



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0101954
(43) 공개일자 2016년08월26일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01) A61K 31/58 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01) A61M 15/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/0075 (2013.01)
A61K 31/137 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7018153
(22) 출원일자(국제) 2014년11월19일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2016년07월06일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2014/075058
(87) 국제공개번호 WO 2015/086278
국제공개일자 2015년06월18일
(30) 우선권주장
1321717.9 2013년12월09일 영국(GB)
- (71) 출원인
파르마헤미이 베이.베이.
네덜란드 헤아 2031 하를렘 스웬스베그 5
(72) 발명자
반 아크토벤 에르윈
네덜란드 헤아 2031 하를렘 스웬스베그 5
키그스트라 요한
네덜란드 헤아 2031 하를렘 스웬스베그 5
폴러 마이클 임레
네덜란드 헤아 2031 하를렘 스웬스베그 5
(74) 대리인
김진희, 김태홍

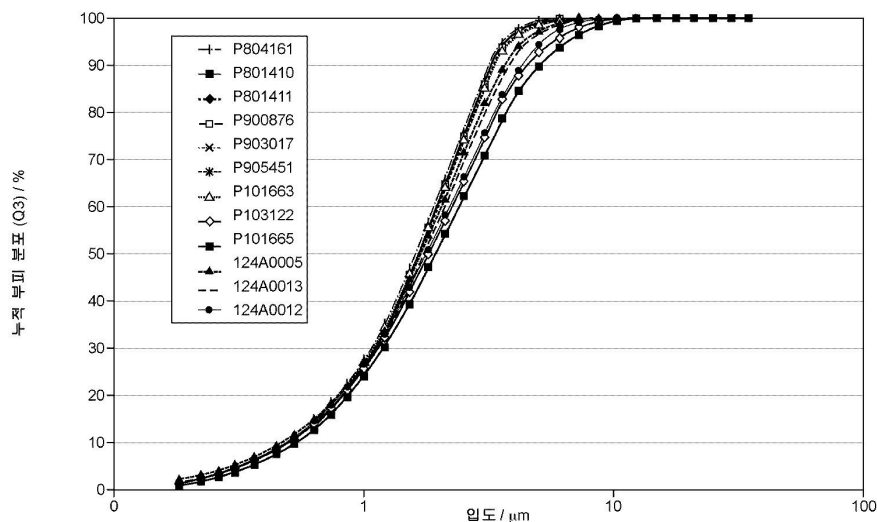
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 흡입성 약제

(57) 요약

본 발명은 건조 분말 제제 및 저장기로부터 정량의 약제를 전달하기 위한 배열을 담은 저장기; 건조 분말 약제의 덩어리를 부수기 위한 사이클론 탈응집기; 및 마우스피스를 통해 흡입 유도 기류를 보내기 위한 전달 통로로서, 정량의 약제에 연장되어 있는 전달 통로를 포함하는 건조 분말 흡입기로서, 상기 제제는 $d_{10} < 1 \mu\text{m}$, $d_{50} = 1-3 \mu\text{m}$, $d_{90} = 3.5-6 \mu\text{m}$ 및 NLT 99% $< 10 \mu\text{m}$ 의 입도 분포를 갖는 흡입성 β_2 -아고니스트 및 락토오스 담체를 포함하는 흡입기를 제공한다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 31/167 (2013.01)

A61K 31/44 (2013.01)

A61K 31/4704 (2013.01)

A61K 31/58 (2013.01)

A61K 47/26 (2013.01)

A61M 15/0021 (2015.01)

A61M 15/0028 (2013.01)

A61M 15/0086 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

저장기로서, 건조 분말 제제 및 저장기로부터 정량의 약제를 전달하기 위한 배열을 담은 저장기;

건조 분말 약제의 덩어리를 부수기 위한 사이클론 탈응집기; 및

마우스피스를 통해 흡입 유도 기류를 보내기 위한 전달 통로로서, 정량의 약제에 연장되어 있는 전달 통로를 포함하는 건조 분말 흡입기로서,

상기 제제는 $d_{10} < 1 \mu\text{m}$, $d_{50} = 1\text{--}3 \mu\text{m}$, $d_{90} = 3.5\text{--}6 \mu\text{m}$ 및 NLT 99% $< 10 \mu\text{m}$ 의 입도 분포를 갖는 흡입성 β_2 -아고니스트 및 락토오스 담체를 포함하는 흡입기.

