를 함유하는 용기와도 유동 소통이 이루어지는 유출구를 포함하는 하우징을 제공하고,

유출구를 통해 공기를 끌어들여서 공기를 하나 이상의 우회로 개구부를 통해 용기 내 하나 이상의 유입구를 통하여 용기 내 하나 이상의 분말 유출 개구부 밖으로 흐르게 함으로써 용기 내의 제약 제제를 에어로졸화하는 것을 포함하며,

하나 이상의 분말 유출 개구부의 총 면적이 0.2 mm<sup>2</sup> 내지 4.0 mm<sup>2</sup>이고, 하나 이상의 분말 유출 개구부를 통하는 기류 대 하나 이상의 우회로 개구부를 통하는 기류의 비가 1:10 내지 1:40인,

건조 분말 제약 제제의 에어로졸화 방법.

#### 청구항 15

제14항에 있어서, 예정된 흡입 유량이 달성될 때까지 하나 이상의 분말 유출 개구부를 통하는 에어로졸화된 제약 제제의 유동이 일어나지 않는 것인 방법.

#### 청구항 16

제15항에 있어서, 예정된 흡입 유량이 흡입 동안 피크 흡기 유량의 적어도 50%인 방법.

#### 청구항 17

제14항에 있어서, 유출구를 통해 공기를 끌어들이는 단계는, 사용자가 유출구를 통해 흡입하게 하는 것을 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 18

제1항의 에어로졸화 장치, 및

폐에 전달하기 위한 에어로졸화될 수 있는 분말 제약 제제를 포함하며,

분말이 약 20,000 g/μm<sup>2</sup> s<sup>-1</sup> 미만의 관성 파라미터를 특징으로 하고,

분말 제제의 전달이 1 kPa 내지 6 kPa의 압력 강하를 가로질러 적어도 500 mL의 흡입 부피에서 및 약 190 밀리초 미만의 피크 흡기 유동의 50%에 이르는 램프(ramp) 시간에서 사용자의 흡입 프로파일에 비의존적인,

분말 에어로졸화 시스템.

#### 청구항 19

에어로졸화 장치, 및

폐에 전달하기 위한 에어로졸화될 수 있는 분말 제약 제제

를 포함하며,

분말이 약  $20,000 \text{ g}\mu\text{m}^2 \text{ s}^{-1}$  미만의 관성 파라미터를 특징으로 하고,

분말 제제의 전달이 1 kPa 내지 6 kPa의 압력 강하를 가로질러 적어도 500 mL의 흡입 부피에서 및 약 190 밀리초 미만의 피크 흡기 유동의 50%에 이르는 램프 시간에서 사용자의 흡입 프로파일에 비의존적인,

분말 에어로졸화 시스템.

#### 청구항 20

제19항에 있어서, 분말 제약 제제가 인지질, 2가 금속 이온 및 활성제를 포함하고, 분말이 약  $0.4 \text{ g/cm}^3$  미만의 탭 밀도(tapped density), 약 1 내지 약  $30 \mu\text{m}$ 의 질량 중앙 직경, 및 약 1 내지  $5 \mu\text{m}$ 의 질량 중앙 공기역학 직경을 특징으로 하는 것인 분말 에어로졸화 시스템.

#### 청구항 21

제19항에 있어서, 분말 제약 제제가 분산성-증진 부형제의 셀로 둘러싸인 활성제의 코어를 포함하는 미립자를 포함하고, 분말이  $10 \mu\text{m}$  미만의 MAD 및 약 0.1 내지  $5 \mu\text{m}$ 의 MMAD를 특징으로 하는 것인 분말 에어로졸화 시스템.

#### 청구항 22

제19항에 있어서, 분말이  $0.05 \text{ g/cm}^3$  미만의 탭 밀도를 갖는 것인 분말 에어로졸화 시스템.

#### 청구항 23

제19항에 있어서, 분말 제약 제제가 소수성 아미노산을 포함하는 것인 분말 에어로졸화 시스템.

#### 청구항 24

하나 이상의 유입구 개구부 및  $0.2 \text{ mm}^2$  내지  $4.0 \text{ mm}^2$ 의 총 면적을 갖는 하나 이상의 분말 유출 개구부를 포함하는 상부 구역에 의해 덮여 있으며 분말 제약 제제를 함유하는 공동을 포함하는, 분말 제약 제제를 함유하며 에어로졸화 장치에 삽입되도록 구성된 다중층 블리스터 패키지.

#### 청구항 25

제24항에 있어서, 하나 이상의 분말 유출 개구부의 총 면적이  $0.2 \text{ mm}^2$  내지  $3.2 \text{ mm}^2$ 인 다중층 블리스터 패키지.

#### 청구항 26

제24항에 있어서, 하나 이상의 분말 유출 개구부의 총 면적이  $0.2 \text{ mm}^2$  내지  $1.8 \text{ mm}^2$ 인 다중층 블리스터 패키지.

#### 청구항 27

제24항에 있어서, 하나 이상의 분말 유출 개구부의 총 면적이  $0.4 \text{ mm}^2$  내지  $1.2 \text{ mm}^2$ 인 다중층 블리스터 패키지.

### 명세서

### 배경 기술

#### [0001] 배경

[0002] 에어로졸화된 제약 제제를 환자가 구강 또는 코로 흡입하여 제제를 환자의 호흡기에 전달하는 흡입가능 약물 전달은 다른 형태의 약물 전달에 대해 특히 효과적이고/거나 바람직한 대안인 것으로 입증되었다. 건조 분말 제약 제제를 에어로졸화하는 장치를 포함해서 많은 유형의 흡입 장치가 존재한다.

[0003] 건조 분말 흡입 장치의 한 유형은 단위 용량 용기, 예컨대 캡슐 또는 블리스터 패키지에 보관된 제약 제제를 에어로졸화한다. 건조 분말 제약 제제의 용량 또는 용량의 일부가 용기에 보관될 수 있고, 용기는 용기로부터 건조 분말을 제거해서 제약 제제를 에어로졸화할 수 있는 에어로졸화 장치에 삽입될 수 있다. 캡슐 기반 건조 분말 흡입기에서는, 분말을 효과적으로 에어로졸화하는 것을 돕기 위해 캡슐 자체가 종종 이용된다.

- [0004] 건조 분말 흡입기의 또 다른 유형에서는, 장치 내에 통합되는 또는 장치에 삽입가능한 용기 내에 건조 분말이 함유될 수 있다. 이 유형의 장치에서는, 용기가 장치 내에 고정된다. 삽입가능한 용기의 한 특별한 유형은 블리스터 팩이다. 한 형태에서는, 사용자의 흡입을 이용해서 분말을 에어로졸화하는 수동 건조 분말 흡입기에 블리스터 팩이 삽입가능하고, 그의 한 예는 미국 특허 출원 공개 2010/0108058(글루스커(Gluskur) 등)에서 기술되고, 이 문헌은 그 전문이 모든 목적으로 본원에 참조로 포함된다. 또 다른 형태에서는, 에어로졸화에 추가의 에너지가 이용되는 능동 건조 분말 흡입기, 예컨대 압축 공기를 방출하여 분말 에어로졸화 에너지를 제공하는 미국 특허 5,740,794에 기술된 것에 블리스터 팩이 삽입가능하다. 또한, 미국 특허 5,740,794는 그 전문이 모든 목적으로 본원에 참조로 포함된다.
- [0005] 건조 분말 흡입기의 모든 유형에서, 사용자에게 전달되는 용량의 크기 및 품질은 장치를 나가는 에어로졸가능 제약 제제의 양 및 상태에 의존한다. 통상적인 건조 분말 흡입기에서는, 에어로졸화가능 제약 제제의 양 및 상태가 사용시마다 및/또는 사용자마다 다를 수 있다. 예를 들어, 종종, 분말이 응집된 형태로 용기를 나가서 너무 커서 기도에 효과적으로 및 일관성 있게 투여될 수 없는 입자를 생성할 수 있다.
- [0006] 분말의 에어로졸화 및 탈응집의 효과성 및 일관성은 대부분은 사용자의 흡입에 의해 종종 제공되는 흡입 에너지에 의존한다. 용기를 통하는 충분히 높은 유량이 있지 않으면, 분말이 바람직한 크기를 갖는 입자로 효과적으로 및 일관성 있게 탈응집되지 않을 위험이 있다. 분말 유동화 및 분산을 위한 요구되는 흡입 에너지는 제제의 성질, 및 특히, 담체 입자, 흡입기 벽 또는 다른 약물 입자에 대한 약물 입자의 접착력에 의존한다.
- [0007] 최근에는 옳지 않은 흡입기 사용이 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD) 및 다른 호흡기 질환 환자의 질환 관리에 미치는 불리한 영향에 상당히 중점을 두었다. 개선된 훈련이 중요하다고 본다. 사용 지침서에 제공된 글로 표현된 지침 단독으로는 불충분하다고 본다. 구두 지침이 더 좋지만, 이것은 전용 자원을 필요로 하여, 비용 제약을 받는 시장에서는 실현하기가 점점 더 어려워지고 있다. 따라서, 최소 훈련을 요구하고 에어로졸 성능에 대한 불량한 흡입기 기술의 영향을 최소화하는 조작된 장치가 필요하다.
- [0008] 일부 흡입기 과오는 그것이 폐에 용량 전달하는 데에 실질적 영향을 미칠 수 있으면 중대하다고 정의된다. 3811명 환자를 포함하는 대규모 연구에서, 대상체의 대략 절반이 적어도 하나의 이러한 중대 과오를 가진다는 것이 발견되었다. 중대 과오는 3 가지 범주로 분류될 수 있다: (a) 미사용 과오; (b) 용량 제조 과오; 및 (c) 용량 흡입 과오.
- [0009] 미사용 과오는 많은 다양한 인자와 관련 있다. 불량한 요법 순응도(충실도라고도 알려짐)는 모든 치료 영역에 공통이다. 불량한 순응도는 연령, 사회경제적 상황, 성별, 질환 심도, 사망 위험 또는 질환 지식과 상관없다. 미사용 과오는 단순한 망각, 규칙적 약물 치료를 받고 싶지 않은 욕구, 규칙적 치료 중요성 이해하지 못함, 또는 안녕감(약물을 더 이상 필요로 하지 않음)을 포함한다. 또한, 치료 비용, 및 환자가 다수의 장치로부터 다수의 약물을 매일 여러 번 흡입할 것을 요구할 수 있는 요법의 복잡성과 관련 있는 미사용 과오도 있다. 단일의 흡입기에 기관지확장제 및 흡입되는 코르티코스테로이드를 포함하는 고정 용량 조합물(예를 들어, 애드베어(Advair)®, GSK))은 치료 요법을 단순화함으로써 환자 순응도를 개선한다. 이 점에서, 1일 1회 의약을 포함하는 고정 용량 조합물이 더 도움이 될 수 있다.
- [0010] 용량 제조 과오는 흡입할 용량을 제조하는 데 요구되는 단계의 수 및 복잡성과 관련 있다. 이 과오는 고도로 장치 의존적이다. 불량한 장치 순응도는 능숙도 결여(즉, 장치를 올바르게 사용할 수 없음) 또는 부자연스러움(contrivance)(즉, 장치를 올바르게 사용하는 능숙도를 가지지만 약물을 폐에 효과적으로 전달하지 못하는 방식으로 장치를 부자연스럽게 사용함) 때문일 수 있다. 가장 간단한 형태에서, 장치 사용 지침은 "개방-흡입-폐쇄"일 수 있고, 여기서 흡입 조치가 용량 제조를 촉발한다(즉, 호흡 작동). 현재 시판되는 다회용량 건조 분말 흡입기(MD-DPI)에서는, 용량을 제조하는 추가 단계가 요구된다. 디스커스(Diskus)®(글락소 스미스 클라인(Glaxo Smith Kline))에서 이것은 레버를 움직이는 것을 포함하고, 한편, 터부헤일러(Turbuhaler)®(아스트라-제네카(Astra-Zeneca))에서 그것은 장치의 비틀림을 요구한다. 최적으로는, 장치는 의도한 환자 집단, 용량 및 요법을 염두에 두고 개발되어야 한다. 예를 들어, 3 단계 "개방-흡입-폐쇄" 장치는 큰 공칭 용량 때문에 낭포성 섬유증 환자에게 토브라마이신을 전달하는 데는 비실용적이다.
- [0011] 용량 흡입 과오는 장치 비의존적 과오 및 장치 의존적 과오를 포함한다. 장치 비의존적 과오는 사용 지침과 관련된 과오(예를 들어, 흡입 전에 숨을 내쉬지 못함, 및 숨을 참지 못함)를 포함한다. 이들은 사실상 관찰된 가장 흔한 두 가지 중대 과오이다. 장치 의존적 과오는 흡입 프로파일 변화와 관련된 과오(예를 들어, 효과적 분말 탈응집을 달성하지 못할 정도로 너무 낮은 피크 흡기 유량), 용기로부터 분말 내용물을 비우지 못할 정도로

너무 작은 흡입 부피, 또는 흡입 프로파일과 용기로부터 분말 비움 사건의 불량한 커플링을 포함한다.

[0012] 불량 충실도는 모든 치료 영역에 공통이다. 불량 충실도는 단순히 용량 섭취 망각, 또는 심리학적/인지적 요인, 예컨대 규칙적 약물 치료를 받고 싶지 않은 욕구, 규칙적 치료 중요성 이해하지 못함, 또는 안녕감(약물을 더 이상 필요로 하지 않음)으로부터 기인할 수 있다. 용량이 시각적, 청각적 또는 다른 감각적 피드백에 의해 의도된 대로 전달되었다는 확신이 다양한 계획의 주제였다. 일부 경우에는, 약물학적 효과의 신속한 개시가 약물 전달의 직접 확인을 제공한다. 다회 용량 건조 분말 흡입기로부터 흡입되는 코르티코스테로이드의 전달의 경우에는 상황이 훨씬 더 복잡하다. 이 경우에는 즉각적 약물학적 효과가 없고 감각적 피드백도 또한 제한된다. 용량 확인은 압력, 또는 장치를 통하는 기류의 간접 측정에 의존해야 한다. 이러한 측정은 가양성 위험을 지닌다. 더 신뢰성 있는 흡입기 및 약물 조합, 특히, 입자 전달이 유량, 램프(ramp) 시간, 흡입 부피 및 피크 흡기 유동에 거의 비의존적인 것이 충실도 또는 순응도 모니터링 요구를 초래하는 환자 과오의 유형을 실질적으로 경감시킬 수 있다.

[0013] 흡입 프로파일을 정의하는 파라미터를 도 1에 나타낸다. 대상체는 그의 격막의 근육을 이용해서 흡입기에 부압을 생성한다. 최대 흡기압(MIP)은 폐 질환의 심도와 강하게 상관 관계가 있지 않다. 대상체의 연령과 더 좋은 상관 관계가 관찰되며, 대상체 중 최연소자 및 최연장자는 높은 MIP를 생성할 수 없다. 환자가 장치를 통해 억지로 흡입하라고 요청받을 때 환자는 높은 MIP 값을 생성할 수 있지만, 종종, 환자는 나중에는 실제로 장치를 통해 편안하게 호흡하는 것으로 복귀할 것이다.

[0014] 피크 흡기 유량(PIF)은 대상체의 흡기 노력(예를 들어, 상기한 바와 같이 강제 또는 편안하게) 및 장치의 저항에 의존한다. 장치 저항(R), 흡입기를 가로질러서 발생한 압력 강하( $\Delta P$ ), 및 유량(Q) 사이의 관계는 방정식 1로 주어진다.

$$Q = \frac{\sqrt{\Delta P}}{R} \quad (1)$$

[0016] 흡입 프로파일에서 다른 파라미터는 흡입 부피( $V_i$ ), 피크 유동의 60%에 이르는 램프 시간( $t_{60}$ ), 및 총 흡입 시간( $t_i$ )을 포함한다. 흡입 부피는 대상체의 연령 및 그의 질환 심도에 따라 다르다. 장치의 한가지 고려사항은 분산된 분말을 기관지 기도에 전달하는 데 충분한 흡입 부피가 있다는 것이다. 이것은 분말 용기로부터 분말을 비우는 기류, 및 대상체의 구강인두(입 및 인후)를 지나서 약물을 침착시키기에 충분한 추적(chase) 공기를 포함한다. 램프 시간은 피크 유량이 확립되기 전에 용기로부터 분말 비움이 흡입 프로파일의 매우 이른 시기에 일어나는 장치, 예컨대 블리스터 기반 장치의 또 다른 고려 사항이다. 종종, 분말 비움은 피크 유동 전에 완료되어, 그 장치 내에서 최적의 분산 에너지에 도달된다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0017] 따라서, 용량 흡입 과오를 감소시키는 장치 또는 미립자 분말 제제/흡입기 장치 조합을 제공하는 것이 바람직하다. 이 점에서, 피크 유동에 이르는 램프 속도, 유량, 및 흡입 부피의 면에서 대상체의 흡입 프로파일에 거의 비의존적인 환자의 폐에의 에어로졸 전달을 제공하는 것이 훨씬 더 바람직하다.

[0018] 또한, 분말 제약 제제를 일관성 있는 방식으로 에어로졸화할 수 있는 것이 바람직하다. 또한, 제약 제제를 고도로 탈응집된 형태로 및/또는 개선된 에어로졸 특성으로 에어로졸화할 수 있는 것이 바람직하다. 쉽게 제조할 수 있고 사용할 수 있는 에어로졸화 장치에서 탈응집 및 개선된 에어로졸 특성을 보장하는 것이 더 바람직하다. 피크 흡입 유동과 분말 에어로졸화 및 용기 비움의 개선된 매칭을 제공하고, 그 결과로 최고 흡입 유량일 때 더 많은 양의 분말을 비움으로써 더 큰 분산 에너지 및 동시에 더 좋은 폐 전달을 제공하는 에어로졸화 장치를 제공하는 것이 훨씬 더 바람직하다. 블리스터 기반 수동 건조 분말 흡입기에서 상기한 것들을 달성할 수 있는 것이 훨씬 더 바람직하다.

### 과제의 해결 수단

[0019] 개요

[0020] 본 발명은 이들 요구 중 하나 이상을 충족시킨다.

[0021] 본 발명의 한 측면에서, 분말 에어로졸화 장치는 사용자의 구강 안에 삽입되도록 구성된 유출구 및 하나 이상의



우회로 공기 개구부를 포함하는 하우징을 포함한다. 하우징 내의 용기 지지대가 분말 제약 제제를 함유하는 용기를 지지할 수 있고, 공급 튜브가 유출구와 소통이 이루어지고 에어로졸화된 분말을 용기로부터 유출구로 수송하도록 구성된다. 하우징 내의 천공 메카니즘이 용기에 하나 이상의 유입구 개구부 및 하나 이상의 분말 유출 개구부를 생성하고, 여기서 분말 유출 개구부는 0.2 mm 내지 4.0 mm의 총 면적을 갖는다. 유출구가 하나 이상의 분말 유출 개구부 및 하나 이상의 우회로 공기 개구부와 유체 소통이 이루어짐으로써, 유출구를 통해 사용자가 흡입할 때 공기가 하나 이상의 우회로 공기 개구부를 통해 용기를 통하여 흘러서 용기 내의 분말 제약 제제를 에어로졸화하고, 여기서 피크 흡입에서 하나 이상의 분말 유출 개구부를 통하는 기류 대 하나 이상의 우회로 개구부를 통하는 기류의 비는 1:10 내지 1:40이다. 본 발명의 한 버전에서, 하나 이상의 우회로 개구부를 통하는 유동과 하나 이상의 분말 유출 개구부를 통하는 유동 사이의 상대 유동 저항은 예정된 흡입 유량이 달성될 때까지 하나 이상의 분말 유출 개구부를 통하는 에어로졸화된 제약 제제의 유동이 일어나지 않도록 선택된다.

[0022] 본 발명의 또 다른 측면에서, 건조 분말 제약 제제를 에어로졸화하는 방법은 하나 이상의 우회로 개구부와 유동 소통이 이루어지고 또한 에어로졸화될 수 있는 분말 제약 제제를 함유하는 용기와도 유동 소통이 이루어지는 유출구를 포함하는 하우징을 제공하는 것을 포함한다. 이 방법은 유출구를 통해 공기를 끌어들이어서 공기를 하나 이상의 우회로 개구부를 통해 용기 내 하나 이상의 유입구를 통하여 용기 내 하나 이상의 분말 유출 개구부 밖으로 흐르게 함으로써 용기 내의 제약 제제를 에어로졸화하는 것을 더 포함하고, 여기서 하나 이상의 분말 유출 개구부는 0.2 mm 내지 4.0 mm의 총 면적을 갖는다. 하나 이상의 분말 유출 개구부를 통하는 기류 대 하나 이상의 우회로 개구부를 통하는 기류의 비는 1:10 내지 1:40이다. 본 발명의 한 버전에서, 하나 이상의 분말 유출 개구부를 통하는 에어로졸화된 제약 제제의 유동은 예정된 흡입 유량이 달성될 때까지 일어나지 않는다.

[0023] 본 발명의 또 다른 측면에서, 분말 에어로졸화 시스템은 에어로졸화 장치 및 폐에 전달하기 위한 에어로졸화될 수 있는 분말 제약 제제를 포함한다. 분말은 약  $20,000 \text{ g} \mu\text{m}^{-2} \text{ s}^{-1}$  미만의 관성 파라미터를 특징으로 한다. 분말 제제의 전달은 1 kPa 내지 6 kPa의 압력 강하를 가로질러 적어도 500 mL의 흡입 부피에서 및 약 190 밀리초 미만의 피크 흡기 유동의 50%에 이르는 램프 시간에서 사용자의 흡입 프로파일에 비의존적이다.

[0024] 본 발명의 또 다른 측면에서, 다중충 블리스터 패키지는 분말 제약 제제를 함유하며 에어로졸화 장치에 삽입되도록 구성된다. 블리스터 패키지는 상부 구역에 의해 덮인 공동을 포함하고, 공동은 분말 제약 제제를 함유한다. 상부 구역은 하나 이상의 유입구 개구부 및 하나 이상의 분말 유출 개구부를 포함하고, 여기서 분말 유출 개구부는 0.2 mm 내지 4.0 mm의 총 면적을 갖는다.

[0025] 용어

[0026] 다르게 언급되지 않으면, 다음이 본원에 사용된 용어의 일부의 일반 정의이다.

[0027] 본원에서 사용되는 "활성 성분", "치료 활성 성분", "활성제", "약물" 또는 "약물 물질"은 또한 활성 제약 성분(API)이라고도 알려진 제약 물질의 활성 성분을 의미한다.

[0028] 본원에서 사용되는 "고정 용량 조합물"은 일부 고정 용량으로 입수가 가능한 단일 투여 형태로 함께 제제화된 둘 이상의 활성 성분을 함유하는 제약 제품을 의미한다.

[0029] "고체 농도"는 분무 건조될 액체 용액 또는 분산액에 용해된 또는 분산된 활성 성분(들) 및 부형제의 농도를 의미한다.

[0030] "약물 적재량"은 제제의 총 질량에서 질량 기준으로 활성 성분(들)의 백분율을 의미한다.

[0031] 본원에서 사용되는 "질량 중앙 직경" 또는 "MMD"는 대표적으로 다분산 입자 집단, 즉, 어느 범위의 입자 크기로 이루어진 다수의 입자의 중앙 직경을 의미한다. 문맥이 다르게 지시하지 않으면, 본원에서 보고된 MMD 값은 레이저 회절(심패텍 헬로스(Sympatec Helos; 독일 클라우스탈-젤러펠드(Clausthal-Zellerfeld)))에 의해 결정된다.

[0032] 본원에서 사용되는 "질량 중앙 공기역학 직경" 또는 "MMAD"은 특히 다분산 집단에서 다수의 입자의 중앙 공기역학적 크기를 의미한다. "공기역학 직경"은 일반적으로 공기 중에서 분말과 동일한 침강 속도를 갖는 단위 밀도 구의 직경이고, 따라서 에어로졸화된 분말 또는 다른 분산된 입자 또는 입자 제제를 그의 침강 거동 면에서 특성화하는 유용한 방법이다. 공기역학적 입자 크기 분포(PSD) 및 MMAD는 넥스트 제너레이션 임팩터(NEXT GENERATION IMPACTOR)™를 이용해서 본원에서 다단 충격에 의해 결정된다.

[0033] 본원에서 사용되는 "방출 용량" 또는 "ED"는 분말 유닛으로부터의 작동 또는 분산 사건 후 흡입기 장치로부터

건조 분말 전달의 표시를 의미한다. ED는 흡입기 장치에 의해 전달되는 용량 대 공칭 또는 계량된 용량의 비로 정의된다. ED는 실험으로 결정되는 파라미터이고, 환자 투여를 모의하는 시험관내 장치 설정을 이용해서 결정할 수 있다. 그것은 때로는 또한 전달된 용량(DD)이라고도 부른다. ED는 약물 특이적 방법, 예컨대 고압 액체 크로마토그래피를 이용해서 결정된다.

[0034] 본원에서 사용되는 "분출 분말 질량" 또는 "EPM"은 분말 유닛으로부터의 작동 또는 분산 사건 후 흡입기 장치로부터 전달되는 분말의 질량을 의미한다. EPM은 중량법으로 측정한다.

[0035] "관성 파라미터"는 상부 호흡기에서의 관성 충격을 특성화하는 파라미터를 의미한다. 파라미터는 스톡스 법칙으로부터 유도되고,  $\rho d_{ae}^2 Q$ (여기서,  $\rho$ 는 입자 밀도(또한, 엔벨롭 질량 밀도라고도 불림)이고,  $d_{ae}$ 는 공기역학적 직경이고,  $Q$ 는 부피 유량임)이다.

[0036] 본원에서 사용되는 "미세 입자 질량" 또는 "FPM"은 공칭 용량에 대한 명시된 최소 공기역학적 크기 미만의 분말의 질량을 의미한다. 예를 들어,  $FPM_{< 3.3\mu m}$ 는  $3.3 \mu m$  미만의 공기역학적 크기를 갖는 공칭 용량에 대한 백분율을 의미하고, 한편,  $FPM_{S4-F}$ 는 스테이지 4, 5, 6, 7 및 필터 상의 총 질량 침착을 의미한다. FPM 값은 앤더센(ANDERSEN)<sup>TM</sup> 다단 충격기 또는 넥스트 제너레이션 임팩터<sup>TM</sup> 다단 충격기로 다단 충격을 이용해서 중량법으로 결정한다.

[0037] 본원에서 사용되는 "미세 입자 용량" 또는 "FPD"는 공칭 용량에 대한 명시된 최소 공기역학적 크기 미만의 활성 성분의 질량을 의미하거나, 또는 단순히, 특정 스테이지 그룹 상에서의 활성제의 질량으로 표현될 수 있다. 예를 들어,  $FPD_{< 3.3\mu m}$ 는  $3.3 \mu m$  미만의 공기역학적 입자 크기를 갖는 공칭 용량에 대한 백분율을 의미하고, 한편,  $FPD_{S4-F}$ 는 스테이지 4, 5, 6, 7 및 필터 상에서의 총 질량 침착을 의미한다. FPD 값은 앤더센<sup>TM</sup> 다단 충격기 또는 넥스트 제너레이션 임팩터<sup>TM</sup>로 다단 충격을 이용해서 약물 특이적 방법으로 결정한다.

[0038] "상부 호흡기"는 코, 동, 인두 및 후두를 포함하는 인간 해부 구조를 의미한다. 구강 흡입의 경우, 그것은 또한 구강 인두, 또는 구강-인후 영역이라고도 불린다.

[0039] "하부 호흡기"는 기관, 상부 기관지 및 폐를 포함하는 인간 해부 구조를 의미한다. 폐는 종종 기관지 기도 및 폐포로 세분된다.

[0040] "폐 용량"은 이상화된 앨버타(Alberta) 구강-인후를 지나는 활성 성분(들)의 백분율을 의미한다. 데이터는 공칭 용량 또는 방출 용량의 백분율로서 표시될 수 있다.

[0041] "수동 건조 분말 흡입기"는 환자의 흡기 노력을 이용해서 벌크 분말을 에어로졸로 유동화하여 분산시키는 분말 흡입기를 의미한다. 대조적으로, 능동 건조 분말 흡입기는 장치의 한 메카니즘을 에어로졸 생성기의 적어도 일부로 이용한다.

[0042] 본원에서 사용되는 "루고시티"(rugosity)는 조작된 입자의 표면 거칠기의 측정이다. 본 발명의 목적상, 루고시티는 BET 측정으로부터 얻은 비표면적, 헬름 비중측정으로부터 얻은 참밀도, 및 레이저 회절(심패택)로 얻은 표면 대 부피 비로부터 계산하고, 즉,

[0043] 
$$\text{루고시티} = (SSA \cdot \rho_{\text{참}}) / S_v$$

[0044] 여기서,  $S_v = 6/D_{32}$ , 여기서  $D_{32}$ 는 단위 표면적 기준으로 평균 직경이다. 표면 거칠기 증가가 입자간 응집력을 감소시키고 폐를 겨냥한 에어로졸의 표적화를 개선할 것으로 예상된다. 개선된 폐 표적화는 환자간 변동성 및 구강인두 및 전신 순환에서의 약물 수준을 감소시킬 것으로 예상된다. 하나 이상의 실시양태에서, 루고시티( $S_v$ )는 3 내지 20, 예컨대 4 내지 18, 또는 5 내지 10, 또는 6 내지 8의 범위 내의 어느 값도 될 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0045] 다음 설명, 첨부된 특허청구범위 및 본 발명의 전형적인 특징을 도시하는 첨부 도면에 관해서 본 발명의 이들 특징, 측면 및 이점이 더 잘 이해될 것이다. 그러나, 각 특징이 본 발명에서 특정 도면과 관련해서만 이용될 수 있는 것이 아니라 일반적으로 이용될 수 있고, 본 발명이 이들 특징의 어떠한 조합도 포함한다는 것을 이해해야 한다.

도 1은 가설적 대상체의 흡입 프로파일에서 변수들의 관계를 나타내는 개략도이다.



도 2a는 본 발명의 실시양태에 따르는 에어로졸화 장치의 한 버전의 개략적 측면도이다.

도 2b는 사용 중인 도 2a의 장치의 개략적 측면도이다.

도 3a는 본 발명의 실시양태에 따르는 용기의 한 버전의 개략적 투시도이다.

도 3b는 도 3a의 용기의 상면도이다.

도 4a는 흡입 유량이  $\ell$ /분으로 표현되는, 흡입 유량에 대한 두 장치 디자인의 에어로졸 농도를 나타내는 그래프이다.

도 4b는 흡입 유량이 피크 흡입 유동에 대한 백분율로 표현되는, 흡입 유량에 대한 두 장치 디자인의 에어로졸 농도를 나타내는 그래프이다.

도 5a 내지 5g는 본 발명의 실시양태에 따르는 용기의 대안적 버전의 개략적 상면도이다.

도 6a는 상이한 유출 개구부 크기에 기인하는 MMAD의 그래프이다.

도 6b는 본 발명의 다양한 버전을 이용하여 생성되는 입자들의 공기역학적 입자 크기 분포의 그래프이다.

도 7은 본 발명을 이용해서 시험한 상이한 제제의 공기역학적 입자 크기 분포의 그래프이다.

도 8은 본 발명에 따르는 공기역학적 장치의 한 버전의 개략적 분해도이다.

도 9a는 본 발명의 한 버전에 따르는 블리스터 패키지 용기의 개략적 상면도이다.

도 9b는 본 발명의 한 버전에 따르는 블리스터 패키지 용기의 개략적 하면도이다.

도 9c는 본 발명의 한 버전에 따르는 블리스터 패키지 용기의 개략적 측면도이다.

도 10a 내지 10f는 본 발명의 실시양태에 따르는 에어로졸화 장치의 조작을 도시하는 투시도이다.

도 11은 본 발명의 한 버전에 따르는 천공된 용기의 유입구 및 유출 개구부의 상면도이다.

도 12는 본 발명의 한 버전에 따르는 유속을 나타내는 속도 플롯이다.

도 13a는 1 mg 분말 충전의 경우 상이한 크기의 개구부 직경에 대해서 유량에 대한 용기 분말 체류율 나타내는 그래프이다.

도 13b는 2 mg 분말 충전의 경우 상이한 크기의 개구부 직경에 대해서 유량에 대한 용기 분말 체류율 나타내는 그래프이다.

도 14a는 평균 COPD 환자의 대표 램프 프로파일, 느린 램프 및 빠른 램프 프로파일의 그래프이다.

도 14b는 두 램프 시간에 대해서 미세 입자 질량을 나타내는 막대 도표이다.

도 15는 다양한 입자 크기의 6 가지 상이한 분말 밀도에 대해서 블리스터를 통하는 유량의 함수로서 블리스터 체류율 나타내는 플롯이다.

도 16은 다양한 시험 유량에 대해서 관성 파라미터의 함수로서 본 발명의 장치로 전달되는 폴모스피어 (PulmoSphere)<sup>TM</sup> 위약 분말의 누적 질량 분포의 플롯이다.

도 17은 각 MMAD 값이 3회 반복실험의 평균을 나타내고 과오 막대가 표준 편차를 나타내는, 유량의 함수로서 본 발명의 장치로 전달되는 폴모스피어<sup>TM</sup> 위약 입자의 질량 중앙 공기역학 직경(MMAD) 및 관성 파라미터( $\rho d_{ac}^2 Q$ )의 플롯이다.

도 18은 엘버타 캐스트(cast)를 이용하는 충전의 기술로부터의 점을 포함하는, 이상화된 엘버타 URT 모델에서 관성 파라미터의 함수로 상부 호흡기 침착의 플롯(본원의 표 3으로부터의 데이터)이다.

도 19는 본 발명의 장치를 통하는 천식 및 COPD 환자의 평균 유동 프로파일의 플롯이고; 레이저 광도측정에 의해 이들 유동 프로파일에 대해서 얻은 분말 비움 프로파일을 나타낸 도면이다.

도 20은 총 폐 침착의 함수로서 폐 용량 변동성의 플롯이다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0046] 정의
- [0047] 본 발명은 흡입용 에어로졸화 장치 및 분말 제제에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 용기, 예컨대 다중층 블리스터 패키지에 함유된 제약 제제를 에어로졸화할 수 있는 건조 분말 에어로졸화 장치에 관한 것이다. 장치 및 방법을 흡입용 건조 분말 제약 제제의 에어로졸화와 관련해서 예시하지만, 본 발명의 장치는 다른 방법에 이용될 수 있고, 본원에 제공된 예에 제한되지 않아야 한다.
- [0048] 본 발명에 따르는 에어로졸화 장치 (100)를 도 2a에 개략적으로 나타낸다. 에어로졸화 장치 (100)는 마우스피스 (125)를 형성하는 유출구 (120)를 포함하는 도관부 (115)를 포함하는 하우징 (110)을 포함한다. 도관부 (115)는 유출구 (120)와 유체 소통이 이루어지는 공급 튜브를 구성할 수 있다. 또한, 하우징 (110) 내에는 분말 제약 제제 (140)를 함유하는 용기 (130)를 지지하는 용기 지지대 (135)가 있다. 분말 제약 제제는 하나 이상의 활성제로 이루어지거나 또는 하나 이상의 활성제를 포함하고, 에어로졸화될 수 있고 사용자의 호흡기에 전달될 수 있는 크기를 갖는 개별 분말 입자로 구성된다.
- [0049] 나타낸 버전에서, 유출구 (120)는 사용자의 구강 안에 삽입될 수 있는 마우스피스 (125)를 형성하는 크기 및 모양을 가지고, 이렇게 함으로써 사용자가 마우스피스를 통해 흡입하여 공기가 에어로졸화 장치 (100)를 통해 흐르게 할 수 있다. 별법으로, 유출구 (120)는 사용자의 코 안에 수용되도록 설계될 수 있거나 또는 어댑터에 연결될 수 있다. 별법으로, 유출구 (120)는 어떠한 다른 도관에도 부착가능할 수 있거나 또는 진공원에 부착가능할 수 있어서 사용자의 흡입 이외의 다른 것에 의해서 기류가 발생한다.
- [0050] 분말 제약 제제 (140)를 함유하는 용기 (130)에는 하나 이상의 분말 유출 개구부 (150) 및 하나 이상의 용기 유입구 (160)가 제공된다. 용기 (130)의 하나 이상의 분말 유출 개구부 (150)는 유출구 (120)에 이르는 도관 (115) 내의 공급 튜브 (170)와 소통이 이루어진다. 또한, 우회로 공기가 흘러 통과할 수 있는 하나 이상의 우회로 유입구 (175)가 도관 (115) 및 유출구 (120)와 소통이 이루어진다. 우회로 공기는 용기 (130)를 우회하는 장치를 통하는 흡입 유동이다.
- [0051] 도 2b에 나타낸 바와 같이, 사용자가 마우스피스 (125)를 통해 흡입할 때(180), 진공이 생성되고 그것이 하나 이상의 용기 유입구 (160)를 통해서 및 하나 이상의 우회로 유입구 (175)를 통해서 공기를 끌어들이는다. 이것은 공기의 우회로 유동 (185) 및 공기의 용기 유동 (190)을 발생한다. 공기의 용기 유동 (190)이 용기 (130) 안으로 흘러들어갈 때, 그것이 유입구 (160)를 통해서 하나 이상의 유출 개구부 (150)를 통하여 밖으로 흘러나간다. 이 용기 유동은 용기 (130) 내의 분말 (140)을 연행하고, 분말은 용기 유동 (190)에 분산된 에어로졸화된 제약 제제가 된다. 기류에 연행되는 에어로졸화된 분말은 하나 이상의 유출 개구부 (150)를 통과하고 그 다음 공급 튜브 (170) 및 도관 (115)을 통하여 유출구 (120)에 전달되고 여기서 에어로졸화된 분말이 사용자 흡입 동안에 사용자에게 투여된다.
- [0052] 외부 공기는 2 개의 주경로를 통해서 장치를 통해 흐르도록 허용된다. 제1 경로는 용기 유동 (190)이고, 용기 (130) 그 자체를 통해 흐르는 기류로 구성되고, 공기가 하나 이상의 유입구 (160)로 들어가고 하나 이상의 유출 개구부 (150), 예컨대 용기의 상부에 형성된 중심 홀(hole)을 통해 나와서 공급 튜브 (170) 안으로 들어간다. 공기의 이 용기 유동 (190)은 용기 (130)로부터 유동화된 분말을 끌어들이는다. 그 다음, 용기 유동 (190)은 위로 올라가서 공급 튜브 (170)를 통과하고 공급 튜브 (170)의 임의의 오리피스를 통하여 심부 폐에 전달하기 위해 사용자의 호흡기 안으로 들어간다. 분말을 실은 공기가 하나 이상의 개구부 (150)를 통해 나갈 때, 큰 입자가 유동화되고 탈응집되어 심부 폐에 침착하기에 적당한 미세 에어로졸을 생성한다.
- [0053] 제2 경로는 장치의 전체 저항을 감소시키고 사용자 편안함을 개선하도록 설계된 공기의 우회로 유동 (185)으로 구성된다. 또한, 우회로 유동 (185)은 분말 분산 및 용기를 통하는 기류를 조정하는 방법으로서 역할한다. 이와 관련해서, 장치의 전체 저항은 보통  $0.22 \text{ (cm H}_2\text{O)}^{1/2}/\text{L/min(LPM)}$  미만, 예컨대  $0.15 \text{ (cm H}_2\text{O)}^{1/2}/\text{LPM}$  미만, 또는  $0.10 \text{ (cm H}_2\text{O)}^{1/2}/\text{LPM}$  미만이고, 한 버전에서는  $0.15$  내지  $0.21 \text{ (cm H}_2\text{O)}^{1/2}/\text{LPM}$ , 또는  $0.16$  내지  $0.20 \text{ (cm H}_2\text{O)}^{1/2}/\text{LPM}$ , 또는  $0.17$  내지  $0.19 \text{ (cm H}_2\text{O)}^{1/2}/\text{LPM}$ 의 범위일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 장치의 전체 저항은 더 낮고, 예컨대  $0.03$  내지  $0.10 \text{ (cm H}_2\text{O)}^{1/2}/\text{LPM}$ 이다. 우회로 유동 저항은 장치 내의 유동 특성을 변경하고 우회로 유동 대 블리스터 유동의 비를 변화시키도록 조정될 수 있다.
- [0054] 우회로 공기는 장치에 들어가서 도 2a 및 2b에 개구부 (175)로 개략적으로 나타낸 다수의 구멍을 통과한다. 실제 개구부는 장치의 다른 영역에 배치될 수 있다. 예를 들어, 우회로 유동 (185)은 각각 용기 (130)를 우회하여 장치를 통하는 하나 이상의 상이한 유동 경로로 구성될 수 있다. 한 버전에서, 우회로 유동 (185)은 미국

특허 출원 공개 2010/0108058에 기술된 바와 같이 용기 천공 메카니즘에서의 유동을 포함하고, 용기 천공 메카니즘은 또한 에어로졸의 중심 유동에도 중점을 둔다. 홀의 수는 1 내지 10의 어느 정수도 될 수 있고, 예컨대 1 또는 2 또는 3 또는 4이다. 홀 직경은 요구되는 공기 부피를 들어가게 하는 데 충분하고, 대표적으로 0.9 mm 내지 2.0 mm, 예컨대 0.9 mm 내지 1.4 mm, 또는 1.0 mm 내지 1.3 mm의 범위이다. 그러나, 홀은 둥글 필요는 없지만, 둥근 홀이 제조 및 구성하기가 상대적으로 쉽다.

[0055] 한 버전에서, 장치 (100)는 장치 (100)의 허용되는 또는 최적의 성능을 제공하도록 누출 경로가 최소화되고/최소화되거나 최적화되도록 구성될 수 있다. 에어로졸 성능의 기여자는 용기 유동 (190) 대 총 유동 비(예를 들어, 위에서 논의한 바와 같이 용기 천공 메카니즘의 우회로 홀의 크기에 의해 제어가능), 하나 이상의 개구부 (150)의 크기 및 모양, 공급 튜브 (170)의 크기 및 모양, 및 우회로 유동 (185) 및/또는 용기 유동 (190)을 위한 어떤 다른 개구부의 크기 및 모양이다. 비제한적 예로서, 용기 유동과 우회로 유동의 유동비는 1:10 내지 1:60일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 유동비는 1:10 내지 1:50이다. 또 다른 실시양태에서, 유동비는 1:10 내지 1:40이다.

[0056] 용기 (130)의 하나 이상의 유출 개구부 (150)의 크기 및 모양의 적절한 선택에 의해, 도 2b에 나타난 바와 같이 응집체 (195)가 충분한 크기의 입자 (200)로 탈응집될 수 있고, 그 다음, 이것이 사용자 흡입 동안에 사용자의 폐에 효과적으로 투여될 수 있다는 것을 발견하였다. 본 발명의 한 측면에서, 개구부 크기가 큰 응집체의 물리적 장벽으로서 역할할 필요는 없다. 대신, 하나 이상의 유출 개구부 (150)의 크기 및 모양을 맞추거나 또는 구성함으로써, 사용자 흡입 동안에 용기 유동 (190)이 제어될 수 있고, 이렇게 함으로써 사용자에게 높은 유량이 달성되었을 때 용기 유동이 일어나거나 또는 주로 일어난다. 따라서, 흡입 초반에, 유량이 낮고 램프업(ramp-up)할 때, 용기 유동 (190)의 유동 경로의 높은 유동 저항 때문에 실질적으로 우회로 유동 (185)만 일어난다. 따라서, 흡입 초기에 일어나는 에어로졸화는 거의 또는 전혀 없다. 바람직하게 높은 유량 및 따라서 바람직하게 높은 에어로졸화 에너지가 있는 시점에서만 용기 유동 (190)이 일어난다. 주로 최대 유량 및/또는 피크 흡입 유동의 50%보다 큰 유동에서 분말을 에어로졸화함으로써, 더 많은 양의 분말 (140)이 용기 (130)로부터 에어로졸화되고, 더 큰 분산 에너지가 분말을 더 효과적으로 및 일관성 있게 적절한 크기 입자로 탈응집함으로써 폐 전달을 개선한다. 분말 비음 사건의 제어는 장치 역학과 흡기 유동 프로파일의 개선된 커플링을 가능하게 하여, 분말 분산을 개선하고 피크 유동에 이르는 램프 속도의 차이로 폐 침착에 차이가 날 가능성을 감소시킨다. 분말 성질(예를 들어, 입자 입자 크기, 밀도, 루고시티)과 함께 용기 유동 및 우회로 유동의 제어는 유량에 따른 분말 분산의 변화의 조절을 가능하게 하고, 궁극적으로 생체내 유량에 비의존적인 에어로졸 폐 전달을 가능하게 한다.