청구항 2

제1항에 있어서, 탈응집기는

제1 말단으로부터 제2 말단까지 축을 따라 연장되는 와류실을 한정하는 내벽;

흡입기의 전달 통로와 와류실의 제1 말단 사이에 유체 연통을 제공하기 위한, 와류실의 제1 말단 내 건조 분말 공급구;

탈응집기 외부 영역과 와류실의 제1 말단 사이에 유체 연통을 제공하며, 와류실의 제1 말단에 인접한, 와류실의 내벽 내의 1 이상의 유입구;

와류실의 제2 말단과 탈응집기 외부 영역 사이에 유체 연통을 제공하는 유출구; 및

적어도 일부가 와류실의 축으로부터 방사상 외측으로 연장되는, 와류실의 제1 말단에 있는 날개로서, 상기 날개 각각은 적어도 일부가 축에 대해 횡방향을 향하는 사선 표면을 가져서, 유출구에서의 호흡 유도 저압이 기류로 하여금 건조 분말 공급구 및 유입구를 거쳐 와류실로 가게 하는 날개

를 포함하는 흡입기.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 저장기는 분배구를 포함하는 밀봉 저장기이고, 흡입기는

분배구와 연통하고 압력 경감구를 포함하는 채널;

밀봉 저장기의 내부와 채널의 압력 경감구 사이에 유체 연통을 제공하는 도관; 및

채널에 이동 가능하게 수용되며, 분배구와 일직선이 될 때 약제를 수용하도록 적합화된 오목부, 오목부가 분배구와 일직선이 되지 않을 때 분배구를 밀봉하도록 적합화된 제1 밀봉 표면, 및 오목부가 분배구와 일직선이 될 때는 압력 경감구를 밀봉하고 오목부가 분배구와 일직선이 되지 않을 때는 압력 경감구를 밀봉 해제하도록 적합화된 제2 밀봉 표면을 포함하는 컵 어셈블리

를 더 포함하는 흡입기.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, β_2 -아고니스트는 살부타몰, 레보살부타몰, 테르부탈린, 피르부테롤, 프로카테롤, 클렌부테롤, 메타프로테레놀, 페노테롤, 비톨테롤, 리토드린, 이소프레날린, 포르모테롤, 살메테롤, 밤부테롤, 인다카테롤, 카르모테롤 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에서 선택되는 흡입기.

청구항 5

제4항에 있어서, 흡입성 β_2 -아고니스트는 포르모테롤, 바람직하게는 포르모테롤 푸마레이트인 흡입기.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 제제는 1 이상의 추가의 흡입성 활성 성분을 더 포함하는 흡입기.

청구항 7

제6항에 있어서, 추가의 흡입성 활성 성분은 코르티코스테로이드인 흡입기.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 제제는 포르모테롤 푸마레이트, 부테소니드 및 락토오스 담체를 포함하며, 여기서 포르모테롤 푸마레이트는 $d_{10} < 1 \mu\text{m}$, $d_{50} = 1-3 \mu\text{m}$, $d_{90} = 3.5-6 \mu\text{m}$ 및 NLT 99% $< 10 \mu\text{m}$ 의 입도 분포를 갖는 흡입기.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, β_2 -아고니스트는 $d_{10} = 0.4-0.6$, $d_{50} = 1.5-2.5$ 및 $d_{90} = 3.6-5.1$ 의 입도 분포를 갖는 흡입기.

청구항 10

제9항에 있어서, β_2 -아고니스트는 $d_{10} = 0.46-0.53$, $d_{50} = 1.68-1.92$ 및 $d_{90} = 3.68-5.07$ 의 입도 분포를 갖는 흡입기.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 호흡기 질환의 치료에 사용하기 위한 흡입기.

청구항 12

제11항에 있어서, 호흡기 질환은 천식 또는 만성 폐쇄 폐 질환인 흡입기.