[0057] 본 발명의 한 버전에 따르는 용기 (130)의 한 예를 도 3a에 개략적 형태로 나타내고, 도 3b에 상면도를 나타낸다. 나타난 버전에서, 용기 (130)는 사발 모양을 갖는다. 별법으로, 용기는 어떠한 다른 모양도 가질 수 있고, 예컨대 블록, 큐브, 실린더, 역피라미드, 또는 기다란 트러프(trough) 또는 골짜기 모양을 가질 수 있을 것이다. 또한, 용기는 편평할 수 있거나 또는 다른 방식으로, 모양을 가질 수 있는 상부 구역 (210)을 갖는다. 나타난 버전에서는, 하나 이상의 용기 유입구 (160) 및 하나 이상의 유출 개구부 (150)가 상부 구역 (210)에 형성된다.

[0058] 하나 이상의 유출 개구부 (150)의 크기 및 모양은 개구부가 에어로졸화된 분말 탈응집기로 역할하는 것을 허용하도록 설계된다. 도 3a 및 3b에 나타난 버전에서, 하나 이상의 유출 개구부 (150)는 약 0.8 mm 내지 약 1.2 mm의 직경을 갖는 단일의 일반적으로 둥근 개구부 (220)를 포함한다. 위에서 논의한 바와 같이, 하나 이상의 유출 개구부 (150)의 크기 및 모양을 적절하게 선택함으로써, 용기 유동의 개시가 흡입의 일부 동안에 일어날 수 있고, 이렇게 함으로써 개선된 탈응집된 에어로졸화가 달성될 수 있다는 것을 예상 외로 발견하였다.

[0059] 도 4a의 그래프는 본 발명에 의해 달성되는 바람직한 영향을 도시한다. 도 4a는 3 개의 곡선을 나타낸다. 제1 곡선 (310)은 대표하는 시험관내 유량을 나타낸다. 곡선 (320)은 2.5 mm의 유출 개구부 직경(즉, 4.9 mm<sup>2</sup>의 면적)을 갖는 장치, 예컨대 제US 2010/0108058 호의 장치를 이용할 때 유량 (310)과 관련된 에어로졸 농도를 나타낸다. 곡선 (330)은 둥근 0.8 mm 직경(즉, 0.5 mm<sup>2</sup> 면적) 유출 개구부 (150)를 갖는 본 발명에 따르는 장치, 예컨대 도 3a 및 3b에 나타난 장치를 이용할 때의 상응하는 에어로졸 농도를 나타낸다.

[0060] 도 4a의 그래프로부터 알 수 있는 바와 같이, 2.5 mm 직경 또는 4.9 mm<sup>2</sup>의 면적을 갖는 유출 개구부의 경우에는, 에어로졸화가 거의 흡입 개시 시점에서 시작되는 반면, 용기 유동 배열로의 동일한 우회로 유동이지만 0.8 mm 직경(0.5 mm<sup>2</sup>)의 더 작은 유출 개구부의 경우에는 에어로졸화 개시가 흡입 유량이 요망되는 수준에 도달할 때 일어난다. 이 방식으로, 흡입 유동이 분말 제약 제제 (140)를 더 효과적으로 및 일관성 있게 탈응집하고/탈응집

하거나 유동화하는 충분히 높은 분산 에너지를 제공하기에 충분하게 높을 때 에어로졸화가 일어난다. 따라서, 본 발명의 한 실시양태에 따르는 에어로졸화 장치 (100)를 이용함으로써, 에어로졸화를 지연하기 위한 트리거 밸브, 문턱 밸브 또는 다른 메카니즘의 필요가 감소될 수 있거나 또는 제거될 수 있다.

[0061] 도 4b는 도 4a에서와 유사한 그래프를 나타내지만, 유량을 피크 흡기 유동(PIF)에 대한 백분율로 표현한다. 도 4b에서 알 수 있는 바와 같이, 4.9 mm<sup>3</sup> 개구부에서 에어로졸화 개시 (322)는 PIF의 50% 미만(도 4b에 나타낸 바와 같이 약 40% 내지 약 49%)의 유동에서 시작된다. 본 발명의 실시양태에 따르는 0.5 mm<sup>3</sup> 개구부를 포함하는 흡입 기 장치의 경우의 에어로졸화 개시 (332)를 나타낸다. 따라서, 에어로졸화 (332)는 유동이 PIF의 50% 초과, 예컨대 도 4b에 나타낸 바와 같이 PIF의 약 65% 내지 68%일 때 일어난다.

[0062] 따라서, 본 발명의 한 측면에서, 하나 이상의 유출 개구부 (150)는 제약 제제의 에어로졸화 및/또는 유동화의 개시가 사용자의 흡입 동안 PIF의 적어도 50%인 요망되는 흡입 유량에서 시작되도록 하는 크기 및 모양을 갖는다. 하나 이상의 실시양태에서, 하나 이상의 유출 개구부 (150)는 제약 제제의 에어로졸화 및/또는 유동화가 최대 흡입 유량의 적어도 55% 또는 60% 또는 65% 또는 70% 또는 75% 또는 80% 또는 85%의 흡입 유량에서 시작되도록 하는 크기 및 모양을 갖는다. 한 버전에서, 하나 이상의 유출 개구부 (150)의 크기 및 모양은 PIF의 적어도 50%, 또는 PIF의 55% 또는 60% 또는 65% 또는 70% 또는 75%의 흡입 유량 후에 에어로졸화 및/또는 유동화가 시작되도록 선택된다.

[0063] 또한, 도 4a 및 4b에서 알 수 있는 바와 같이, 에어로졸화 개시가 바람직한 유량에서 시작될 뿐만 아니라, 분말 비음 과정이 길어지고 흡입 조치의 더 큰 부분에서 일어난다. 더 구체적으로, 2.5 mm<sup>3</sup> 개구부의 경우 에어로졸화 시간 (325)은 처음 50 ml 흡입 동안에 일어난다. 대조적으로, 0.8 mm<sup>3</sup> 개구부의 경우 에어로졸화 시간 (335)은 200 ml 초과 흡입에서 일어나고, 모두가 2.5 mm<sup>3</sup> 개구부 장치의 에어로졸화 중 어느 것보다도 더 높은 유량에서 일어난다. 따라서, 에어로졸화 과정의 증가된 부분이 흡입 유량의 더 편평한 부분 동안에 일어난다. 따라서, 그 결과로 분말 비음이 사용자가 피크 유동에 빠르게 램프업하는(즉, 충분히 가파른 흡입 유량 곡선을 갖는) 능력에 덜 의존적이다. 이것은 폐 질환, 예컨대 천식 및/또는 COPD를 앓는 사용자에게 특히 중요하고, 여기서는 램프 속도가 손상될 수 있다. 본 발명의 경우, 이들 환자에 의해 달성될 수 있는 흡입 부피 및 속도에서 일관성 있는 에어로졸화 및 전달이 일어난다. 본 발명은 사용자의 흡입에 의해 동력이 제공되지만 사용자의 호흡 프로파일에 거의 비의존적인 유효한 에어로졸화 약물 전달을 제공한다.

[0064] 개구부의 면적도 하나 이상의 유출 개구부 (150)의 모양에 의존해서 약간 다를 수 있지만, 본 발명의 하나 이상의 실시양태에서 하나 이상의 유출 개구부 (150)가 4.5 mm<sup>3</sup> 이하의 면적을 갖거나 또는 4 mm<sup>3</sup> 이하의 면적을 갖는 개구부를 가질 때 에어로졸화의 효과적 지연 및/또는 효과적 탈응집이 달성될 수 있다. 하나 이상의 실시양태에서, 유출구에서 개구부의 면적은 3.2 mm<sup>3</sup> 이하, 1.8 mm<sup>3</sup> 이하, 0.2 mm<sup>3</sup> 내지 1.8 mm<sup>3</sup>, 또는 0.4 mm<sup>3</sup> 내지 1.2 mm<sup>3</sup>일 것이다. 당업자가 인식하는 바와 같이, 본 발명에 따르는 하나 이상의 유출 개구부 (150)의 크기 및 모양은 에어로졸화 장치의 전체 치수 및 기하학적 구조에 의존해서 및 우회로 기류 (185) 대 용기 기류 (190)의 상대 비율에 의존해서 변경되어야 할 필요가 있을 수 있다. 상기 크기는 약 50:1 내지 10:1의 우회로 기류 대 용기 기류 비의 경우에 유리한 것으로 결정되었다. 일부 실시양태에서, 우회로 기류 대 용기 기류의 비는 40:1 또는 35:1 또는 30:1 또는 25:1 또는 20:1 또는 15:1 또는 10:1이다.

[0065] 도 3a 및 3b의 버전에서는, 하나 이상의 유출 개구부 (150)를 단일의 둥근 개구부 (220)로 나타낸다. 본 발명에 따르는 둥근 유출구 (220)는 거의 원형일 때는 약 2 mm 이하의 직경을 가지거나 또는 난형일 때는 2.5 mm 이하의 긴 직경을 갖는다. 도 5a 및 5b는 하나 이상의 유출 개구부 (150)가 정사각형 (230) 또는 직사각형 (240)으로 나타낸 한 대안적 용기의 상면도를 나타낸다. 도 5a의 정사각형 버전에서, 변의 길이는 2 mm 이하이어야 한다. 직사각형 버전에서, 가장 긴 변의 길이는 5 mm 이하이어야 한다. 다른 모양, 예컨대 삼각형, 난형, 타원형, 별형, 또는 어떠한 다른 모양 개구부도 추가로 및/또는 별법으로 이용될 수 있다. 어떤 모양이 이용되든, 각 유출구의 개구부의 면적은 바람직하게는 상기한 면적 범위 내에 속할 것이다.

[0066] 대안적 및/또는 추가의 용기 개구부 모양 또는 구성을 도 5c 내지 5g에 나타낸다. 이들 각 버전에서, 하나 이상의 유출 개구부 (150)는 다수의 개구부를 포함한다. 도 5c의 버전에서, 하나 이상의 유출 개구부 (150)는 2 개의 둥근 개구부 (220)를 포함한다. 도 5d의 버전에서, 하나 이상의 유출 개구부는 3 개의 둥근 유출구 (220)를 포함한다. 도 5e 및 5f는 정사각형 또는 직사각형 유출 개구부 (230)를 나타낸다. 도 5g는 유출 개구부 모양의 조합을 나타낸다.

[0067] 우회로 유동 및 용기 유동 배열에 관해서 하나 이상의 유출 개구부 (150)의 총 면적을 적절히 선택함으로써 전체 에어로졸 전달 성능이 개선될 수 있다는 것을 추가로 발견하였다. 총 면적에 대해 적당한 값을 선택하므로



써, 장치를 통하는 유동의 용기 유동 부분의 유동 저항을 에어로졸화 성능을 개선하도록 맞출 수 있다. 따라서, 분말의 에어로졸화가 지연될 수 있거나 또는 다른 방식으로, 바람직한 기류가 달성될 때 일어날 수 있다. 따라서, 사용자가 용기 (130)의 분말 제약 제제를 적절하게 에어로졸화하는 데 충분한 에너지를 제공할 충분히 높은 진공을 생성할 것이 요구될 것이다. 하나 이상의 유출 개구부 (150)를 충분히 작게 함으로써, 유동 제어 장치, 예컨대 트리거 밸브 및 유동 조절기가 필요 없이 일관성 있는 에어로졸화가 유지될 수 있다. 따라서, 본 발명의 한 버전에 따르면, 용기 (130)의 하나 이상의 유출 개구부 (150)는 하나 이상의 유출 개구부 (150)에서 모든 개구부의 총 면적이 4 mm<sup>2</sup> 이하의 면적을 가지도록 하는 크기를 가질 것이다. 하나 이상의 실시양태에서, 유출 개구부 (150) 모두의 총 면적은 3.2 mm<sup>2</sup> 이하, 1.8 mm<sup>2</sup> 이하, 0.2 mm<sup>2</sup> 내지 1.8 mm<sup>2</sup>, 또는 0.4 mm<sup>2</sup> 내지 1.2 mm<sup>2</sup>이다.

[0068] 일부 버전에서, 용기 (130)는 에어로졸화 장치 (100) 내에 통합되는 챔버이다. 이 버전에서, 장치는 용기 (130) 내에 미리 함유된 에어로졸화가능 제약 제제 (140)를 갖는 일회 사용 장치일 수 있다. 개구부는 사용 전에 상부 구역 (210)을 천공하여 하나 이상의 용기 유입구 (160) 및 하나 이상의 유출 개구부 (150)를 생성함으로써 생성할 수 있다. 별법으로, 하나 이상의 용기 유입구 (160) 및/또는 하나 이상의 유출 개구부 (150)가 미리 형성되어 밀봉될 수 있고, 사용 직전에 밀봉이 제거될 수 있다.

[0069] 본 발명의 하나 이상의 실시양태의 효과성을 도 6a 및 6b에 도시한다. 도 6a는 다양한 용기 개구부 (150) 크기에 대해서 장치를 나가는 분말의 상응하는 MMAD의 그래프를 나타낸다. 알 수 있는 바와 같이, 우회로 유동과 용기 유동 사이의 주어진 유량 비에 대해서, 개구부 크기가 작을수록 MMAD가 낮고, 이것은 더 작은 개구부 크기를 이용하는 에어로졸화된 분말이 더 높은 농도의 작은 입자를 가지고, 따라서 이것은 제약 제제의 더 큰 백분율이 심부 폐에 전달될 수 있다는 것을 의미한다. 도 6b는 US2010/0108058에 기술된 유형의 0.7 mm 직경(0.38 mm<sup>2</sup>) 개구부, 0.8 mm 직경(0.5 mm<sup>2</sup>) 개구부, 0.8 mm 직경(0.5 mm<sup>2</sup>) 개구부(하류 탈응집기), 1.2 mm 직경(1.13 mm<sup>2</sup>) 개구부, 및 2.5 mm 직경(4.9 mm<sup>2</sup>) 개구부(하류 탈응집기)를 이용하여 입자의 공기역학적 입자 크기 분포를 나타낸다. 그래프에서 곡선이 왼쪽으로 이동함에 따라, 입자가 더 바람직하게 호흡가능한 크기로 된다. 따라서, 심지어 하류 탈응집기가 존재할 때조차도 더 작은 개구부 모두가 2.5 mm 직경(4.9 mm<sup>2</sup>) 개구부에 비해 상당한 개선을 제공한다는 것을 알 수 있다.

[0070] 도 6a에 제시된 바와 같은 분말 분산에 대한 장치 (100)의 용기 개구부 크기 변화의 영향은 다양한 용기 개구부 (150) 크기에 대해서 장치를 나가는 분말의 MMAD가 용기 개구부 직경 감소에 따라 감소한다는 것을 나타낸다. 이것은 분말 비움 사건과 유동 프로파일 사이의 관계의 결과이다. 공기역학적 입자 크기 분포(APSD)는 예비분리 없이 넥스트 제너레이션 파마슈티칼 임팩터(엠에스피 코프.(MSP Corp.), 모델 170)로 결정하였다. APSD 데이터는 상응하는 EPM 데이터를 생성하는 데 이용되는 것과 동일한 장치 유량 및 샘플링 부피에서 얻었다. 각 스테이지에서 침착되는 에어로졸을 각 수집 컵(엠에스피 코프., P/N 0170-98-0210A-C)의 저부 표면에 클램핑된 유리 섬유 필터 기재(폴 라이프 사이언스(Pall Life Science), P/N 60140 및 61663) 상에 수집하였다. 각 스테이지에서 침착되는 분말 질량은 마이크로저울로 장치 작동 전 및 후에 필터의 중량을 재어서 결정하였다. 각 APSD 측정은 중량법 정량화를 위해 스테이지 상에 충분한 질량을 제공하기 위해 6 개 블리스터(2 mg 충전 질량)의 작동을 요구하였다.

[0071] 도 7은 4 개의 상이한 제약 제제를 이용해서 본 발명에 따르는 장치를 시험할 때 공기역학적 입자 크기 분포를 나타낸다. 각 제제는 활성제, 디스테아로일포스파티딜콜린, 및 염화칼슘을 포함하였다. 알 수 있는 바와 같이, 그 결과로 얻은 MMAD 및 입자 크기 분포는 4 개의 제제 모두에 대해 바람직하게 작고, 이것은 다양한 제제에서의 응용성을 나타낸다.

[0072] 환자의 흡입 조치는 에어로졸화 장치 (100)를 가로질러 압력 강하를 적용하고, 여기서 도 2b에 나타낸 우회로 기류 (185) 및 용기 유동 (190)으로 정의되는 두 주 유동 채널을 통해서 조합된 총 기류를 끌어들이다. 장치 (100)를 통하는 유동 저항은 다음 방정식으로 정의된다.

[0073] 
$$R = \frac{\sqrt{\Delta P}}{Q} \quad (1)$$

[0074] 여기서,

[0075]  $R = \text{저항, cmH}_2\text{O}^{0.5} \text{LPM}^{-1}$

[0076]  $\Delta P = \text{미분 압력 강하, cmH}_2\text{O}$

[0077] Q = 부피 유량, LPM.

[0078] 따라서, DPI 총 저항은 다음 방정식으로 유도될 수 있다:

$$R_t = \sqrt{R_{PBL}^2 + R_i^2 + R_o^2} \quad (2)$$

[0079]

[0080] 및

$$R_{PBL} = \frac{R_o \cdot \left( \frac{R_o \cdot R_L}{R_o + R_L} \right)}{R_i + \left( \frac{R_o \cdot R_L}{R_o + R_L} \right)} \quad (3)$$

[0081]

[0082] 여기서,

[0083] RT = 총 DPI 저항

[0084] RD = 탈응집기 저항, 예를 들어 개구부

[0085] RP = 우회로 저항

[0086] RB = 블리스터 저항

[0087] RL = 누출 저항

[0088] RI = 유입구 저항

[0089] 블리스터 유출 직경이 일차 탈응집기이면, DPI 저항은 다음과 같다:

$$R_t = \sqrt{R_{PBL}^2 + R_i^2} \quad (4)$$

[0090]

[0091] RP, RB 및 RD는 약 0.03 내지 약 0.50 cmH<sub>2</sub>O<sup>0.5</sup> LPM<sup>-1</sup>, 더 바람직하게는 약 0.12 내지 약 0.30 cmH<sub>2</sub>O<sup>0.5</sup> LPM<sup>-1</sup>의 흡입기 저항을 달성하고 좋은 에어로졸 성능을 여전히 유지하도록 변화시킬 수 있다. 상대 저항은 본원에 기술된 바와 같은 요망되는 에어로졸화 개시 시점을 달성하도록 맞출 수 있고 구성될 수 있다.

[0092] 이제, 본 발명을 예증하는 특정 흡입 장치 (100)의 한 버전의 한 예를 기술할 것이다. 이 특별한 버전 (400)에 따르는 장치 (100)를 도 8에 분해도로 나타낸다. 장치 (400)는 캡 (410), 마우스피스 (415), 압축 스프링 (420), 임의의 확산체 (425), 천공 메카니즘 또는 절단기 (430), 베어링 (435), 본체 (440), 용기가 위에 얹히는 트레이 (445) 형태의 용기 지지대 (135), 에어로졸화 전에 탈응집을 돕는 임의의 플릭(flick) 메카니즘 (450), 베이스플레이트 (455) 및 슬리브 (460)를 포함한다. 이들 부품 및 그의 상호작용에 대한 세부사항은 미국 특허 출원 공개 2010/0108058 (글러스커(Glusker) 등)에서 더 상세히 논의된다.

[0093] 본 발명의 이 버전에서, 용기 (130)는 도 9a 내지 9c에 나타난 바와 같이 공동 (510)을 갖는 분말 의약의 단위 용량을 함유하는 다중층 블리스터 패키지 (500) 형태이다. 한 버전에서, 용기는 분말을 담기 위한 블리스터를 포함하는 하부 호일 적층체 및 하부 호일 적층체를 덮는 상부 호일 적층체를 포함한다. 용기 물질의 비제한적 예는 미국 특허 번호 5,589,275 및 6,270,869에 기재된 것을 포함하고, 이들 특허는 본원에 참조로 포함된다. 적당한 호일은 상업적으로 예를 들어 알칸 인크.(Alcan Inc., 캐나다 퀘벡주 몬트리올)로부터 입수가 가능할 수 있다. 블리스터 패키지 (500)는 붙잡을 수 있는 탭 부분 (520), 및 공동 (510)을 포함하는 전방 부분 (530)을 포함한다. 블리스터 패키지에 대한 세부사항은 US2010/0108058 및 미국 특허 5,740,794에서 논의되고, 이들 두 문헌은 그의 전문이 본원에 참조로 포함된다. 이 버전에 따르는 용기는 3 개의 수직 옆면을 갖는 후방 부분, 노치를 포함하는 중간 부분 및 테이퍼형 전방 부분을 포함한다. 노치는 인터록 시스템, 예컨대 US2010/0108058에 기술된 것과 상호작용할 수 있다.