청구항 13

제12항에 있어서, 천식은 GINA 스테이지 1, 2, 3 또는 4로 분류되는 경증, 중등도 또는 중증 천식인 흡입기.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 흡입성 약제, 구체적으로는 포르모테롤과 같은 흡입성 β_2 -아고니스트에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 흡입성 β_2 아드레날린 수용체 아고니스트(중중 " β_2 -아고니스트"로 약칭됨)는 호흡기 질환, 특히 천식 및 COPD의 치료에 널리 이용된다. 이들은 통상적으로 단기 작용성 β_2 -아고니스트(SABA) 및 장기 작용성 β_2 -아고니스트(LABA)로 나뉜다. SABA의 예는 살부타몰, 레보살부타몰(levosalbutamol), 테르부탈린(terbutaline), 피르부테롤(pirbuterol), 프로카테롤, 클렌부테롤, 메타프로테레놀(metaproterenol), 페노테롤, 비톨테롤(bitolterol), 리토드린 및 이소프레날린을 포함한다. LABA의 예는 포르모테롤, 살메테롤, 밤부테롤(bambuterol), 인다카테롤 및 카르모테롤(carmoterol)을 포함한다. 다수는 약학적으로 허용되는 염으로서 사용된다. 특히 흥미있는 예가 포르모테롤 푸마레이트이다.

[0003] 흡입성 β_2 -아고니스트는 통상적으로 건조 분말 흡입기(DPI), 가압 정량 흡입기(pMDI) 또는 네블라이저를 이용하여 투여된다. 이들 접근법에 있어서, 활성 성분은 입을 통해 폐로 흡입되기에 충분히 작은 입자의 형태로 존재해야 한다. 다수의 경우, 활성 성분은 제제화 전에 미분화(micronisation)된다. 이는 활성 성분이 용액 중에 있지 않은 경우 필수적이다. 흡입성 β_2 -아고니스트의 입도는 통상적으로 1-5 미크론(질량 중앙 공기중력학적 직경)의 영역에 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0004] 흡입성 β_2 -아고니스트는 기도 내 β_2 -아드레날린 수용체에 작용함으로써 호흡 질환을 치료한다. 그러나, 이들 수용체는 특히 심장 및 혈관에도 위치하며, β_2 -아고니스트의 투여는 심장 부작용을 초래하는 것으로 널리 입증되어 있다. 이들 유해 사례는 β_2 -아고니스트가 혈류에 유입시 일어나는 것으로 여겨진다. β_2 -아고니스트의 혈류에의 유입의 통상적인 기전은, 흡입되기에 너무 큰 입자의 일부가 목구멍에 침착되어 환자가 이를 삼키는 것이다. 심장 부작용을 최소화하면서 필요한 치료 효과를 제공하는 흡입성 β_2 -아고니스트의 제제가 당업계에 필요하다.
- [0005] 조합 제품(combination product)에 대한 이러한 요구가 확대되어 있다. 조합 제품은 당업계에 잘 확립되어 있으며, 환자 편의성 및 순응성을 개선시키는 것으로 공지되어 있다. 일례가 흡입성 β_2 -아고니스트와 흡입성 코르티코스테로이드, 예컨대 포르모테롤 푸마레이트와 부테소니드의 조합이다. 조합 제품의 단점은, 개별 활성 성분의 용량에 대한 제어가 감소된다는 것이다. 흡입된 코르티코스테로이드에 있어서는, 흡입된 코르티코스테로이드의 치료창(therapeutic window)이 넓어서 이는 심각한 문제가 아니다. 즉, 환자가 흡입된 코르티코스테로이드의 매일 권유 섭취를 초과하는 것이 어렵다. 그러나, β_2 -아고니스트는 더 걱정되는 것인데, 왜냐하면 치료창이 더 좁아서, 이전에 언급된 바와 같이 β_2 -아고니스트가 심장 부작용을 비롯한 심각한 역효과와 관련되어 있기 때문이다.

과제의 해결 수단

- [0006] 따라서, 본 발명은
- [0007] 저장기(reservoir)로서, 건조 분말 제제 및 저장기로부터 정량의 약제를 전달하기 위한 배열(arrangement)을 담은 저장기;
- [0008] 건조 분말 약제의 덩어리(agglomerate)를 부수기 위한 사이클론 탈응집기(deagglomerator); 및
- [0009] 마우스피스를 통해 흡입 유도 기류를 보내기 위한 전달 통로로서, 정량의 약제에 연장되어 있는 전달 통로를 포함하는 건조 분말 흡입기로서,
- [0010]
- [0011] 상기 제제는 $d_{10} < 1 \mu\text{m}$, $d_{50} = 1\text{--}3 \mu\text{m}$, $d_{90} = 3.5\text{--}6 \mu\text{m}$ 및 NLT 99% $< 10 \mu\text{m}$ 의 입도 분포를 갖는 흡입성 β_2 -아고니스트 및 락토오스 담체를 포함하는 흡입기를 제공한다.

발명의 효과

- [0012] 이 DPI와 제제의 조합이 놀랍게도 감소된 부작용을 초래하는 감소된 전신 노출을 나타낸다.

도면의 간단한 설명

- [0013] 본 발명을 이제 도면을 참조하여 설명하는데,
- 도 1은 본 발명과 함께 사용하기에 적절한 제트 밀이고;
- 도 2는 바람직한 구체예에 따른 건조 분말 흡입기의 제1 측면 등각 투영도(side isometric view)이고;
- 도 3는 도 2의 흡입기의 분해된 제2 측면 등각 투영도이며;
- 도 4는 도 2의 흡입기의 주요 어셈블리의 제2 측면 등각 투영도이고;
- 도 5는 요크를 제거하여 도시된, 도 2의 흡입기의 주요 어셈블리의 제2 측면 등각 투영도이며;
- 도 6는 도 2의 흡입기의 주요 어셈블리의 분해된 제1 측면 등각 투영도이고;
- 도 7은 도 2의 흡입기의 약제 컵의 분해 확대 등각 투영도이고;
- 도 8은 도 2의 흡입기의 호퍼 및 탈응집기의 분해된 제1 측면 등각 투영도이며;

- 도 9는 도 2의 흡입기의 호퍼 및 탈응집기의 와류실 지붕의 분해된 제2 측면 등각 투영도이고;
- 도 10은 도 2의 흡입기의 케이스, 캠(cam) 및 마우스피스스의 분해된 제1 측면 등각 투영도이고;
- 도 11은 도 2의 흡입기의 캠 중 하나의 확대된 측면 등각 투영도이고;
- 도 12는 도 2의 흡입기의 요크의 제2 측면 등각 투영도이고;
- 도 13은 요크의 래칫 및 푸시 바를 도시하는, 도 2의 흡입기의 요크의 제1 측면 등각 투영도이며;
- 도 14는 도 2의 흡입기의 요크의 래칫 및 푸시 바의 종방향 이동에 반응하는, 약제 컵의 돌기의 측면 이동의 개략도이고;
- 도 15는 도 2의 흡입기의 용량 카운터의 확대 등각 투영도이고;
- 도 16은 도 2의 흡입기의 용량 계수기의 분해 확대 등각 투영도이고;
- 도 17은 흡입기를 통한 약제 흡입을 도시하는, 도 2의 흡입기의 일부의 확대된 부분 단면 등각 투영도이고;
- 도 18은 본 개시에 따른 탈응집기의 분해 등각 투영도이고;
- 도 19는 도 18의 탈응집기의 측면도이며;
- 도 20은 도 18의 탈응집기의 평면도이고;
- 도 21은 도 18의 탈응집기의 저면도이며;
- 도 22는 도 19의 5'-5' 선을 따라 취한 도 18의 탈응집기의 단면도이며;
- 도 23은 도 20의 6'-6' 선을 따라 취한 도 18의 탈응집기의 단면도이며;
- 도 24는 건조 입자 분산과 함께 레이저 광산란을 이용하여 측정된 포르모테를 푸마레이트의 2개의 배취의 입도를 도시하며;
- 도 25는 포르모테를의 2개의 배취에 대한 시간 경과에 따른 평균 포르모테를 농도를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0014] 본 발명은 좁게 한정된 입도 분포를 갖는 β_2 -아고니스트 제제와 조합된, 사이클론 탈응집기 및 활성 물질(active) 계량을 제공하는 DPI에 기초한다. 특히 d90 값이 통상적인 분말보다 더 거칠게 제공되도록 근접 제어되며, 이러한 분말은 β_2 -아고니스트에 대한 전신 노출을 감소시켜 심장 부작용을 최소화함이 놀랍게도 발견되었다.
- [0015] 상기 흡입성 β_2 -아고니스트는 바람직하게는 살부타몰, 레보살부타몰, 테르부탈린, 피르부테롤, 프로카테롤, 클렌부테롤, 메타프로테레놀, 페노테롤, 비톨테롤, 리토드린, 이소프레날린, 포르모테롤, 살메테롤, bam부테롤, 인다카테롤, 카르모테롤 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에서 선택된다. 이 리스트는 SABA 및 LABA(하기에 정의됨)를 포함한다. 특히 흥미있는 예는 포르모테를 푸마레이트, 예컨대 포르모테를 푸마레이트 이수화물이다.
- [0016] 흡입성 β_2 -아고니스트는 제트 밀링에 의해 제조될 수 있다. 상기 공정은 미립자 형태의 β_2 -아고니스트를 제공하는 단계, β_2 -아고니스트를 제트 밀링하는 단계, 및 결과로 나온 미분화 분말을 수집하는 단계를 포함한다.
- [0017] 우선, 미립자 형태로 β_2 -아고니스트를 제공한다. β_2 -아고니스트의 미립자 형태는 밀링 공정에서 널리 사용된다. β_2 -아고니스트의 입자는 밀링 공정 동안 분쇄되기에 충분히 딱딱하다. 미립자 형태의 흡입성 β_2 -아고니스트는 바람직하게는 영 계수가 >0.5 GPa, 더욱 바람직하게는 >1 GPa, 더욱 바람직하게는 >5 GPa, 가장 바람직하게는 >10 GPa이다. 영 계수는 예컨대 원자간력 현미경(AFM)을 이용하여 나노압입에 의해 측정될 수 있다.
- [0018] 상기 분말은 바람직하게는 제트 밀링에 의해 제조된다. 도 1에 도시된 바와 같이, 제트 밀(1)은 매니폴드(4)를 통해 챔버(2)의 둘레 주위에 규칙적인 간격으로 이격된 상호 교환성 노즐(3)로부터 고압 가스가 충전되는 얇은 원통형 분쇄실(2)을 이용한다. 가스가 고정 압력에서 고에너지 제트 형태로 분쇄실에 유입된다. 제트의 축은 챔버의 외벽과 가스 유출구 사이의 반경을 갖는 가상원에 접하며, 이러한 반경은 분쇄되는 생성물과 표적으로 하는 입도의 함수이다. 이에 따라 유체 제트가 공급물 가스(7)를 이용하여 미분화될 공급물 깔때기(6) 재료로부터