[0094] 본 발명의 이 한 측면에 따르는 에어로졸화 장치 (400)에서는 도 10a - 10f에 나타난 바와 같이 단위 용량 블리스터 (500) 형태의 용기 (130)가 흡입 장치 (400) 내부에 끼워 놓이도록 구성된다. 캡 (410)을 제거한 후, 블리스터 패키지 (500)를 흡입기 (400) 안에 삽입한다. 하우징 (110)의 부분, 예컨대 흡입기 본체 및 베이스를 반대 방향으로 회전함으로써, 이것은 하우징 (110) 내의 천공 메카니즘이 블리스터 (500)에서 유입구 및 분말 유출 개구부(들)를 찢어서 개방하게 할 것이다. 도 11은 유입구 (160) 및 용기 유출 개구부 (150)를 나타내는 천공된 블리스터 팩 (500)을 나타낸다. 도 11은 용기 유동 (190)이 블리스터 공동 안으로 진행되는 옆면 개구



부 유입구 (160), 및 약물 분말이 블리스터로부터 에어로졸화되고/에어로졸화되거나 유동화되는 유출 개구부 (150)를 위한 중심 개구부 직경을 나타낸다. 환자가 흡입기를 통해 흡입할 때, 블리스터를 나가는 분말이 유출 구 홀 뚫개 끝단에 충격을 가하고, 이것은 충격에 의한 보완적 탈응집을 제공한다. 이 효과를 도 12에 나타낸다. 블리스터 유출 개구부(들)는 그에 따라서 요망되는 공기 속도, 예를 들어 35, 45, 55 또는 65 m/s를 달성하는 크기를 갖는다.

[0095] 천공 메카니즘 (430) 형태의 블리스터 개방 수단은 블리스터 (500)의 유입구 (160) 및 분말 유출 개구부(들) (150)를 찢르고/찌르거나 찢어서 개방할 것이다. 블리스터 개방 수단 또는 천공 메카니즘 (430)은 와이어 형태 또는 몰딩된 부재, 예컨대 몰딩된 플라스틱일 수 있고, 심지어는 장치의 성분들 중 하나와 1-피스 부재로 형성될 수 있다.

[0096] 일부 실시양태에서는, 블리스터 (500)의 하나 이상의 활 모양 공기 유입구 개구부 (160)를 절단하거나 또는 찢는 데 이용되는 이 모양 부분 또는 이 모양 부분들을 포함하는 천공 메카니즘은 예를 들어 신속하게 약물 패키지를 안으로 내려간 후 활 모양을 통해 이동하고 이어서 약물 패키지 밖으로 완전히 물러남으로써 작동한다. 이 움직임은 사용자가 장치의 한 하우징 부품을 또 다른 하우징 부품에 대해 회전시킬 때 장치 내에서 일어난다. 도 11은 이 행동의 한 비제한적 결과를 나타낸다.

[0097] 본 발명의 또 다른 측면은 용기의 출구 개구부로부터 흡입 장치의 출구 또는 마우스피스 개구부 쪽으로 기류를 유도하는 공급 튜브 (170), 예컨대 튜브 부재를 포함한다(도 2a 및 2b에 개략적으로 나타냄). 일부 실시양태에서, 블리스터 개방 수단 또는 천공 메카니즘 (430)은 공급 튜브 내에 또는 공급 튜브 상에 배열될 수 있다.

[0098] 사용시, 도 2a 및 2b에 나타난 개략적 버전의 경우처럼, 외부 공기가 장치를 통해 두 주경로를 통해서 흐르도록 허용된다. 용기 유동 (190)은 블리스터 자체를 통해서 일어나고, 공기가 공기 유입구 개구부 (160) 안으로 들어와서 중앙 홀 (150)을 통해 나와 공급 튜브 안으로 들어간다. 이 공기는 블리스터 (500)로부터 유동화된 분말을 끌어들이는. 그 다음, 유동은 위로 올라가서 공급 튜브를 통과하고 오리피스를 통하여 사용자의 폐 안으로 들어간다. 우회로 유동 (185)은 우회 공기를 위한 것이고, 이것은 하나 이상의 실시양태에서 장치의 하우징 내의 어느 곳에도 배열될 수 있는 다수의 홀 (175)을 통해 장치에 들어갈 수 있다.

[0099] 또한, 본 발명은 용기가 다수의 용기를 유동화부를 지나게 운반하는 연속 웹을 전진시키는 메카니즘(예를 들어, 스트립 또는 디스크)에 의해 지지되는 배열을 고려한다. 이러한 장치의 비제한적 예는 미국 특허 6,606,992에 게재되고, 그의 게재물은 그 전문이 본원에 참조로 명료하게 포함된다.

[0100] 별법으로, 하나 이상의 유입구 (160) 및/또는 하나 이상의 유출구 (150)는 에어로졸화 장치 (100)에 삽입되기 전에 블리스터 패키지 (500) 또는 다른 유형의 용기 (130)로 미리 형성될 수 있다. 또 다른 버전에서, 에어로졸화 장치는 다회 용량의 제약 제제를 포함한다. 다회 용량 흡입 장치의 한 예는 미국 특허 출원 공개 2011/0226244(퍼킨스(Perkins) 등)에 기술되어 있고, 이 문헌은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0101] 도 13a는 1 mg 충전 질량의 경우 블리스터 기류와 공동 (510) 내의 분말 체류 사이의 관계를 나타낸다. 도 13b는 2 mg 충전 질량의 경우의 동일한 플롯을 나타낸다.

[0102] 하나 이상의 실시양태에서, 에어로졸화 장치 (100)는 전달되는 용량 크기 및 에어로졸 품질 둘 모두에서 일관성 있게 분말 의약을 에어로졸화한다. 분말 품질은 주어진 문턱값 미만의 입자 크기를 갖는 에어로졸화된 분말의 분율을 나타내는 미세 입자 분율, 또는 FPF로 측정될 수 있다. 대표적으로, 일차 입자 크기는 FPF에 이용되는 문턱값보다 실질적으로 더 작다. 따라서, FPF는 가장 흔하게는 단일 입자 입자이거나 또는 다수 입자 입자의 응집체인 입자의 유동화 또는 응집 상태, 또는 분포 백분율의 함수이다. FPF(또는 더 정확하게는 응집체 상태)로 측정할 때 우수한 에어로졸 품질은 분말 유동화 및 분말 탈응집의 함수이고, 이들은 둘 모두 본원에 기술된 장치 및 방법으로 달성된다.

[0103] 하나 이상의 실시양태에서, 분말 에어로졸화/유동화의 효능은 흡입 유동 및 유량 패턴에 비의존적이다. 예를 들어, 도 14a는 평균 COPD 램프 (600), 느린 램프 (610) 및 빠른 램프 (620)의 램프 프로파일을 대표하는 누적 유동 프로파일을 나타낸다. 본원에서 사용되는 램프 속도는 가장 가파른 기울기(기류의 가장 높은 가속율)를 갖는 흡입 유량 곡선의 부분으로 정의된다. 도 14b는 1.2 mm 직경 개구부(1.13 mm)의 경우에 성능이 램프 유동에 효과적으로 비의존적임을 확인시키는 시험관내 에어로졸 데이터를 나타내는 막대 도표이다. 도 14b에서는 피크 흡입 유동의 60%를 달성하는 상이한 두 램프 시간에 대해서 미세 입자 질량(% 공칭)을 나타낸다. 알 수 있는 바와 같이, 유동 증가율(램프 속도) 차이는 분말 에어로졸화에 영향을 미치지 않는다.

[0104] 도 15는 다양한 분말 밀도 및 기하학적 입자 크기를 갖는 6 개 상이한 다공성 입자 분말 제제(700 - 750)에 대

해서 블리스터를 통하는 유량의 함수로서 퍼센트 블리스터 체류율 나타낸다. 알 수 있는 바와 같이, 블리스터 체류율은 입자 입자 크기보다 분말 밀도에 더 의존한다. 고밀도 입자로 높은 블리스터 비율을 달성하기 위해서는, 블리스터를 통해 더 높은 기류가 바람직하다. 따라서, 본 발명은 저밀도 분말, 예컨대 0.1 g/cm<sup>3</sup> 미만의 밀도를 갖는 분말의 경우에 특히 유용하다. 도 15는 실시예와 관련해서 아래에서 더 상세히 논의된다.

[0105] 수동 건조 분말 흡입기의 경우, 분말의 유동화 및 분산의 효과성 및 일관성은 사용자가 제공하는 흡입 에너지 및 분말의 물리화학적 성질에 대부분 의존한다. 용기를 통해 충분히 높은 유량이 없다면, 분말은 종종 바람직한 크기를 갖는 입자로 효과적으로 및 일관성 있게 유동화되어 분산되지 않을 것이다. 일부 실시양태에서, 분말 분산을 위한 흡입 에너지는 제제 의존적이고, 따라서, 본 발명의 조작된 분말과 조합되는 흡입기 장치의 실시양태는 에어로졸화 장치에서 최적의 성능, 예컨대 방출 용량 성능을 제공한다. 특히, 방출 용량은 공칭 용량의 40% 초과 또는 45% 초과 또는 50% 초과 또는 55% 초과 또는 60% 초과 또는 65% 초과 또는 70% 초과 또는 75% 초과 또는 80% 초과 또는 85% 초과 또는 90% 초과 또는 95% 초과일 수 있다.

[0106] 한 버전에서, 본 발명에 이용하기 위한 분말화된 제제는 에어로졸화 및 사용자 호흡기에로의 전달에 적당한 입자 크기를 갖도록 제제화된 건조 분말을 포함한다. 한 버전에서, 입자는 폐의 폐포 내로의 침투를 허용하는 크기를 가지고 설계된다. 일부 실시양태에서, 입자는 20 μm 미만 질량 중앙 직경(MMD)인 기하학적 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 입자는 10 μm 미만 MMD, 예컨대 9 μm 미만, 8 μm 미만, 7 μm 미만, 6 μm 미만, 5 μm 미만 또는 4 μm 미만 MMD이다. 일부 실시양태에서, 입자는 0.1 μm 내지 5 μm MMD의 범위이다. 에어로졸 입자 크기 분포는 바람직하게는 약 1.0 - 6.0 μm 질량 중앙 공기역학 직경(MMAD), 또는 약 1.5 - 4.5 μm MMAD 또는 약 1.5 - 4.0 μm MMAD이다. 이러한 분말은 미국 특허 6,051,256; 6,258,341; 6,518,239; 6,582,728; 6,835,372; 7,306,787; 7,790,145; 7,628,978; 7,871,598 및 WO 95/24183에서 기술되고, 이들 모든 문헌은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 또한, 크고 가벼운 입자, 특히 5 μm 내지 10 μm의 MMD를 갖는 입자도 본 발명에 따르는 에어로졸화 장치에 이용하기에 적합하고, 미국 특허 5,874,064; 5,985,309; 및 6,503,480에 개재되어 있고, 이들 모든 문헌은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0107] 그러나, 입자 크기 단독으로는 에어로졸화된 제제 제제의 효과적 전달을 보장하지 않는다. 용기 충전 공정 동안 및 보관 동안, 분말 제약 제제는 도 2a에 나타난 바와 같이 함께 고결되는 경향이 있다. 이 고결 때문에 및 입자-입자간 상호작용 때문에, 도 2b에 나타난 바와 같이 에어로졸화 공정 동안 때때로 입자가 응집체 (195)로 함께 뭉치는 경향이 있다. 응집체는 종종 너무 커서 폐에 효과적으로 전달될 수 없고, 대표적으로 에어로졸화 장치 내에 남거나 또는 사용자의 인후에 충격을 줄 것이다.

[0108] 일부 버전에서, 본 발명에 이용하기 위한 분말화된 제제는 에어로졸화 및 사용자 호흡기에로의 전달에 적당한 입자 크기를 갖도록 제제화된 건조 분말을 포함한다. 상부 호흡기(URT)는 코, 동, 인두 및 후두를 포함하고, 반면, 하부 호흡기(LRT)는 기관, 상부 기관지 및 폐를 포함한다. 입으로 흡입한 후 URT에서의 분말 침착은 관성 충격에 의해 지배된다. 많은 연구가 URT에서의 침착과 관성 파라미터  $\rho d_{ae}^2 Q$ (여기서,  $\rho$ 는 엔벨롭 질량 밀도이고,  $d_{ae}$ 는 공기역학 직경이고,  $Q$ 는 부피 유량임) 사이의 관계를 조사하였다. URT 내에 충격을 주지 않는 에어로졸 입자는 폐 내에 침착된다고 추정된다. 전달되는 용량의 약 40% 미만의 평균 URT 침착을 달성하기 위해서는 관성 파라미터가 약 20,000 g μm<sup>2</sup> s<sup>-1</sup> 미만이어야 한다. 한 버전에서, 폐 침착을 최대화하기 위해서는 관성 파라미터가 10000 또는 8000 g μm<sup>2</sup> s<sup>-1</sup>인 것이 요망된다. 본 발명의 맥락에서, 관성 파라미터의 목표 값을 달성하는 것은 건조 분말의 물리화학적 특성의 제어 및 에어로졸화 장치 내의 분말 침착의 조정에 의해 달성된다.

[0109] 총 폐 침착의 시험관내 측정은 영상화에 의해 얻은 인간 상부 호흡기의 캐스트를 이용함으로써 제공된다. 이상화된 엘버타 캐스트가 생체 내에서 예상되는 URT에서의 평균 침착의 측정을 제공한다고 생각된다. 후-URT 전달 이 총 폐 침착의 합리적 시험관내 측정이라고 추정된다. 인간 상부 호흡기의 이상화된 엘버타 캐스트에서 후-URT 침착은 공칭 용량의 50% 초과, 바람직하게는 공칭 용량의 60% 초과 또는 70% 초과이어야 한다. URT의 해부학적 구조는 대상체마다 상당히 상이하다. 이 해부학적 구조 차이가 대부분은 현재 시판되는 에어로졸 제품으로 관찰되는 폐 전달의 높은 변동성의 원인이다.

[0110] LRT(폐)에 전달하기 위해서는 입자가 30 μm 미만, 바람직하게는 10 μm 미만 또는 5 μm 미만, 및 가장 바람직하게는 1 μm 내지 5 μm의 범위인 입자 크기(레이저 회절에 의한 질량 중앙 직경(MMD))를 가져야 한다. 질량 중앙 공기역학 직경(MMAD)은 장치 저항 및 용량의 변화에 따라 다를 수 있다. 위에서 논의한 바와 같이 MMAD가 약 1.0 내지 약 6.0 μm의 범위이면 일반적으로 바람직하다.

- [0111] 바람직한 한 버전에서, 본 발명은 활성제를 포함하는 분말 제약 제제를 에어로졸화하고 제약 제제를 사용자의 호흡기 및 특히, 사용자의 폐에 전달하는 시스템 및 방법을 제공한다.
- [0112] 본원에 기술된 활성제는 일부 약물학적, 종종 유익한, 효과를 제공하는 작용제, 약물, 화합물, 물질 조성물 또는 그의 혼합물을 포함한다. 본원에서 사용될 때 그 용어는 환자에게 국소 또는 전신 효과를 생성하는 어떠한 생리학적 또는 약물학적 활성 물질도 더 포함한다. 본원에 기술된 제약 제제에 포함시키기 위한 활성제는 말초 신경, 아드레날린 수용체, 콜린 작동성 수용체, 골격근, 심혈관계, 평활근, 혈액순환계, 시냅틱 부위(synoptic site), 신경효과기 접합 부위, 엔도크린 및 호르몬계, 면역계, 생식계, 골격계, 오타코이드계, 영양계 및 배설계, 히스타민계, 및 중추 신경계에 작용하는 약물을 비제한적으로 포함하는 무기 또는 유기 화합물일 수 있다. 적당한 활성제는 예를 들어, 최면제 및 진정제, 정신안정제, 호흡기 약, 천식 및 COPD 치료 약물, 항경련제, 근육이완제, 항과민성병제(도파민 길항제), 마취제, 소염제, 항불안증약(불안해소제), 식욕억제제, 항편두통제, 근육수축제, 항감염제(항생물제, 항바이러스제, 항진균제, 백신), 항관절염제, 항말라리아제, 항구토제, 항간질제, 기관지확장제, 사이토킨, 성장 인자, 항암제, 항혈전제, 항고혈압제, 심혈관약, 항부정맥제, 안티옥시칸트(antioxidant), 항천식제, 피임약을 포함하는 호르몬 작용제, 교감모방제, 이노제, 지질 조절제, 항안드로겐제, 항기생충제, 항응고제, 신생물제, 항신생물제, 저혈당제, 영양제 및 영양보충제, 성장 보충제, 항장염제, 백신, 항체, 진단약 및 조영제로부터 선택될 수 있다. 활성제는 흡입에 의해 투여될 때 국소 또는 전신 작용할 수 있다.
- [0113] 활성제는 작은 분자, 펩티드, 폴리펩티드, 단백질, 다당류, 스테로이드, 생리학적 효과를 유도해낼 수 있는 단백질, 뉴클레오타이드, 올리고뉴클레오타이드, 폴리뉴클레오타이드, 지방, 전해질 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 많은 구조 부류 중 하나에 속할 수 있다.
- [0114] 한 버전에서, 활성제는 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환, 예컨대 천식 및/또는 COPD를 치료하는 데 유용한 어떠한 활성 제약 성분도 포함할 수 있다. 적당한 활성 성분은 장시간 작용하는 베타 2 효능제, 예컨대 살메테롤, 포르모테롤, 인다카테롤 및 그의 염, 무스카린성 길항제, 예컨대 티오토로프 및 글리코피로늄 및 그의 염, 및 부테소니드, 시클레소니드, 플루티카손, 모메타손 및 그의 염을 포함하는 코르티코스테로이드를 포함한다. 적당한 조합은 (포르모테롤 푸마레이트 및 부테소니드), (살메테롤 크시나포에이트 및 플루티카손 프로피오네이트), (살메테롤 크시노포에이트 및 티오토로프 브로마이드), (인다카테롤 말레에이트 및 글리코피로늄 브로마이드), 및 (인다카테롤 및 모메타손)을 포함한다.
- [0115] 본 발명에 이용하기에 적당한 활성제의 다른 예는 칼시토닌, 암포테리신 B, 에리트로포이에틴(EPO), 제8 인자, 제9 인자, 세레다제, 세레짐, 시클로스포린, 과립구 콜로니 자극 인자(G-CSF), 트롬보포이에틴(TPO), 알파-1 프로테이나제 억제제, 칼시토닌, 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자(GM-CSF), 성장 호르몬, 인간 성장 호르몬(HGH), 성장 호르몬 방출 호르몬(GHRH), 헤파린, 저분자량 헤파린(LMWH), 인터페론 알파, 인터페론 베타, 인터페론 감마, 인터류킨-1 수용체, 인터류킨-2, 인터류킨-1 수용체 길항제, 인터류킨-3, 인터류킨-4, 인터류킨-6, 황체 형성 호르몬 방출 호르몬(LHRH), 제9 인자, 인슐린, 프로인슐린, 인슐린 유사체(예를 들어, 미국 특허 5,922,675에 기술된 모노아실화 인슐린, 이 문헌은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨), 아밀린, C-펩티드, 소마토스타틴, 옥트레오티드를 포함하는 소마토스타틴 유사체, 바소프레신, 난포 자극 호르몬(FSH), 인슐린 유사 성장 인자(IGF), 인슐린트로핀, 대식세포 콜로니 자극 인자(M-CSF), 신경 성장 인자(NGF), 조직 성장 인자, 각질세포 성장 인자(KGF), 신경교세포 성장 인자(GGF), 종양 괴사 인자(TNF), 내피세포 성장 인자, 부갑상선 호르몬(PTH), 글루카곤 유사 펩티드 티모신 알파 1, IIb/IIIa 억제제, 알파-1 안티트립신, 포스포디에스테라제(PDE) 화합물, VLA-4 억제제, 비스포스포네이트, 호흡기 세포융합 바이러스 항체, 낭포성 섬유증 막횡단 조절자(CFTR) 유전자, 데옥시레이보뉴클레아제(D나제), 세균성/침투성 증가 단백질(BPI), 항-CMV 항체, 13-시스 레티노산, 마크롤리드, 예컨대 에리트로마이신, 올레안도마이신, 트롤레안도마이신, 록시트로마이신, 클라리트로마이신, 다베르신, 아지트로마이신, 플루리트로마이신, 디리트로마이신, 조사마이신, 스피로마이신, 미테카마이신, 류코마이신, 미오카마이신, 로키타마이신, 안다지트로마이신 및 스위놀리드 A; 플루오퀴놀론, 예컨대 시프로플록사신, 오플록사신, 레보플록사신, 트로바플록사신, 알라트로플록사신, 목시플록시신, 노르플록사신, 에녹사신, 그레파플록사신, 가티플록사신, 로메플록사신, 스파르플록사신, 테마플록사신, 페플록사신, 아미플록사신, 플레록사신, 토수플록사신, 프롤리플록사신, 이플록사신, 파주플록사신, 클리나플록사신 및 시타플록사신, 아미노글리코사이드, 예컨대 젠타마이신, 네틸마이신, 파라메신, 토브라마이신, 아미카신, 카나마이신, 네오마이신 및 스트렙토마이신, 반코마이신, 테이코플라닌, 람플라닌, 미데플라닌, 콜리스틴, 담토마이신, 그라미시딘, 콜리스티메테이트, 폴리믹신, 예컨대 폴리믹신 B, 카프레오마이신, 박시트라신, 페넴; 페니실린 G, 페니실린 V 같은 페니실리나제 민감성 작용제, 메티실린, 옥사실린, 클록사실린, 디클록사실린, 플록사실린, 나프실린 같은 페니

실리나제 내성 작용제를 포함하는 페니실린; 암피실린, 아목시실린 및 헤타실린, 실린 및 갈람피실린 같은 그람 음성 미생물 활성제; 카르베니실린, 티카르실린, 아줄로실린, 메즐로실린 및 피페라실린 같은 항슈도모나스 페니실린; 세프포독심, 세프프로질, 세프트부텐, 세프티죽심, 세프트리악손, 세팔로틴, 세파피린, 세팔렉신, 세프라드린, 세폭시틴, 세파만돌, 세파졸린, 세팔로리딘, 세파클로르, 세파드록실, 세팔로글리신, 세푸록심, 세포라니드, 세포탁심, 세파트리진, 세파세트릴, 세페핌, 세픽심, 세포니시드, 세포페라존, 세포테탄, 세프메타졸, 세프타지딤, 로라카르베프, 및 목살락탐 같은 세팔로스포린, 아제트레오남 같은 모노박탐; 및 카르바페넴, 예컨대 이미페넴, 메로페넴, 펜타미딘 이세티오우에이트, 알부테롤 술페이트, 리도카인, 메타프로테레놀 술페이트, 베클로메타손 디프레피오네이트, 트리암시놀론 아세타미드, 부데소니드 아세토니드, 플루티카손, 이프라트로퓴 브로마이드, 플루니솔리드, 크로몰린 소듐, 인다카테롤, 티오토로퓴, 글리오피로늄, 에르고타민 타르트레이트 및 적용가능한 경우, 상기 물질의 유사체, 효능제, 길항제, 억제제, 제약학적으로 허용되는 염 형태를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 펩티드 및 단백질과 관련하여, 본 발명은 합성, 천연, 글리코실화된, 글리코실화되지 않은, 폐결화된 형태 및 그의 생물학적 활성 단편 및 유사체를 포함하는 것을 의도한다.