도입되는 고속 소용돌이(5)를 생성시킨다. 챔버(2)는 라이너(8)와 일렬일 수 있다. 제트 밀링은 통상적으로 하기 조건 하에서 수행된다: 8.0-10 바의 공급 압력; 4.0-6.0 바의 분쇄 압력; 및 1.8-2.2 Kg/h의 공급 속도. 분쇄된 분말이 출구(9)를 통해 배출된다. 이들 조건은 특히 본 발명에 적절한 β_2 -아고니스트를 제공하기 위해 조정된다. 더 높은 공급 속도는 더 많은 수의 입자에 대한 분쇄로부터의 에너지를 분배하여 크기 감소 효과를 제한한다.

[0019] 결과로 나온 분말을 수집하며, 이는 흡입에 적절한 형태에 있다.

[0020] 결과로 나온 β_2 -아고니스트 분말은 하기 입도 분포를 갖는다: $d_{10} < 1 \mu\text{m}$, $d_{50} = 1-3 \mu\text{m}$, $d_{90} = 3.5-6 \mu\text{m}$ 및 NLT 99% $< 10 \mu\text{m}$. 바람직하게는, β_2 -아고니스트 분말은 하기 입도 분포를 갖는다: $d_{10} = 0.4-0.6$, $d_{50} = 1.5-2.5$ 및 $d_{90} = 3.6-5.1$. 가장 바람직하게는, 이는 하기 입도 분포를 갖는다: $d_{10} = 0.46-0.53$, $d_{50} = 1.68-1.92$ 및 $d_{90} = 3.68-5.07$. 이들 입도 분포는 가장 바람직하게는 β_2 -아고니스트, 포르모테롤 푸마레이트에 적용된다.

[0021] β_2 -아고니스트 분말의 입도는 예컨대 RODOS 분산기를 구비한 Sympatec HELOS/BF를 이용하여 예컨대 공기 중에서 건조 분산으로서 레이저 회절에 의해 측정할 수 있다.

[0022] 본 발명의 제제는 DPI를 이용하여 투여된다. 담체는 락토오스이다. 락토오스 담체는 바람직하게는 $d_{10} = 20-65 \mu\text{m}$, $d_{50} = 80-120 \mu\text{m}$, $d_{90} = 130-180 \mu\text{m}$ 및 $< 10 \mu\text{m} = < 10\%$ 의 입도 분포를 갖는다. 바람직하게는, 락토오스의 입도 분포는 $d_{10} = 20-65 \mu\text{m}$, $d_{50} = 80-120 \mu\text{m}$, $d_{90} = 130-180 \mu\text{m}$ 및 $< 10 \mu\text{m} = < 6\%$ 이다. 락토오스는 바람직하게는 락토오스 일수화물(α -락토오스 일수화물)이며, 표준 기술, 예컨대 체질에 의해 제조할 수 있다. 락토오스의 입도 분포는 상기 본원에 기재된 기술을 이용하여 건조 분산으로서 레이저 회절에 의해 측정할 수 있다.

[0023] 상기 제제는 1 이상의 추가의 흡입성 활성 성분, 바람직하게는 코르티코스테로이드, 예컨대 부테소니드, 베클로메타손 디프로피오네이트 또는 플루티카손을 더 포함할 수 있다. 특히 바람직한 조합은 포르모테롤 푸마레이트 및 부테소니드이다.

[0024] 코르티코스테로이드의 실질적으로 모든 입자의 크기가 $10 \mu\text{m}$ 미만인 것이 바람직하다. 이는, 입자가 공기 스트림에 효과적으로 포획(entrainment)되어 작용 부위인 하부 폐에 침착되는 것을 보장하기 위해서이다. 바람직하게는, 코르티코스테로이드의 입도 분포는 $d_{10} < 1 \mu\text{m}$, $d_{50} = < 5 \mu\text{m}$, $d_{90} = < 10 \mu\text{m}$ 및 NLT 99% $< 10 \mu\text{m}$ 이다.

[0025] β_2 -아고니스트의 전달 용량("라벨링된" 양, 즉 환자에 실제 전달되는 양)은 β_2 -아고니스트의 성질에 따라 달라진다. 예로서, 기체(base)로서의 포르모테롤 푸마레이트의 전달 용량은 바람직하게는 조작(actuation)당 1-20 μg 이고, 구체예는 조작당 4.5 및 9 μg 이다. 용량은 존재하는 포르모테롤의 양에 기초한다(즉, 상기 양은 카운터이온의 질량에 대한 분배를 포함시키지 않고 산출됨). 부테소니드의 전달 용량은 바람직하게는 조작당 50-500 μg 이고, 구체예는 조작당 80, 160 및 320 μg 이다. μg 기준으로 특히 바람직한 부테소니드/포르모테롤의 전달 용량은 80/4.5, 160/4.5 및 320/9이다.

[0026] 활성 제제의 전달 용량은 하기 방법을 이용하여 USP <601>에 따라 측정된다. 진공 펌프(MSP HCP-5)를 DUSA 샘플링관(Copley 제조 용량 단위 샘플링 장치)에서 필요 강하 압력 P_1 로 조정하는 데에 사용되는 조절기(Copley TPK 2000)에 연결한다. 흡입기를 마우스피스 어댑터에 삽입하여 기밀 밀봉을 확보한다. 샘플 시험 목적으로 P_1 을 4.0 KPa(3.95-4.04 KPa)의 압력 강하로 조정한다. 흡입기 조작 후, DUSA를 제거하고, 이동 피펫의 도움을 받아 필터지를 안쪽으로 민다. 공기량의 용매(아세토니트릴:메탄올:물(40:40:20))를 사용하여, 마우스피스 어댑터를 DUSA에 린싱한다. DUSA를 진탕하여 샘플을 완전히 용해시킨다. 샘플액의 일부를 Acrodisc PSF $0.45 \mu\text{m}$ 필터를 갖춘 5 mL 주사기에 옮긴다. 필터로부터의 제1의 몇 방울을 버리고, 여과액을 UPLC 바이알에 옮긴다. 그 다음 표준 UPLC 기술을 이용하여 DUSA로 전달된 활성 제제의 양을 결정한다. 흡입기의 전달 용량을 통상적으로 상이한 3 일에 흡입기 수명의 시작, 중간 및 끝에 수집한다.