[0116] 본 발명에 이용하기 위한 활성제는 핵산, 나(bare) 핵산 분자, 벡터, 관련 바이러스 입자, 세포의 형질감염 또는 형질전환에 적당한, 즉, 안티센스를 포함하여 유전자 치료에 적당한 유형의 플라스미드 DNA 또는 RNA 또는 다른 핵산 구조를 더 포함한다. 게다가, 활성제는 백신으로 이용하기에 적당한 약독화 생바이러스 또는 죽인 바이러스를 포함할 수 있다.

[0117] 제약 제제에서의 활성제의 양은 요망되는 결과를 달성하기 위해 단위 용량 당 치료 유효량의 활성제를 전달하는 데 필요한 양일 것이다. 실제로, 이것은 특정 작용제, 그의 활성, 치료할 병태의 심도, 환자 집단, 투여 요건, 및 요망되는 치료 효과에 의존해서 폭넓게 다양할 것이다. 조성물은 일반적으로 약 1 중량% 내지 약 99 중량% 중의 어떤 양이든 활성제, 대표적으로 약 2 중량% 내지 약 95 중량% 활성제, 및 더 대표적으로, 약 5 중량% 내지 85 중량% 활성제를 함유할 것이고, 또한, 조성물에 함유되는 첨가제의 상대적 양에 의존할 것이다. 본 발명의 조성물은 0.001 mg/일 내지 100 mg/일의 용량으로, 바람직하게는 0.01 mg/일 내지 75 mg/일의 용량으로, 및 더 바람직하게는 0.10 mg/일 내지 50 mg/일의 용량으로 전달되는 활성제에 특히 유용하다. 하나 초과 활성제는 본원에 기술된 제제에 포함될 수 있고 "작용제"라는 용어의 사용은 둘 이상의 이러한 작용제들의 사용을 결코 배제하지 않는다는 것을 이해해야 한다.

[0118] 본 발명의 실시양태 중 일부와 관련하여, 달성될 수 있는 용기의 부피, 분말의 밀도 및 최소 충전 질량 모두가 제제의 활성제의 적재량을 결정하는 파라미터이다. 조성물은 일반적으로 약 0.1 중량% 내지 약 99 중량% 중의 어떤 양이든 활성제, 대표적으로 약 0.5 중량% 내지 약 90 중량% 활성제, 및 더 대표적으로 약 5 중량% 내지 85 중량% 활성제를 함유할 것이고, 또한, 조성물에 함유되는 첨가제의 상대적 양에 의존할 것이다.

[0119] 이들 범위는 활성제에 대해 관찰된 넓은 범위의 효능을 포착한다. 예를 들어, 천식/COPD 치료제는 일반적으로 고도로 강력하다. 시판되는 활성제는 대표적으로 500 mcg(마이크로그램) 미만, 종종 100 mcg 정도, 및 5 mcg만 큼 낮은 공칭 용량을 갖는다. 낮은 밀도를 갖는 조작된 분말의 경우, 블리스터의 충전 질량은 대표적으로 약 0.5 mg 내지 최대 약 5 mg 정도이다. 0.5 mg 충전 질량에서 5 mcg 용량의 경우, 약물 적재량은 단지 0.1%이다. 이것은 하한을 정한다. 이 범위의 상한은 충전 질량의 한계(약 5 mg)이거나 또는 충전 질량의 한계보다 큰 공칭 용량을 요구하는 활성제에 의해 정해진다.

[0120] 활성제 외에 추가로, 제약 제제는 폐 투여에 적당한 하나 이상의 제약 부형제를 임의로 포함할 수 있다. 이 부형제는 일반적으로 조성물에 약 5 중량% 내지 약 99.9 중량%, 바람직하게는 약 10 중량% 내지 약 99.5 중량%, 및 더 바람직하게는 약 15 중량% 내지 약 99 중량%의 범위의 양으로 존재할 수 있다.

[0121] 이러한 부형제는 예를 들어 활성제의 더 효율적이고 재현성 있는 전달을 제공함으로써 또는 용기에 분말 충전을 촉진하기 위해 건조 분말의 취급 특성(예를 들어, 유동성)을 개선함으로써 활성제 조성물의 특징을 더 개선하는 역할을 할 수 있다. 추가로, 부형제 물질은 종종 활성제의 물리적 및 화학적 안정성을 개선하거나, 입자간 응집력을 조절하거나, 또는 폐의 특이 수용체에 대한 입자를 겨냥하는 기능을 할 수 있다. 또한, 제제에서 활성제의 농도를 감소시키는 것이 요망될 때는 벌킹제로 쓰이기 위해 하나 이상의 부형제가 제공될 수 있다.

[0122] 에어로졸화 장치 (100)에서 용기로부터의 유량은 대표적으로 1 LPM 내지 10 LPM이다. 이 유량은 대부분 시판 흡입기에 비해 상당히 작다. 피크 흡기 유량이 60 LPM에서 30 LPM으로 감소할 때 풀미코트(Pulmicort)® 터부헤일러®(아스트라-제네카)에서 부데소니드의 스페로나이징된(spheronized) 입자의 경우 총 폐 침착에서 2배 차이가 관찰되었다. 마찬가지로, 천식 및 COPD 치료제와 조 락토스 일수화물의 블렌드는 일반적으로 약물과 담체 사이의 접촉력을 극복하기 위해 10 LPM 초과 유량을 요구한다. 따라서, 종종, 입자간 응집력을 감소시키도록



조작된 입자가 바람직하다.

- [0123] 본 제약 제제에 유용한 제약 부형제 및 첨가제는 단독으로 또는 조합해서 존재할 수 있는 아미노산, 펩티드, 단백질, 비생물 중합체, 생물 중합체, 탄수화물, 예컨대 당, 유도체화된 당, 예컨대 알디톨, 알도산, 에스테르화된 당, 및 당 중합체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 적당한 부형제는 미국 특허 6,187,344 및 미국 특허 6,582,729에서 제공되는 것이고, 이들 문헌은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 부형제는 약 35℃ 초과, 바람직하게는 약 40℃ 초과, 더 바람직하게는 45℃ 초과, 가장 바람직하게는 약 55℃ 초과의 유리 전이 온도( $T_g$ )를 가질 수 있다.
- [0124] 또한, 제약 제제는 완충제 또는 pH 조정제, 대표적으로 유기 산 또는 염기로부터 제조된 염을 포함할 수 있다. 대표 완충제는 시트르산, 아스코르브산, 글루콘산, 탄산, 타르타르산, 숙신산, 아세트산 또는 포탈산의 유기 산 염, 트리스, 트로메타민 히드로클로라이드, 또는 포스페이트 완충제를 포함한다. 또한, 아미노산 완충제(예를 들어, 히스티딘, 글리신)도 적당할 수 있다.
- [0125] 본 발명의 일부 버전에서, 제제는 코어-셸 입자를 포함하고, 여기서 입자 코어는 하나 이상의 활성제 및 활성제(들)의 화학적 및 물리적 안정성을 유지하는 하나 이상의 부형제를 포함하고, 입자 셸은 소수성 부형제의 층으로 이루어지고, 여기서 소수성 부형제는 입자간 응집력을 감소시키는 것을 돕는다.
- [0126] 분산성-증진 작용제의 적당한 예는 둘 이상의 류신 잔기를 함유하는 디- 또는 트리펩티드를 포함한다. 아미노산, 예컨대 글리신(gly), 알라닌(ala), 발린(val), 류신(leu), 이소류신(ile), 메티오닌(met), 프롤린(pro), 페닐알라닌(phe), 트립토판(trp), 세린(ser), 트레오닌(thr), 시스테인(cys), 티로신(tyr), 아스파라긴(asp), 글루탐산(glu), 리신(lys), 아르기닌(arg), 히스티딘(his), 노르류신(nor), 및 그의 개질된 형태가 적당하다. 특히 바람직한 펩티드는 디류신 및 트리류신이다. 또한, 약 40℃ 초과의 유리 전이 온도를 갖는 디- 및 트리펩티드도 바람직하다. 일부 실시양태에서는, 표면 활성 디- 및 트리펩티드가 이용된다.
- [0127] 무정형 고체의 물리적 및 화학적 안정성을 개선하기 위해 유리 형성 부형제가 이용될 수 있다. 또한, 이 부형제는 고도로 강력한 활성제의 제제에서 벌킹제로 이용될 수 있다. 적당한 유리 형성 부형제는 단독으로 또는 조합해서 존재할 수 있는 탄수화물(예를 들어, 당, 유도체화된 당, 예컨대 알디톨, 알도산, 에스테르화된 당, 및 당 중합체)을 포함한다. 적당한 부형제는 미국 특허 6,187,344에서 제공되는 것을 포함하고, 이 문헌은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 부형제는 약 50℃ 초과, 종종 약 70℃ 초과, 및 심지어 100℃ 초과의 유리 전이 온도( $T_g$ )를 가질 수 있다. 적당한 유리 형성 탄수화물의 예는 트레할로스( $T_g = 117.0^\circ\text{C}$ ) 및 수크로스( $T_g = 73.4^\circ\text{C}$ )이다.
- [0128] 무정형 고체에서 분자 운동을 둔화시키기 위해, 당과 알디톨의 조합이 이용될 수 있다. 유리 형성 부형제, 예컨대 트레할로스는 활성제와 유리질 유리를 형성하고, 이렇게 함으로써 장범위 분자 운동성을 둔화시킨다(즉, 소위 "알파" 이완). 그러나, 국소 운동(즉, "운동성 섬")은 여전히 남아 있다. 이 국소 운동은 "베타" 또는 조하리-골드스테인(Johari-Goldstein) 이완이라고 불린다. 만니톨( $T_g = 11.0^\circ\text{C}$ ), 소르비톨( $T_g = -3.0^\circ\text{C}$ ) 및 글리세롤( $T_g = -93^\circ\text{C}$ ) 같은 알디톨은 낮은  $T_g$  값을 가지고, 제제를 가소화하거나 또는 제제의  $T_g$ 를 감소시킬 것이다(장범위 운동성을 증가시킬 것이다). 그럼에도, 알디톨은 비가소화하거나 또는 국소 운동을 억제함으로써 전체 화학적 안정성을 개선할 수 있다. 주어진 활성 작용제에 대해서 두 탄수화물의 최적의 비는 과도한 실험 없이 경험적으로 결정할 수 있다.
- [0129] 추가의 유리 형성 부형제는 염, 예컨대 시트르산나트륨 이수화물( $T_g = 170.0^\circ\text{C}$ , pH > 7.0), 및 소수성 아미노산 및 단백질을 포함한다. 적당한 아미노산의 예는 류신( $T_g = 140^\circ\text{C}$ ), 및 류신을 포함하는 디펩티드 및 트리펩티드, 예컨대 트리류신( $T_g = 70 - 100^\circ\text{C}$ , pH에 의존함)을 포함한다. 전형적인 단백질 부형제는 알부민, 예컨대 인간 혈청 알부민(HSA), 재조합 인간 알부민(rHA), 젤라틴, 카세인, 헤모글로빈 등을 포함한다.
- [0130] 본 발명의 일부 실시양태에서, 부형제는 셸 형성 부형제이다. 이것은 일반적으로 원래 소수성이고, 어느 정도의 표면 활성을 갖는다. 적당한 작용제의 예는 인지질, 아미노산, 펩티드 및 지방산 비누를 포함한다.
- [0131] 천연 원천 및 합성 원천 둘 모두로부터의 인지질은 다양한 양으로 이용될 수 있다. 인지질이 존재할 때, 그 양은 대표적으로 인지질의 다공성 코팅 기질을 제공하는 데 충분하다. 일반적으로 상용성 인지질은 약 40℃ 초과, 예컨대 60℃ 초과, 또는 약 80℃ 초과의 겔 - 액정 상전이를 갖는 것을 포함한다. 포함되는 인지질은 상대적으로 장쇄(예를 들어,  $C_{16} - C_{22}$ ) 포화 인지질일 수 있다. 개제된 안정화된 제제에 유용한 전형적인 인지질

은 포스파티딜콜린, 예컨대 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC), 디스테아로일포스파티딜콜린(DSPC), 및 수소화된 달걀 또는 콩 포스파티딜콜린(예를 들어, E-100-3, S-100-3, 리포이드 케이지(Lipoid KG; 독일 루드빅샤펜)로부터 입수가능함)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 천연 인지질은 바람직하게는 수소화되어 낮은 아이오딘가 (< 10)를 갖는다. 인지질은 임의로 콜레스테롤과 조합되어 인지질 아실 쇠의 유동성을 개질할 수 있다.

[0132] 장쇄 인지질은 임의로 2가 금속 이온(예를 들어, 칼슘, 마그네슘)과 결합될 수 있다. 이러한 2가 금속 이온은 머리기 수화를 감소시키는 작용을 하고, 이렇게 함으로써 인지질 겔의 액정 상전이, 및 폐 라이닝(ining) 유체에서의 분말의 젖음성을 증가시킨다. 다가 양이온 대 인지질의 몰비는 적어도 약 0.02:1, 예컨대 약 0.05:1 내지 1:2일 수 있다. 하나 이상의 실시양태에서, 다가 양이온:인지질의 몰비는 0.05:1 내지 0.5:1이다. 0.5를 초과하는 금속 이온 대 인지질의 몰비는 포스페이트기에 결합되지 않은 자유 금속 이온을 야기할 수 있다. 다가 금속 이온이 칼슘일 때, 그것은 염화칼슘 형태일 수 있다. 금속 이온, 예컨대 칼슘이 종종 인지질과 함께 포함되긴 하지만, 아무것도 요구되지 않는다. 일부 실시양태에서는, 마그네슘<sup>++</sup> 염이 Ca<sup>++</sup> 염보다 10<sup>3</sup> 내지 10<sup>4</sup> 높은 K<sub>sp</sub> 값을 가지기 때문에 마그네슘<sup>++</sup> 염이 이용될 수 있다.

[0133] 소수성 부형제는 또한 장쇄 지방산 비누를 포함할 수 있다. 알킬쇄 길이는 탄소 14 - 22개 길이일 수 있고, 포화 알킬 쇠가 바람직하다. 지방산 비누는 1가 반대이온(예를 들어, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>) 또는 2가 반대이온(예를 들어, Ca<sup>++</sup>, Mg<sup>++</sup>)을 이용할 수 있다. 특히 바람직한 지방산 비누는 스테아르산나트륨 및 스테아르산마그네슘이다. 지방산 비누의 용해도는 크라프트점보다 높게 증가할 수 있다. 지방산의 칼륨염은 일반적으로 가장 낮은 크라프트점 온도 및 주어진 온도에서 더 큰 수용해도를 갖는다. 칼슘염이 가장 낮은 용해도를 가질 것으로 예상된다. 소수성 지방산 비누는 입자 상에 왁스 같은 코팅을 제공한다.

[0134] 소수성 부형제는 또한 소수성 아미노산, 펩티드 또는 단백질을 포함할 수 있다. 아미노산 류신 및 그의 올리고머 디류신 및 트리류신이 특히 바람직하다. 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민도 또한 고려된다. 트리류신이 그의 용해도 프로파일 및 다른 물리화학적 성질(예를 들어, 표면 활성, log P)이 코어-셸 입자의 생성을 촉진하기 때문에 특히 바람직하고, 여기서 트리류신은 얻는 입자의 표면 성질 및 형태를 제어한다. 이 부형제는 높은 T<sub>g</sub>값을 가지고, 따라서, 입자의 코어에 존재하는 무정형 고체에 부정적으로 영향을 미치지 않는다.

[0135] 본 발명의 일부 실시양태에서, 흡입용 제제는 제제의 안정성 또는 생체적합성을 더 증진시키는 첨가제를 함유할 수 있다. 예를 들어, 다양한 염, 완충제, 계면활성제, 킬레이트제, 벌크제, 공통 이온, 항산화제, 표적 치료제, 및 맛 차폐제가 고려된다. 이들 첨가제의 사용은 당업자에게 이해될 것이고, 작용제의 구체적인 양, 비 및 유형은 과도한 실험 없이 경험적으로 결정할 수 있다.

[0136] 제약 제제는 또한 중합체 부형제/첨가제, 예를 들어 폴리비닐피롤리돈, 유도체화된 셀룰로스, 예컨대 히드록시메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 및 히드록시프로필메틸셀룰로스, 피콜스(중합체 당), 히드록시에틸 전분, 텍스트린(예를 들어, 시클로텍스트린, 예컨대 2-히드록시프로필-β-시클로텍스트린 및 술포부틸에테르-β-시클로텍스트린), 폴리에틸렌 글리콜 및 펙틴을 포함할 수 있다.

[0137] 본 발명의 실시양태에서, 본 발명과 함께 이용하기 위한 제제는 조작된 입자 제제, 예컨대 미국 특허 7,306,787; 미국 특허 7,442,388; 미국 특허 6,051,256, 및 미국 특허 6,518,239에 기술된 것을 포함하고, 이들 모든 문헌은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 이들은 부형제를 포함하고/포함하거나 입자에 높은(약 2 초과) 루고시티, 높은 기공도, 및/또는 소수성 표면을 제공하여 입자가 상대적으로 낮은 유량, 예컨대 본 발명에 요망되는 유량에서 에어로졸화될 수 있게 하는 방법으로 제조된 입자를 기술한다. 위에서 논의한 바와 같이, 이들 제제에서 특히 바람직한 부형제는 인지질, 탄수화물, 아미노산, 예컨대 류신 및 트리류신, 및 금속 이온, 예컨대 칼슘을 포함한다.

[0138] 한 버전에서, 건조 분말 입자는 0.4 g/cm<sup>3</sup> 미만, 또는 약 0.3 g/cm<sup>3</sup> 미만, 또는 약 0.2 g/cm<sup>3</sup> 미만, 또는 0.1 g/cm<sup>3</sup> 미만의 탭 밀도를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 탭 밀도는 장치 특징 및 분말 성질에 좌우될 것이다. 장치 (100)와 함께 사용하기 위한 한 버전에서는, 건조 분말이 약 0.05 g/cm<sup>3</sup> 미만, 또는 약 0.04 g/cm<sup>3</sup>의 탭 밀도를 갖는 인지질 기반 다공성 분말을 포함한다.

[0139] 장치 및/또는 제제 특징의 조작은 대상체의 흡입 프로파일에 거의 비의존적인 약물 전달을 가능하게 한다. 이 점에서, 1 kPa 내지 6 kPa 및 그 사이의 어떠한 값, 예컨대 1 kPa 내지 5 kPa, 또는 1 kPa 내지 4 kPa, 또는 1 kPa 내지 3 kPa, 또는 1 kPa 내지 2 kPa의 압력 강하를 포함하는 유량 범위에서 관성 파라미터가 일정한 분말



분산을 달성하는 것이 바람직하다.

- [0140] PIF 증가는 두 가지 경쟁적 방식으로 총 폐 침착에 영향을 미친다: (a) 그것은 구강인두에서 관성 충격을 증가시키고, 이렇게 함으로써 폐 침착을 감소시키며, (b) 그것은 분말 분산을 증가시키고, 이렇게 함으로써 폐 침착을 증가시킨다. 스페로나이징된 입자(예를 들어, 폴미코트® 터부헤일러®, 아스트라-제네카)의 경우, PIF 증가로 달성된 분말 분산의 개선은 관성 충격으로 인한 손실보다 크고, 이 때문에 PIF 증가로 인한 폐 침착의 상당한 증가가 야기된다. 조 락토스와의 규칙적 혼합물에 대해서도 유사한 동향이 관찰되지만, 그 효과의 크기가 크지 않고, 장치 디자인을 통해 어느 정도로 경감될 수 있다.
- [0141] 다공성 입자는 본 장치에서 이용될 때 에너지를 거의 적용하지 않고 분산되고, 두 경쟁적 효과의 균형을 잡는 수단을 제공하고, 이는 넓은 범위의 PIF에서 폐침착에서 유량 비의존성을 초래한다.
- [0142] 또한, 폐 질환, 예컨대 천식 및 COPD를 치료할 때, 에어로졸화 장치는 상대적으로 적은 용기 충전 질량을 일관성 있게 에어로졸화하는 데 효과적이어야 한다. 예를 들어, 한 버전에서, 충전 질량은 약 0.3 mg 내지 약 10 mg, 더 바람직하게는 약 1 mg 내지 약 5 mg의 범위일 수 있다. 천식/COPD 치료에서, 공칭 용량은 종종 약 5 mcg 내지 약 500 mcg의 범위이다. 따라서, 이들 제약 제제의 경우, 입자에서 부형제의 상대적 부분이 매우 높을 수 있다. 이 높은 부형제 적재량은 표면 조성 및 형태가 활성제보다 부형제에 의해 더 많이 제어되는 것을 허용한다는 추가의 이점을 갖는다.
- [0143] 하나 이상의 실시양태에서, 본 발명은 활성제를 환자 또는 대상체에게 전달하기 위한 수동 흡입기 장치 및 분말을 포함한다. 하나 이상의 실시양태에서, 제제는 활성제, 인지질 부형제 및 임의로, 다가 금속 이온, 예컨대 염화칼슘을 포함하는 다공성 입자(폴모스피어™ 입자)를 포함하고, 입자는 약 3.4  $\mu\text{m}$ 의 질량 중앙 기하학적 직경 및 약 0.04 g/cm<sup>3</sup>의 탭 밀도를 갖는다. 제제는 한 실시양태에서 약 0.17 [cm H<sub>2</sub>O<sup>1/2</sup>/L min<sup>-1</sup>]의 장치 저항을 갖는 본 발명의 수동 흡입기로 투여된다. 본 발명의 흡입기 장치로 투여되는 낮은 환자간 변동성과 커플링되는 높은 폐 전달 효율의 분말 성질은 약물 전달에 대한 흡입 조치의 차이의 영향을 극적으로 감소시킬 수 있고, 따라서 효능 및 일관성을 개선한다. 천식/COPD 대상체에 대한 연구는 거의 모든 대상체가 1 kPa 이상의 압력 강하 및 적어도 500 mL의 흡입 부피를 달성할 수 있다는 것을 나타내었다. 폴모스피어™ 위약 입자로 "폐 용량"의 시험관내 측정은 넓은 범위의 흡입 프로파일에서 자극된 환자 흡입 프로파일(유량, 흡입 부피, 및 램프 시간)에 거의 비의존적임이 발견되었다.
- [0144] 이 방식에서 분말 유동화 및 분산성은 활성제의 성질에 의해서가 아니라 표면 조성 및 형태에 의해 제어된다. 이것은 둘 이상의 활성제의 고정 용량 조합물을 포함하는 실시양태에 특히 유용하다.
- [0145] 일부 버전에서, 따라서 본 발명은 장치를 포함하고, 폐 안으로의 침투를 허용하도록 선택되는 입자 크기, 즉, 직경이 30  $\mu\text{m}$  미만 질량 중앙 직경(MMD), 바람직하게는 20  $\mu\text{m}$  미만, 더 바람직하게는 10  $\mu\text{m}$  미만, 및 가장 바람직하게는 5  $\mu\text{m}$  미만, 및 보통은 0.1  $\mu\text{m}$  내지 5  $\mu\text{m}$ 인 입자 크기를 갖는 건조 분말을 포함한다. 이들 분말의 전달되는 용량 효율(DDE)은 60% 초과, 더 바람직하게는 70% 초과, 더 바람직하게는 80% 초과, 및 가장 바람직하게는 90% 초과일 수 있고, 에어로졸 입자 크기 분포는 약 1.0 - 5.0  $\mu\text{m}$  질량 중앙 공기역학 직경(MMAD), 보통 1.5 - 4.5  $\mu\text{m}$  MMAD 및 바람직하게는 1.5 - 4.0  $\mu\text{m}$  MMAD이다. 이들 건조 분말은 약 10 중량% 미만, 보통 약 5 중량% 미만, 및 바람직하게는 약 3 중량% 미만의 수분 함량을 가질 수 있다.
- [0146] 본 발명의 한 실시양태에서, 장치 및 제제는 1 kPa 내지 6 kPa의 장치의 압력 강하의 범위에서 Q(즉, 유량 비의존성) 변화의 함수로서  $p d_{ae}^2 Q = \text{일정}$ 을 달성한다. 유량에 비의존적인 폐 전달을 달성하려는 욕구의 한 결과는 일정한 충격 파라미터  $d_{ae} \propto Q^{-1/2}$ 를 달성하기 위해 Q 증가에 따라 공기역학적 입자 크기 분포가 더 미세해야 한다는 것이다.
- [0147] 본 발명의 한 실시양태에서, 장치 및 제제는  $p d_{ae}^2 Q \leq 20000 \text{ g}\mu\text{m}^2 \text{ s}^{-1}$  또는  $\leq 10000 \text{ g}\mu\text{m}^2 \text{ s}^{-1}$ 을 달성한다. 이것은 평균 폐 침착이 전달되는 용량의 약 40% 초과일 것임을 보장한다. 본 발명의 실시양태에서, 평균 폐 침착은 전달되는 용량의 50% 초과 또는 55% 초과 또는 60% 초과 또는 65% 초과 또는 70% 초과 또는 75% 초과 또는 80% 초과 또는 85% 초과 또는 90% 초과 또는 95% 초과이다. 본 발명의 실시양태에서, 구강인두 필터링과 관련된 변동성을 감소시킴으로써 평균 환자간 변동성이 10 - 20% 미만이고, 이것은 구강-인후의 해부학적 구조 차이에 기인한다.

[0148] 본 발명은 환자의 흡입 프로파일에 관해서 블리스터 비움 사건의 더 효과적 타이밍을 허용하고, 즉, 에어로졸 성능에 대한 피크 유동에 이르는 램프 시간의 영향을 제한한다. 천식 및 COPD 환자에게서 본 장치로 피크 유동의 60%에 이르는 평균 램프 시간( $t_{60}$ )은 각각 약 180 ms 및 190 ms이다. 장치 디자인 특징에 의존해서, 분말은 100 ms 이하의 비움 시간으로 볼루스(bolus)로서 블리스터를 비울 수 있다. 용기 및 우회로를 통한 기류의 적절한 제어에 의해, 블리스터로부터 분말 비움의 개시를 제어하는 것 및 분말 비움 사건이 일어나는 시간을 연장하는 것이 가능하다. 한 실시양태에서는, 비움 사건을 적어도 50 ms 또는 적어도 100 ms 지연시키는 것이 유리하다. 또한, 총 비움 시간을 300 ms 초과, 또는 500 ms 초과로 증가시키는 것이 바람직하다.

[0149] 실시예 1: 본 발명에 따르는 에어로졸화 장치를 이용한 천식/COPD 환자의 흡기 유동 프로파일

[0150] 환자의 흡기 프로파일에 비의존적인 폐 침착의 요망되는 목표를 달성하기 위해, 상기한 장치 (400)를 통해 표적 환자 집단에 대해 흡입 프로파일을 결정하였다. 천식 및 COPD를 앓는 72명의 대상체에게서 임상 연구를 수행하였다. 차압 게이지에 부착된 장치 (400) 마우스피스를 통해 적어도 2 초 동안 역지로 호흡하라고 요청받을 때, 천식 및 COPD 대상체에서 평균 최대 흡기압(MIP) 값은 각각 6.3 kPa 및 5.4 kPa이었다. 대상체의 약 90%가 적어도 4 kPa의 MIP를 달성할 수 있었고, 72명 대상체 중 3 명(2 명의 4살 천식 환자 및 1 명의 79살 COPD 환자)만 적어도 2.4의 MIP를 달성하지 못했다. 문헌은 건강한 자원자 및 폐 질환 환자를 포함하는 넓은 범위의 대상체에게서 약 0.55 MIP에서 호흡이 편안하게 일어난다는 것을 제시한다. 이 결과를 토대로, 평균 천식/COPD 환자는 3.0 내지 3.5 kPa(예를 들어, 0.55 x 6.3 kPa)를 편안하게 당길 수 있어야 하고, 한편, 곡선의 저부의 환자들은 장치 (400)를 통해 적어도 1.3 kPa를 당길 수 있어야 한다.

[0151] 또한, 흡입 프로파일은 마우스피스, 저항, 및 유량계를 포함하는 장치 (400) 시뮬레이터를 통해 측정하였다. 환자(n = 72)의 95% 초과가 적어도 1 kPa의 압력 강하 및 0.5 L 초과 흡입 부피를 달성하였다. 시험관내 에어로졸 시험을 위해 본 발명자들의 하한 표적으로서 1 kPa 및 0.5 L 값을 선택하였고, 그에 대해서 측정된 미세 입자 용량 또는 "폐 용량"은 표준 시험관내 에어로졸 시험 조건( $\Delta P \sim 4$  kPa,  $V_i \sim 2000$  mL)과 동등해야 한다. 본원의 목적상, 등가는 4 kPa 압력 강하에서의 값의  $\pm 15\%$  이내로 정의된다.

[0152] 실시예 2: 조작된 분말 제조

[0153] 위약 폴모스피어™ 분말(노파르티스 파마슈티칼 코퍼레이션(Novartis Pharmaceutical Corporation), 미국 캘리포니아주 산 카를로스)은 맞춤 어토마이제이션 및 수집 하드웨어를 갖춘 니로(Niro) PSD-1 스케일 분무 건조기로 수중 오일 에멀전을 포함하는 공급원료를 분무건조함으로써 제조하였다. 다공성 입자는 폴모스피어 방법의 특징인 스폰지 유사 형태를 나타내었다. 입자는 디스테아로일포스파티딜콜린 대 염화칼슘 2:1 몰비로 이루어졌다. 입자 크기 및 그의 탭 밀도는 어토마이제이션 조건, 건조 속도, 공급원료 고체 함량, 및 에멀전 중의 오일의 부피 분율에 의해 조절하였다. 오일상은 퍼플루오로옥틸 브로마이드로 이루어졌다.

## 표 1

조작된 입자 제제의 물리화학적 성질

로트 번호	활성제	$\times 50$ ( $\mu\text{m}$ )	탭 밀도 ( $\text{g}/\text{cm}^3$ )
700	없음	2.5	0.04
710	없음	3.5	0.04
720	없음	4.2	0.04
730	없음	2.0	0.07
740	없음	3.2	0.07
750	없음	1.7	0.12

[0154]

[0155] 입자 입자 크기 분포는 레이저 회절로 결정하였다. 분말 샘플은 RODOS/M 건조 분말 분산 유닛(심페텍 게엠베하(Sympatec GmbH), 독일 클라우스탈-젤러펠드)을 갖춘 HELOS 유닛(R2 렌즈를 가짐)을 포함하는 심페텍 오아시스(Sympatec Oasis) 기기를 이용해서 측정하였다. 샘플을 유리 바이알에 충전하고 ASPIROS 마이크로 투여 분말 공급기로 기기에 도입하였다. 샘플 분석에 다음 설정값을 적용하였다: 약 10 mg의 샘플 질량, 약 1%의 광학적 농도 및 4 bar의 구동 압력. 10 s 기간 동안 데이터를 수집하였다. 프라운호퍼(Fraunhofer) 모델을 이용해서

기기 소프트웨어로부터 입자 크기 분포를 계산하였다. 측정 당 총 3 회 반복실험을 행하였다.

[0156] 탭 밀도는 마이크로스패툴러를 이용해서 실린더형 공동(일축 압착, UC 셀, 공지 부피)을 충전하는 데 요구되는 분말 질량을 측정함으로써 결정하였다. 샘플 홀더를 작업대 위에서 온화하게 탭핑하였다. 샘플 부피가 감소할 때 더 많은 분말을 셀에 첨가하였다. 공동이 충전되고 분말층이 추가의 탭핑으로 더 이상 압밀화되지 않을 때까지 탭핑 및 분말 첨가 단계를 반복하였다.

[0157] 실시예 3: 단위 용량 용기에 분무 건조된 분말 충전

[0158] 분무 건조된 분말을 독점 부피측정 드럼 필터(노바르티스 카드 필터(Novartis Card Filler, 미국 캘리포니아주 산 카를로스))로 호일-호일 블리스터에 충전하였다. 필터의 가장 중요한 요소는 1 줄의 정확한 부피 실린더형 공동이 제공된 회전형 금속 드럼 위에 균일한 잘 유동화되는 분말층을 생성하는 데 이용되는 분말 공급 트러프를 포함하였다. 필터 라이닝된 공동 저부에 진공 적용은 공동에 정확한 부피의 분말의 계량 첨가를 허용하였다. 이어서, 드럼을 회전시키고 압력을 적용하여 압축된 분말 펄스를 드럼 아래에 위치하는 1 줄의 호일 블리스터에 분출하였다. 이어서, 블리스터 공동 위에 호일 리드스톡(lidstock)을 열밀봉하였다. 공칭 충전 질량은 1 mg 내지 2 mg이고, RSD는 4% 미만이었다. 충전된 블리스터를 초음파 에너지 펄스로 컨디셔닝하여 펄을 재분산하였다.

[0159] 실시예 4: 용기로부터 분말 비율에 대한 분말 성질의 영향

[0160] 도 15는 6 개의 상이한 폴모스피어 위약 제제(700 - 750)에 대해서 블리스터를 통하는 유량의 함수로서 % 블리스터 체류를 나타낸다. 분말 유동화의 상당한 차이가 일차 입자 크기, 탭 밀도, 및 블리스터를 통하는 유량의 변화의 함수로서 관찰된다.  $Q_b = 1 - 10 \text{ L min}^{-1}$ 의 경우,  $x_{50} < 2.5 \mu\text{m}$ 일 때 또는 탭 밀도가  $0.04 \text{ g/cm}^3$  초과일 때, 블리스터 체류의 상당한 증가가 관찰된다.  $2.5 \leq x_{50} \leq 4.2 \mu\text{m}$ 의 경우에는 일차 입자 크기에 따라 작은 효과만 관찰된다.  $Q_b < 1 \text{ L min}^{-1}$ 의 경우에는 블리스터에 상당한 분말 체류 및 분말 제제간 차이의 약화가 관찰된다. 이 결과로부터 고밀도 분말(예를 들어, 마이크로나이즈된(micronized) 약물 블렌드 또는 스페로나이즈된 입자)이 에어로졸화 장치 (100)에서 블리스터로부터 불량한 분말 비율을 가질 것으로 예상될 것이라고 결론지을 수 있다. 따라서,  $10 \text{ L min}^{-1}$  미만의 유량에서 효과적으로 유동화되어 분산될 수 있는 낮은 밀도 조작된 입자가 바람직하다.

[0161] 본 발명의 실시양태에 따르는 수동 블리스터 흡입기 장치(예를 들어, 흡입기 (400))로부터 방출 분말 질량(EP M)은 중량법으로 결정하였다. 약  $35 \text{ L min}^{-1}$ 의 유량에 상응하는 4 kPa의 압력 강하에서 EPM 데이터를 수집하였다. 샘플링된 공기의 부피는 2 L였다. 흡입기로부터 방출된 분말을 필터(폴 라이프 사이언스 P/N 61631)에 수집하고, 마이크로저울을 이용해서 그의 질량을 결정하였다.

[0162] 실시예 5: 장치 (400)에서 조작된 입자의 유량 비의존성

[0163] 장치 (400)로 투여되는 폴모스피어 위약 분말(로트 7)의 방출 분말 질량 및 공기역학적 입자 크기 분포를 넥스트 제너레이션 임팩터로 평가하였다(표 2, 도 15 및 16에 나타냄). 표 2는 스테이지 그룹 S3-F 및 S4-F에 대해서 방출 분말 질량(EPM), 질량 중앙 공기역학 직경(MMAD), 및 미세 입자 질량(FPM)을 포함하는 에어로졸 성능의 다양한 시험관내 측정을 제시한다. 또한, 관성 파라미터  $\rho d^2 Q$ (여기서,  $\rho$ 는 입자 질량 밀도이고,  $d$ 는 공기역학 직경이고,  $Q$ 는 유량임)도 제시한다. 이 단일 파라미터는 구강-인후에서의 관성 충격에 대한 유량 및 입자 크기의 조합된 영향을 정확히 포착한다. 데이터는 1, 2, 4 및 6 kPa의 흡입기의 압력 강하에 상응하는  $18 \text{ L min}^{-1}$  내지  $46 \text{ L min}^{-1}$ 의 유량 변화의 함수로서 제시한다. EPM이  $18 \text{ L min}^{-1}$ 에서의 80%에서  $46 \text{ L min}^{-1}$ 에서의 86%로 증가한다(1 mg 충전 질량). 이것은 높은 유량에서 개선된 분말 유동화 및 블리스터 비율의 반영이다.

[0164] 시험하는 다양한 유량에 대해서 누적 공기역학적 입자 크기 분포의 플롯을 도 16에 제시하였다(2 mg 충전 질량). 분포는 공기역학 직경의 함수로서가 아니라, 대신, 관성 파라미터  $\rho d_{ae}^2 Q$  변화의 함수로서 플롯팅한다. 이것은 URT에서 관성 충격에 대한 유량 변화의 영향의 더 좋은 반응을 제공한다. 이것은 본질적으로 다양한 임팩터 스테이지 상의 분말의 누적 분포의 플롯이고, 여기서 관성 파라미터의 가장 높은 값은 스테이지 1 상의 침착에 상응한다. 누적 분포의 변화가 거의 관찰되지 않는다는 것은 임팩터의 다양한 스테이지 상에서의 관성 충격이 유량에 비의존적임을 반영한다.

- [0165] 이것은 "호흡가능" 스테이지 그룹(예를 들어, S3-F, S4-F)에 대해서 분말 침착에 있어서 통계적으로 상당한 차이가 없음을 추가로 입증한다. 4 kPa( $Q = 37 \text{ L min}^{-1}$ )의 표준 압력 강하에서 평균 FPMS4-F는 공칭 용량의 46.1%이었다. 6 kPa( $Q = 46 \text{ L min}^{-1}$ )에서, 평균 FPMS4-F는 45.3%이거나, 또는 4 kPa에서 얻은 값보다 1.7% 적었다. 마찬가지로, 2 kPa( $Q = 26 \text{ L min}^{-1}$ )의 압력 강하에서, 평균 FPMS4-F는 45.2%이거나, 또는 4 kPa에서의 값보다 2.0% 적었다. 심지어 단지 1 kPa( $Q = 18 \text{ L min}^{-1}$ )의 압력 강하에서조차도, 42.7%의 FPMS4-F를 얻었다. 이것은 4 kPa에서의 이 측정에 비해 7.4% 감소에 상응한다. 터키-크래머(Tukey-Kramer) 1원 ANOVA 분석의 맥락에서, 시험한 압력 강하 중 어느 것들 간에도 통계적으로 차이가 없었다. FPMS3-F에 대해서 유사한 결과를 얻었다.
- [0166] 하나 이상의 실시양태에서, 유량에 비의존적인 폐 전달은  $Q$  파라미터와 관련해서 공기역학적 입자 크기 분포(예를 들어, MMAD)를 조정함으로써 달성할 수 있다. 따라서, 공기역학적 입자 크기 분포는  $Q$ 가 증가함에 따라 더 미세해진다. 도 17은  $Q$ 에 대한 MMAD의 플롯을 제시한다. MMAD 값은  $46 \text{ L min}^{-1}$ 에서의  $2.9 \mu\text{m}$ 에서  $18 \text{ L min}^{-1}$ 에서의  $4.8 \mu\text{m}$ 로 증가하였다.  $\text{MMAD} \propto Q^{-0.5}$ 에 대해 우수한 피트(fit)가 관찰되었다. 이리하여,  $Q$ 에 따른 MMAD의 의존성이 높은 유량에서 예상되는 URT 충격의 증가를 효과적으로 상쇄시켰다.
- [0167] 또한, 도 17에는 유량의 함수로서 관성 파라미터  $\rho d_{ac}^2 Q$ 의 플롯이 제시된다. 관성 파라미터는  $d_{ac} = \text{MMAD}$ 에 대해 계산된다. 얻은  $\rho d_{ac}^2 Q$ 의 값은 유량에 비의존적이고, 도 16에 나타난 누적 분포와 일치한다.
- [0168] 유량 변화의 영향을 이상화된 엘버타 URT 모델을 이용해서 더 평가하였다(표 3). 이상화된 엘버타 캐스트는 흡입된 에어로졸의 평균 URT 침착의 모델을 제공하도록 설계하였다. 이상화된 엘버타 캐스트의 결정은 자기공명 영상화로부터 얻은 실제 URT 기하학적 구조를 이용한 일련의 침착 연구에 기초하였다. URT에서 폴모스피어 위약 입자의 침착은 낮았고(공칭 용량의 약 13 -15%),  $16 \text{ L min}^{-1}$  내지  $40 \text{ L min}^{-1}$ 의 어느 범위의 압력 강하에 대해서 일관성 있었다(표 3). 관찰된 "폐 용량"(즉, 후-URT 필터 상의 침착) 차이의 대부분은 유량 감소로 관찰된 EPM의 적은 감소의 결과이다. 4 kPa 기준선으로부터 1 kPa 및 6 kPa에서의 "폐 용량" 차이의 크기는 6.7%이다. 이것은 동등한 결과로 여긴다.
- [0169] 폴모스피어 위약 입자로 달성된  $\rho d_{ac}^2 Q$ 의 값에 대해 관찰된 URT 침착의 크기는 이상화된 엘버타 URT를 이용한 구강-인후 침착의 이전 연구와 일치하였다(도 18). 다양한 유량에서 점들의 뭉침은  $Q$  변화에 따라 관성 충격 파라미터의 일관성을 나타낸다. 이상화된 엘버타 캐스트로부터 "폐 용량"은 높다(즉, 공칭 용량의 70 - 80%).
- [0170] 장치 (400)에서 폴모스피어 위약 입자에 대해 제시된 시험관내 결과는 1 kPa 에서 6 kPa로의 압력 강하에서 유량에 비의존적인 폐 침착과 일치하였다. 이것은 천식/COPD 환자의 90% 초과를 포함한다. 이것은 분말 성질 및 장치 (400) 용기 유출구 직경 및 용기 및 우회로 유동의 조정에 의해 달성되었다.

## 표 2

장치 (400)를 가로질러 발생하는 유량 또는 압력 강하의 함수로서 넥스트 제너레이션 임팩터에서 시험관내 에어로졸 성능

$\Delta P$ [kPa]	$Q$ [L min <sup>-1</sup> ]	EPM [%공칭]	N	MMAD [ $\mu\text{m}$ ]	FPM <sub>S3-F</sub> [%공칭]	FPM <sub>S4-F</sub> [%공칭]	$\rho d_{ac}^2 Q$ [g $\mu\text{m}^2 \text{s}^{-1}$ ]
1	18	80 ± 4	3	4.8 ± 0.1	60 ± 4	42 ± 1	6,926
2	26	81 ± 4	6	3.9 ± 0.1	65 ± 2	45 ± 2	6,604
4	37	81 ± 6	15	3.3 ± 0.1	69 ± 3	46 ± 2	6,729
6	46	86 ± 3	6	2.9 ± 0.1	68 ± 4	45 ± 4	6,461

EPM 시험은 1 mg 충전 질량으로 수행하고; APSD 시험은 2 mg 충전 질량으로 수행하였다.

충격 파라미터는 MMAD를 직경으로 이용해서 계산하고; 질량 밀도는  $1.0 \text{ g cm}^{-3}$ 와 같은 것으로 추정한다.

장치 (400) 흡입기의 평균 저항은  $0.17 \text{ cm H}_2\text{O}^{1/2} \text{LPM}^{-1}$ 이었다.

[0171]

[0172] 엘버타 캐스트는 스테레오리소그래피 방법으로 아큐라(Accura)® 60 플라스틱으로부터 제작하였다. "폐 용량"의 시험관내 결정을 위해 47 mm 맞춤 필터 홀더(써모 사이언티픽 내진 폴리스ulfon 홀더(Thermo Scientific Nalgene Polysulfone Holder)를 엘버타 캐스트의 하류에 놓았다. 엘버타 캐스트의 내벽을 코팅하는 데는 동일한 부의 트윈(Tween) 20 및 메탄올을 포함하는 폴리소르베이트 습윤제(이엠디 케미칼스(EMD Chemicals) 카탈로그 번호 8170072)를 이용하였다.

### 표 3

유량의 함수로서 이상화된 엘버타 URT 모델에서 얻은 시험관내 폐 용량

$\Delta P$ [kPa]	$Q$ [L min <sup>-1</sup> ]	EPM [%공칭]	URT 침착 [%공칭]	폐 용량 [%공칭]
1	16	85 ± 3	15 ± 4	70 ± 4
2	22	88 ± 2	13 ± 1	74 ± 1
4	32	90 ± 2	15 ± 5	75 ± 5
6	40	92 ± 2	13 ± 6	80 ± 6

EPM 시험은 2 mg 충전 질량으로 수행하고; APSD 시험은 2 mg 충전 질량으로 수행하였다.  
장치 (400) 흡입기의 평균 저항은 0.20 cm H<sub>2</sub>O<sup>1/2</sup>LPM<sup>-1</sup>이었다.

[0173]

[0174] 실시예 6: 에어로졸 성능에 대한 유량의 영향

[0175] 장치 (400)의 경우, 블리스터 패키지 용기 유출구 홀 직경 및 용기를 통하는 공기 유량에 의해 분말 비움을 제어한다. 1.2 mm 용기 홀은 시판 TOBI® 포드헤일러(Podhaler)® 장치(노파르티스 파마슈티칼스 코포레이션, 미국 캘리포니아주 산 카를로스)에서 히프로멜로스 캡슐에 충전된 홀과 대등하다. 시험관내 에어로졸 성능에 대한 상당한 램프 속도 영향의 부재를 표 4에서 예시한다. PIF의 60%를 달성하는 시간으로 표현되는 "느린" 램프 속도는 천식/COPD 환자에게서 관찰되는 평균 램프 속도보다 약 18 - 25% 더 느렸고, 반면, "빠른" 램프 속도는 평균 램프 속도보다 42 - 45% 더 빨랐다. 느린 램프 속도 및 빠른 램프 속도에 대해서 EPM, MMAD, FPM<sub>S3-F</sub>, FPM<sub>S4-F</sub> 또는 d<sub>ae</sub><sup>2</sup>Q의 상당한 차이가 관찰되지 않았다.

### 표 4

장치 (400) 흡입기로 피크 유동에 이르는 램프 시간의 함수로서 넥스트 제너레이션  
임팩터에서의 시험관내 에어로졸 성능

$t_{60}$ [ms]	$N$	$Q$ min <sup>-1</sup> [L]	EPM [%공칭]	MMAD [μm]	FPM <sub>S3-F</sub> [%공칭]	FPM <sub>S4-F</sub> [%공칭]	$\rho d_{ae}^2 Q$ [g μm <sup>2</sup> s <sup>-1</sup> ]
105	15	37	81 ± 6	3.3 ± 0.1	69 ± 3	46 ± 2	6729
225	6	37	83 ± 5	3.2 ± 0.1	68 ± 3	47 ± 3	6327

EPM 시험은 1 mg 충전 질량으로 수행하고; APSD 시험은 2 mg 충전 질량으로 수행하였다.  
충격 파라미터는 MMAD를 직경으로 이용해서 계산하고; 입자 밀도는 1.0 g cm<sup>-3</sup>와 같은 것으로 추정한다.  
장치 (400) 흡입기의 평균 저항은 0.17 cm H<sub>2</sub>O<sup>1/2</sup>LPM<sup>-1</sup>이었다.

[0176]

[0177] 실시예 7: 흡입 부피

[0178] 장치 (400) 흡입기 시뮬레이터를 통해 천식 및 COPD 환자의 평균 유동 프로파일을 도 19에 제시한다. 평균 PIF 값은 천식 및 COPD 환자 각각에 대해 38 L min<sup>-1</sup> 및 34 L min<sup>-1</sup> 이었다. 이것은 약 4 kPa의 압력 강하에 상응한다. 평균 흡입 부피는 2.0 L 초과로 연장되었다. 천식 및 COPD 환자의 평균 t<sub>60</sub> 값은 각각 180 ms 및 190 ms 였다.

[0179] 용량 흡입 과오에 대한 흡입 부피 변화의 영향을 평가하기 위해, 장치로부터의 분말 비움 시간을 평가해야



한다. 이것은 레이저 광도측정을 이용해서 달성하였다. 이 실험에서는, 표적 호흡 프로파일을 시뮬레이션하고, 유동 경로에 놓인 레이저 빔을 이용해서 에어로졸의 광학적 밀도 변화를 측정함으로써 장치로부터의 분말 비율을 평가하였다. 장치 (400)로부터의 폴모스피어 위약 분말의 비율 프로파일을 도 19에 호흡 연구에서 결정된 평균 흡입 프로파일과 관련해서 제시하였다. 분말 비율은 환자의 흡입의 매우 초기에 일어나고, 약 350 mL의 흡입 부피까지 연장되었다. 에어로졸을 구강인두를 지나서 전도성 기도 내로 미는 데 추가의 150 mL의 흡입 부피가 요구된다고 가정하면, 블리스터의 내용물을 폐에 효과적으로 전달하는 데는 불과 약 500 mL의 흡입 부피가 요구된다. 앞에서 논의한 바와 같이, 거의 모든 천식/COPD 환자가 적어도 0.5 L의 흡입 부피를 달성할 수 있다. 따라서, 환자간의 흡입 부피 차이가 장치 (400)를 이용한 폐 약물 전달에 상당한 영향을 미칠 것 같지 않다.

[0180] 블리스터로부터 분말 방출의 비율 프로파일은 레이저 광도측정으로 평가하였다. 레이저 광도측정은 흡입기 마우스피스의 바로 하류에서 방출된 에어로졸의 유동 경로와 교차하는 레이저 빔 시트를 생성한다. 방출된 에어로졸 볼루스로 인한 레이저 시트의 차광은 광검출기로 검출한다. 광검출기의 반응은 차광과 선형이고, 비어 법칙을 이용해서 반응을 에어로졸 농도로 전환한다. 에어로졸 방출로 인한 신호 세기는 전압 펄스로 관찰되고, 펄스의 폭은 에어로졸 방출 과정의 기간에 상응한다.

[0181] 실시예 8: URT에서 입자의 필터링과 관련된 변동성

[0182] 구강 흡입 동안에 시험관내 변동성을 제어하는 중요한 인자는 URT의 해부학적 구조의 생물학적 차이이다. 71회의 감마 신티그래피 연구로부터의 폐 침착 데이터를 보르그스트룀(Borgstroem) 및 올슨(Olsson)에 의해 후향성 분석을 하였고, 총 폐 침착이 전달된 용량의 40%를 초과할 때 환자간 변동성의 상당한 감소를 밝혔다. 마이크로나이즈된 약물을 포함하는 현재 시판되는 천식/COPD 건조 분말 흡입기의 평균 폐 침착은 대표적으로 10 - 30%의 범위이다. 이것은 30% 내지 50%의 폐 침착의 평균 RSD 값을 초래하였다. 대조적으로, 캡슐 기반 흡입기로부터 전달되는 다공성 입자는 단지 10 - 20%의 RSD(40 - 70% 폐 침착)를 나타내었다.

[0183] 도 20은 총 폐 침착의 함수로서 폐 용량의 변동성을 플롯팅한다. 선은 보르그스트룀 데이터에 대한 피트를 나타낸다. 삼각형은 건강한 자원자에게 캡슐 기반 장치로 전달되는 다공성 입자 제제의 생체내 감마 신티그래피 결과를 나타낸다. 7 회 연구의 평균 변동성은 단지 12%였다. 마지막으로, 상자 모양은 표 2로부터 이상화된 엘버타 구강-인후로부터 얻은 폐 침착 데이터의 범위를 나타낸다. 보르그스트룀/올슨 데이터에 대한 피트를 이용함으로써, 일부 실시양태에서 장치 (400) 및 폴모스피어 분말 제제 조합은 약 8 - 15%, 예컨대 9 - 13% 또는 10 - 12%의 생체내 폐 침착 변동성을 가질 것이다.

[0184] 실시예 9: COPD 환자의 시뮬레이션된 흡입 프로파일

[0185] 어느 범위의 시뮬레이션된 흡입 프로파일에 대해서 엘버타 캐스트 모델로 시험을 수행하였다(표 5). 시뮬레이션된 환자 흡입 프로파일을 맞춤 호흡 시뮬레이터 시스템을 이용해서 생성하였다. 호흡 시뮬레이터에는 컴퓨터로 제어되는 비례 솔레노이드 밸브가 구비된다. 이 시스템을 진공원에 연결할 때, 밸브 개방은 유동 프로파일의 라이브러리로부터 선택된 환자 유량 프로파일을 재생할 수 있도록 제어된 방식으로 수행할 수 있었다. 개개의 프로파일은 호흡 연구의 대상체로부터 얻었고(실시예 1), COPD 환자에 대해 예상되는 프로파일의 범위를 포함하고 약 1 kPa부터 6 kPa까지 연장되도록 선택하였다. 또한, 약 1 kPa의 압력 강하로 환자의 흡입 프로파일은 작은 흡입 부피(< 0.5 L) 및 매우 긴 램프시간( $t_{60} = 510$  ms)을 가졌다. 이러해서, 이 프로파일은 흡입 프로파일을 포함하는 가장 중요한 특징 전부에 대해 최악의 경우의 시나리오를 나타낸다. 그럼에도, 이상화된 엘버타 URT 모델에서 평균 필터 침착(후-URT)은 여전히 높았고(공칭 용량의 > 60%), 선택된 4 kPa 프로파일로부터 약 13.0% 떨어졌다.



표 5

일정 범위의 COPD 환자로부터의 시뮬레이션된 흡기 유동 프로파일을 갖는 이상화된  
엘버타 구강-인후 모델에서 얻은 시험관내 폐 용량

연령	$\Delta P$ [kPa]	PIF [L min <sup>-1</sup> ]	$V_i$ [mL]	$t_{60}$ [ms]	폐 용량 [% 공정]
72	1	18	481	510	60 ± 10
72	2	26	1487	240	62 ± 12
80	4	36	1094	110	69 ± 1
70	6	45	1732	80	73 ± 2

폐 용량의 각 값은 3 회 실험의 평균 ± 1 SD이다.  
폐 용량은 필터 상에 침착된 용량을 나타낸다.

[0186]

[0187]

종합해 볼 때, 이 데이터는 본 발명의 다공성 입자/장치 조합이 천식/COPD 대상체의 흡입 프로파일에 거의 비의존적인 폐 전달을 달성할 수 있다는 확신을 제공한다. 일부 실시양태에서, 유량 표적은  $MMAD \propto Q^{-0.5}$ , 또는  $MMAD \propto Q^{-0.69}$ 일 수 있다(구강-인후에서의 난류의 원인임).

[0188]

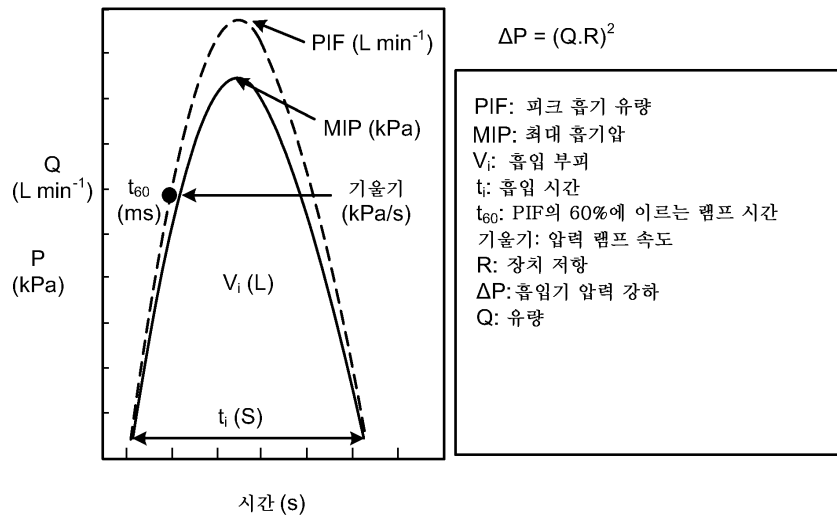
하나 이상의 실시양태에서, Q 변화에 따른 다공성 입자의 분말 분산의 의존성은 분말 성질(예를 들어, 기하학적 크기, 밀도, 다공도)의 최적화와 함께 장치 특징(예를 들어, 블리스터 홀 직경, 블리스터를 통하는 유량, 우회로를 통하는 유량, 기기 저항)의 조정에 의해 본 발명의 다공성 입자/흡입기 장치 조합으로 조정될 수 있다. 예를 들어, 도 15는 블리스터로부터의 비율에 대한 다공성 입자의 밀도 변화의 영향을 나타낸다. 분말 밀도를 증가시키는 것은 입자간 응집력 증가를 초래하여 결국은 감소된 분말 유동화로 인한 블리스터 체류 증가를 야기한다(즉, 흡입기에서 생성되는 양력이 분말을 유동화할 정도로 충분히 크지 않다). 또한, 이것은 분말 분산이 흡입기에서의 양력 및 항력에 의해서도 영향을 받기 때문에 분말 분산과 Q의 관계에 영향을 미칠 것이다. 골진 입자를 포함하는 제제의 경우, 표면 거칠기 또는 요철의 정도가 입자간 응집력 및 그에 따른 분말 유동화 및 분산성을 개질하는 데 중요하다. 또한, 항력 및 양력은 장치의 다양한 특징(예를 들어, 블리스터를 통하는 유량, 블리스터 홀 직경, 우회로 공기 대 블리스터 유동의 비, 도 13)에 의해 조정될 수 있다. 공기역학 직경과 유량 사이의 목표 관계를 달성하기 위한 약물/기기 조합의 조정은 경험적으로 결정할 수 있지만, 본원에 제공된 가르침 및 분석 방법(예를 들어, URT 침착)을 이용해서 통상의 기술을 가진 자에 의해 과도한 실험 없이 도달할 수 있다.

[0189]

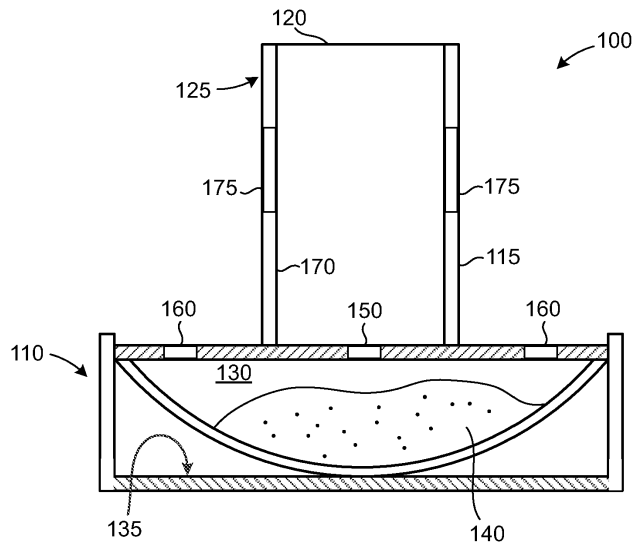
본 발명을 그의 일부 바람직한 버전에 관해서 상당히 상세히 기술하였지만, 다른 버전이 가능하고, 명세서를 읽고 도면을 연구할 때 당업자에게는 나타낸 버전의 변경, 치환 및 동등물이 명백할 것이다. 예를 들어, 협업하는 성분들이 바뀔 수 있거나 또는 추가의 수로 또는 더 적은 수로 제공될 수 있다. 또한, 본원의 버전의 다양한 특징을 다양한 방법으로 조합해서 본 발명의 추가의 버전을 제공할 수 있다. 게다가, 일부 용어는 본 발명을 제한하는 것이 아니라 설명의 명료성을 목적으로 이용되었다. 따라서, 어떠한 첨부된 청구항도 본원에 함유된 바람직한 버전의 설명에 제한되지 않아야 하고, 본 발명의 진정한 정신 및 범위에 속하는 모든 이러한 변경, 치환 및 동등물을 포함해야 한다.

도면

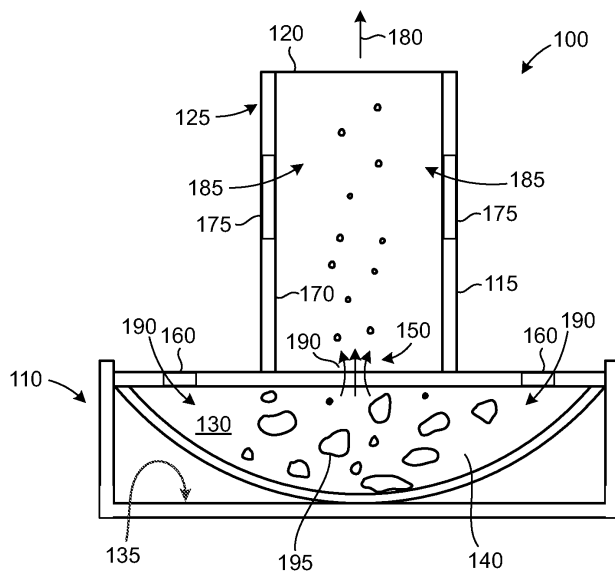
도면1



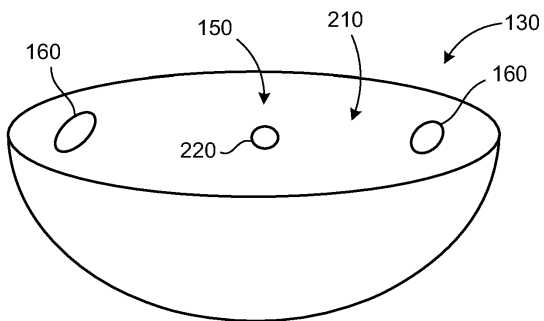
도면2a



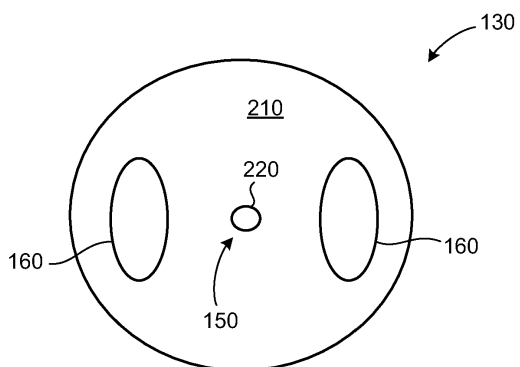
도면2b



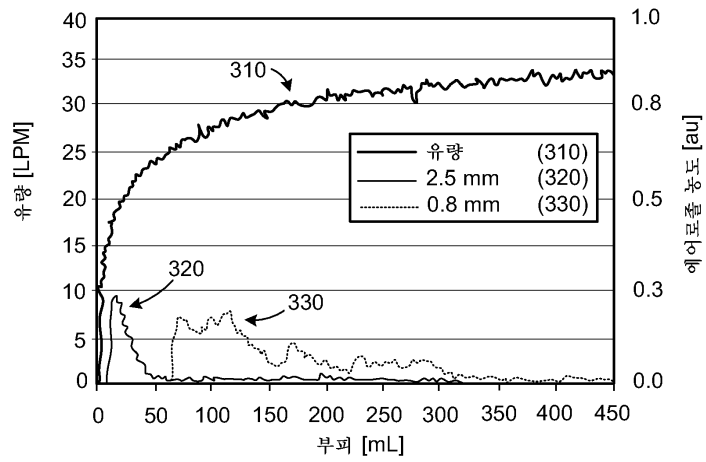
도면3a



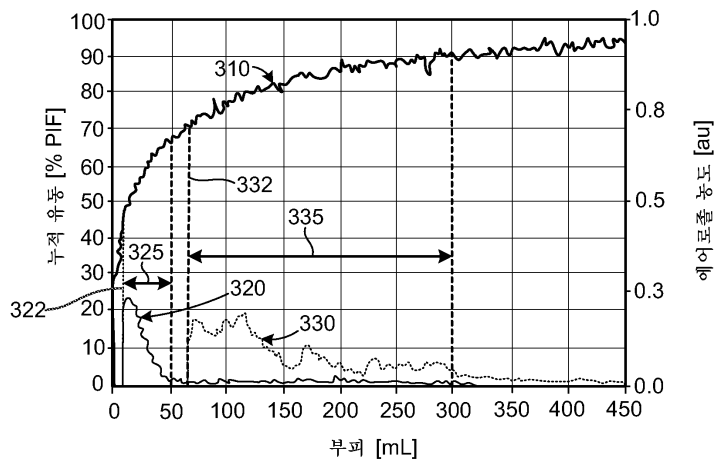
도면3b



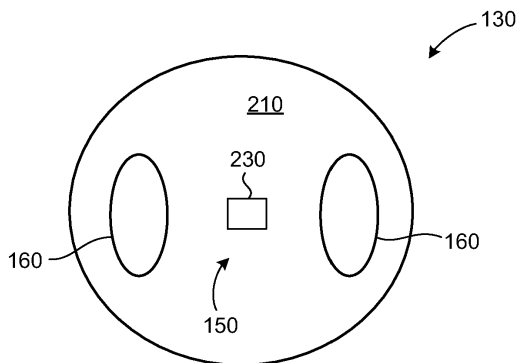
도면4a



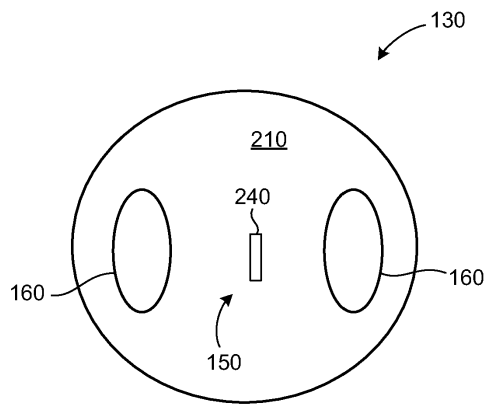
도면4b



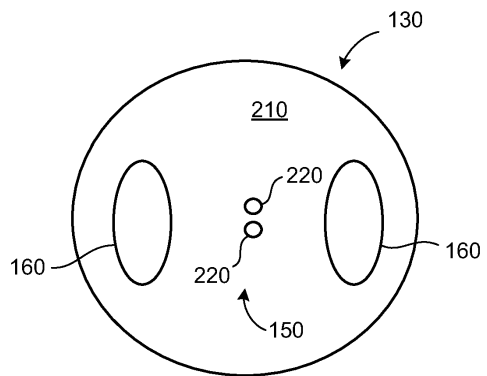
도면5a



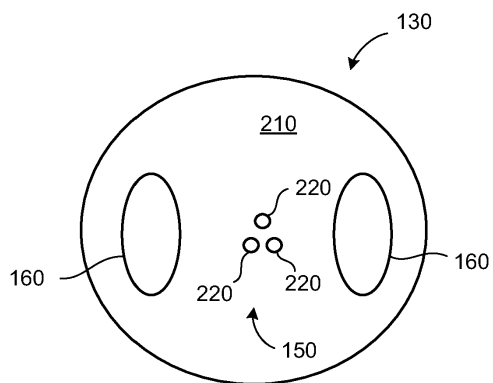
도면5b



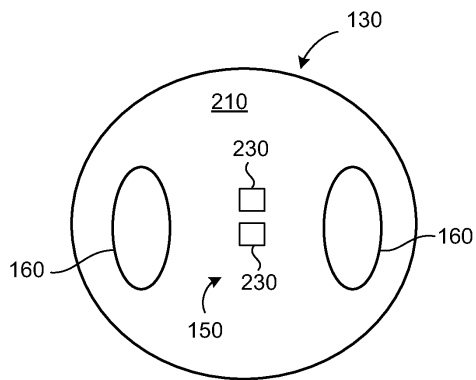
도면5c



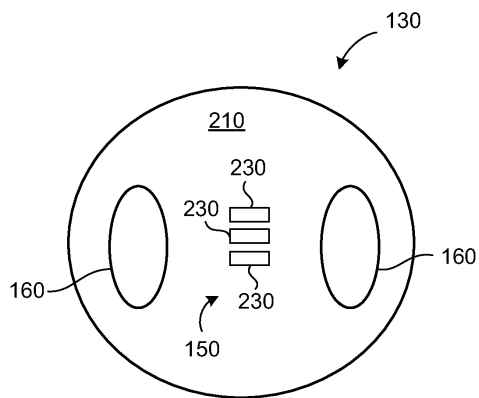
도면5d



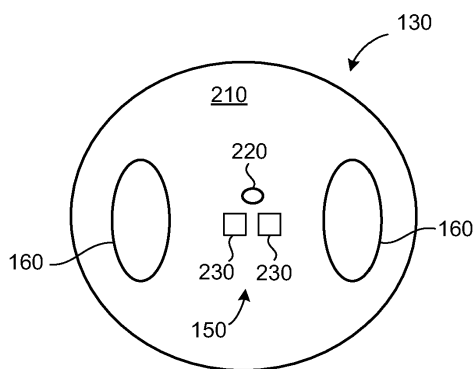
도면5e



도면5f

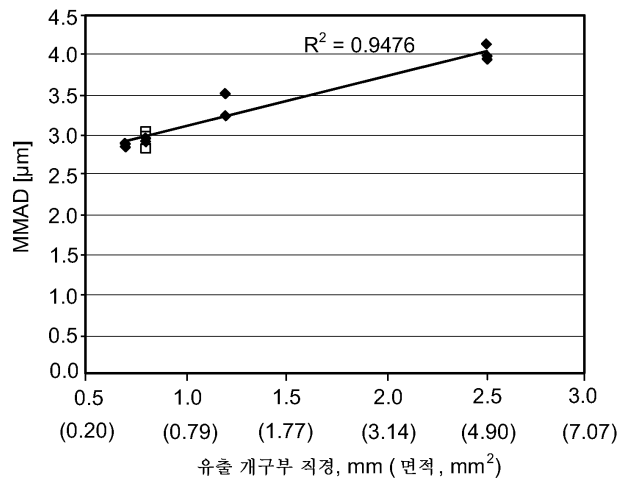


도면5g

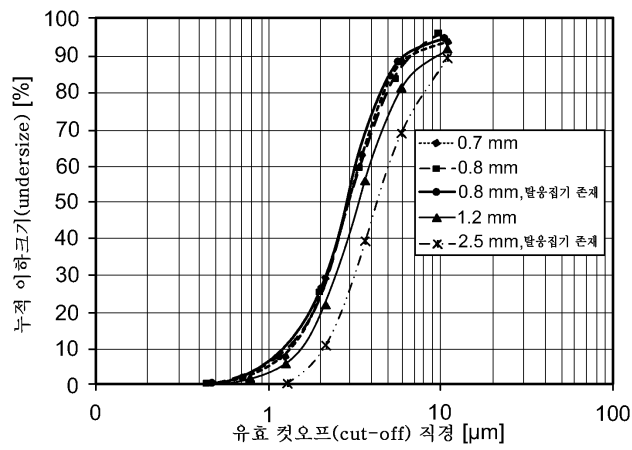




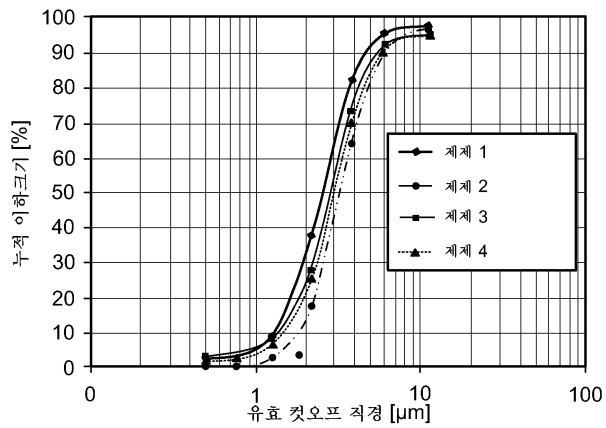
도면6a



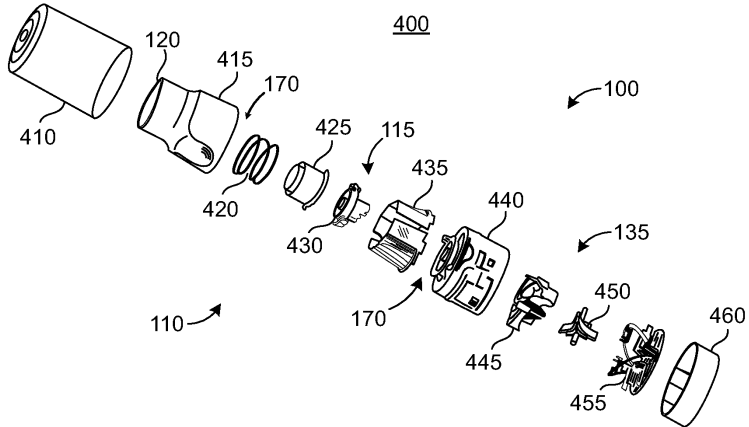
도면6b



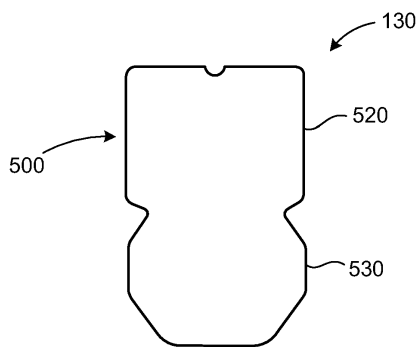
도면7



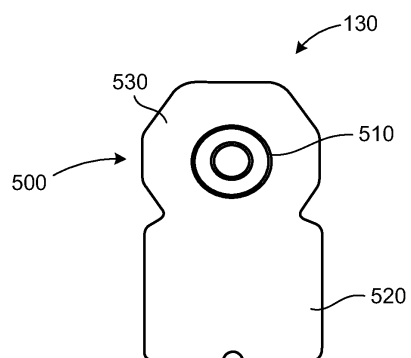
도면8



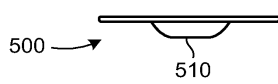
도면9a



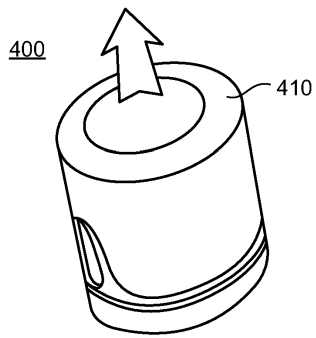
도면9b



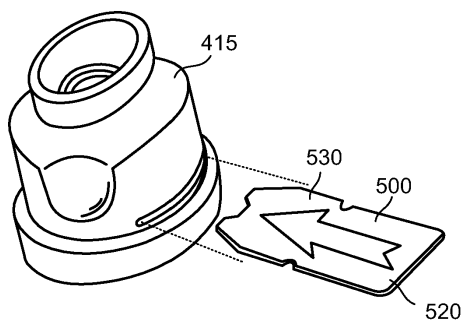
도면9c



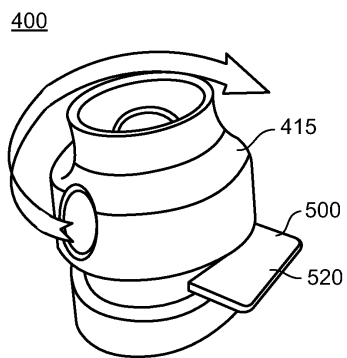
도면10a



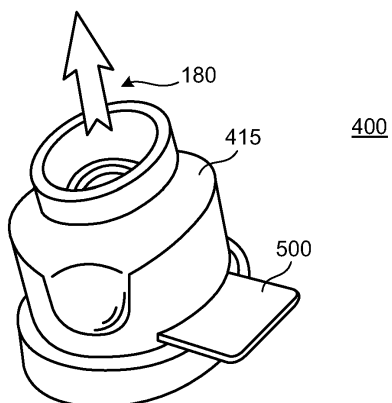
도면10b



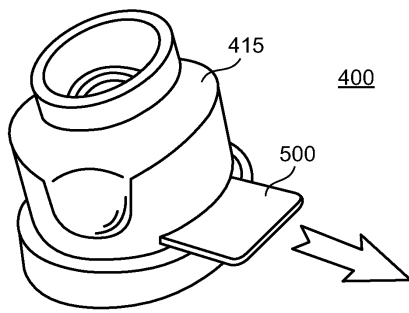
도면10c



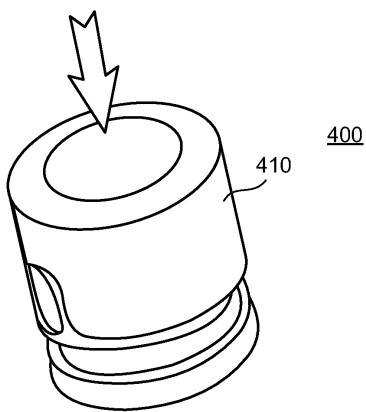
도면10d



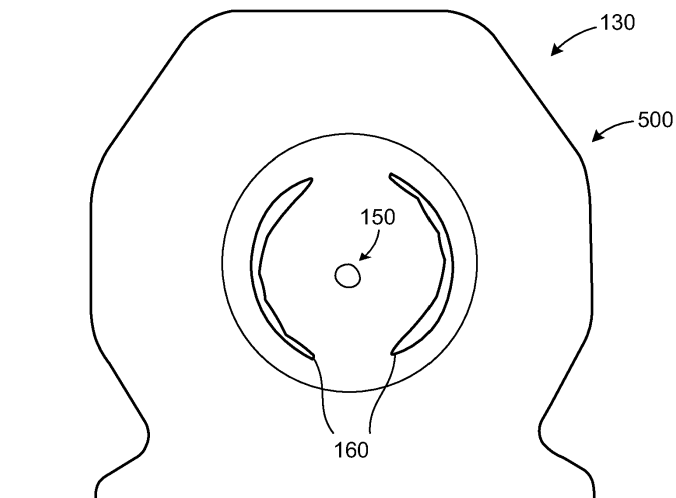
도면10e



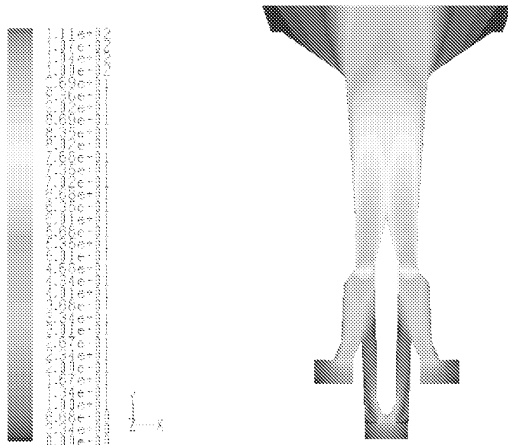
도면10f



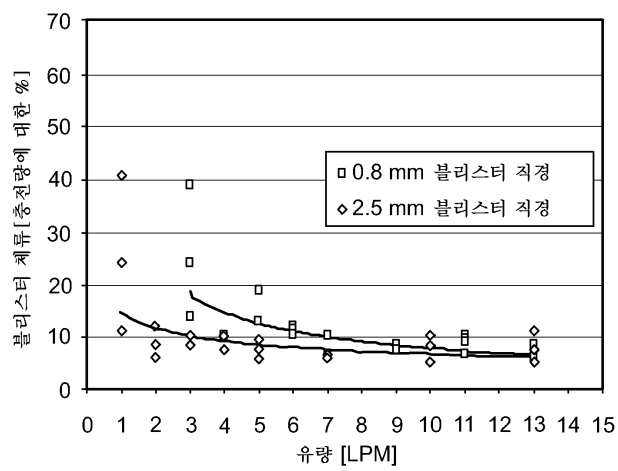
도면11



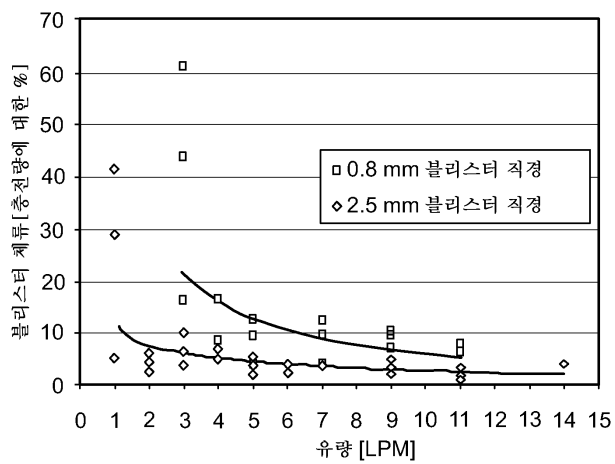
도면12



도면13a

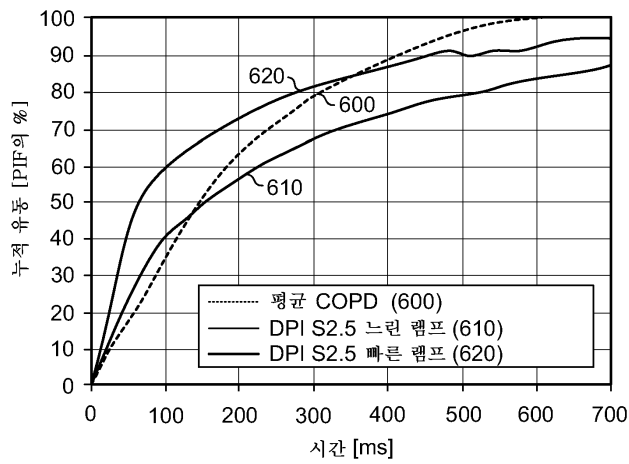


도면13b

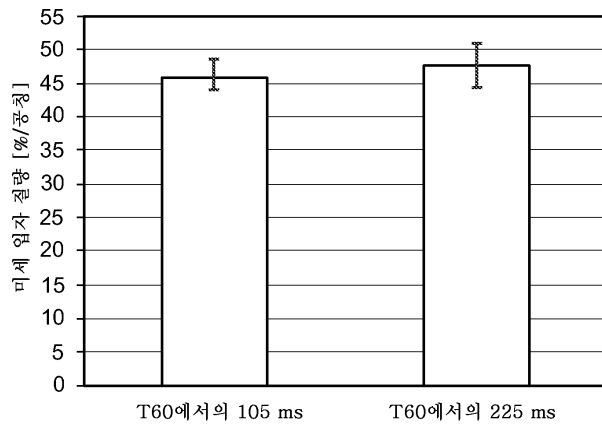




도면14a

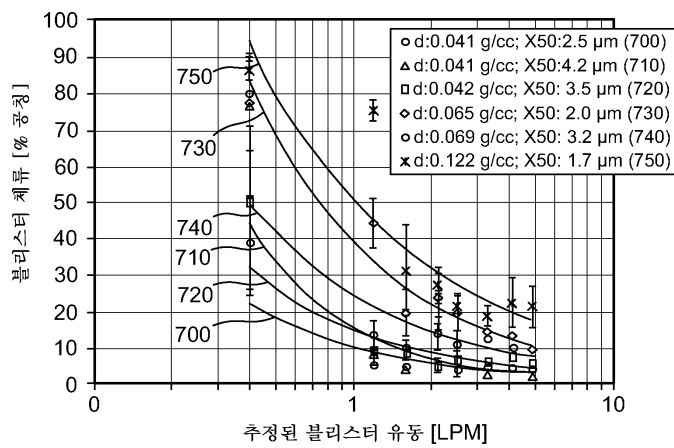


도면14b

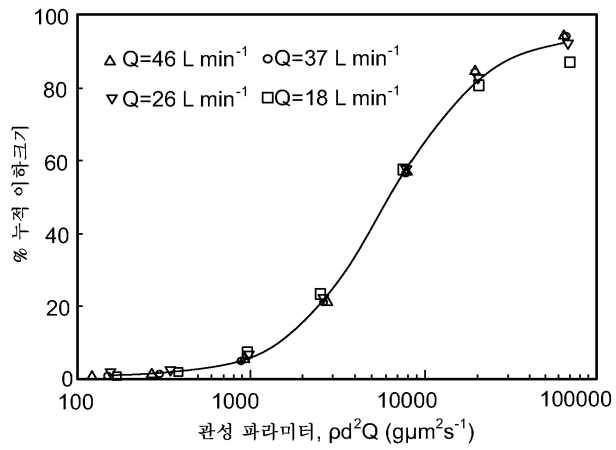


PIF의 60%를 달성하는 램프 시간

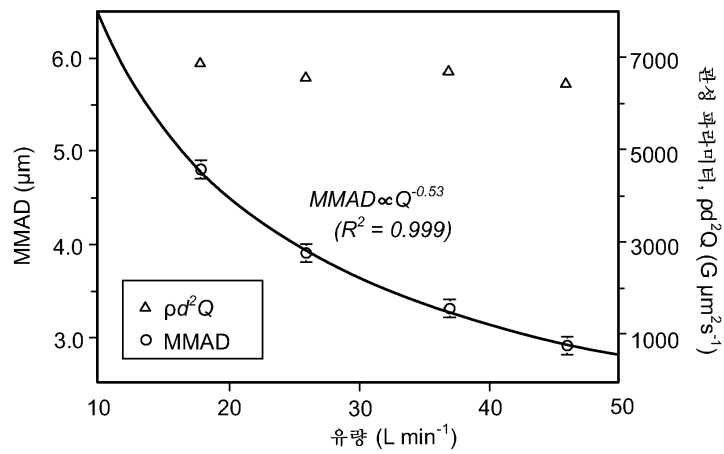
도면15



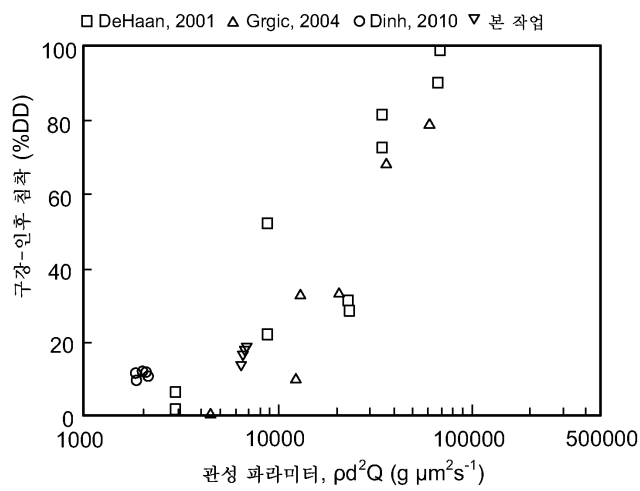
도면16



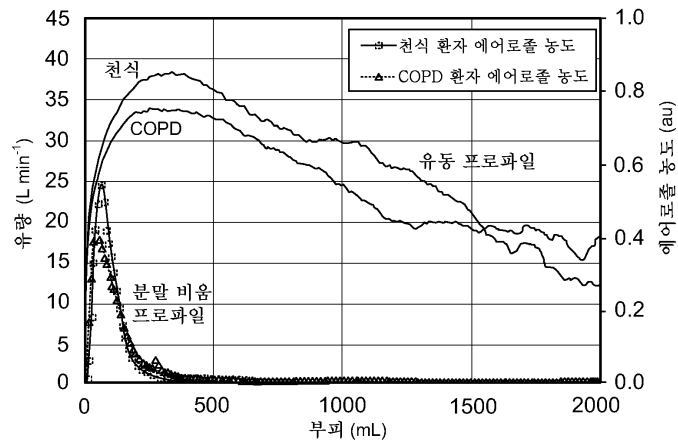
도면17



도면18



도면19



도면20