[0027] 본 발명은 또한 본원에 정의된 바의 제제를 포함하는 건조 분말 흡입기를 제공한다. 몇 가지의 유형의 DPI가 업계에 공지되어 있다. 본 발명의 바람직한 구체예에서, 건조 분말 흡입기는 하기 특징을 포함한다.

[0028] 바람직한 흡입기는 저장기로서, 건조 분말 제제 및 저장기로부터 정량의 약제를 전달하기 위한 배열을 담은 저장기; 건조 분말 약제의 덩어리를 부수기 위한 사이클론 탈응집기; 및 마우스피스를 통해 흡입 유도 기류를 보내기 위한 전달 통로로서, 정량의 약제에 연장되어 있는 전달 통로를 포함한다.

[0029] 바람직한 형태에서, 탈응집기는 하기를 포함한다:

- [0030] 제1 말단으로부터 제2 말단까지 축을 따라 연장되는 와류실을 한정하는 내벽;
- [0031] 흡입기의 전달 통로와 와류실의 제1 말단 사이에 유체 연통을 제공하기 위한, 와류실의 제1 말단 내 건조 분말 공급구;
- [0032] 탈응집기 외부 영역과 와류실의 제1 말단 사이에 유체 연통을 제공하며, 와류실의 제1 말단에 인접한, 와류실의 내벽 내의 1 이상의 유입구;
- [0033] 와류실의 제2 말단과 탈응집기 외부 영역 사이에 유체 연통을 제공하는 유출구; 및
- [0034] 적어도 일부가 와류실의 축으로부터 방사상 외측으로 연장되는, 와류실의 제1 말단에 있는 날개로서, 상기 날개 각각은 적어도 일부가 축에 대해 횡방향을 향하는 사선 표면을 가져서, 유출구에서의 호흡 유도 저압이 기류로 하여금 건조 분말 공급구 및 유입구를 거쳐 와류실로 가게 하는 날개.
- [0035] 추가의 바람직한 구체예에서, 저장기는 분배구(dispensing port)를 포함하는 밀봉 저장기이고, 흡입기는
- [0036] 분배구와 연통하고 압력 경감구를 포함하는 채널;
- [0037] 밀봉 저장기의 내부와 채널의 압력 경감구 사이에 유체 연통을 제공하는 도관; 및
- [0038] 채널에 이동 가능하게 수용되며, 분배구와 일직선이 될 때 약제를 수용하도록 적합화(adaptation)된 오목부, 오목부가 분배구와 일직선이 되지 않을 때 분배구를 밀봉하도록 적합화된 제1 밀봉 표면, 및 오목부가 분배구와 일직선이 될 때는 압력 경감구를 밀봉하고 오목부가 분배구와 일직선이 되지 않을 때는 압력 경감구를 밀봉 해제하도록 적합화된 제2 밀봉 표면을 포함하는 컵 어셈블리
- [0039] 를 더 포함한다.
- [0040] 용량 계량 시스템은 분배기 포트(dispenser port)와 전달 통로 사이를 이동 가능한, 채널에 수용된 컵, 분배기 포트 및 통로 중 하나를 향해 컵을 편향(biasing)시키는 컵 스프링, 및 2 이상의 위치 사이에서 이동 가능한 요크를 포함한다. 요크는 컵에 맞물려 있고, 요크가 상기 위치 중 하나에 있을 때 컵의 이동을 방지하며, 요크가 다른 위치에 있을 때 컵의 이동을 가능하게 하는 래치를 포함한다.
- [0041] 흡입기는 활성 성분 및 담체의 덩어리를 부수기 위한 사이클론 탈응집기를 포함한다. 이는 환자가 분말을 흡입하기 전에 일어난다. 탈응집기는 제1 말단으로부터 제2 말단까지 축을 따라 연장되는 와류실을 한정하는 내벽, 건조 분말 공급구, 유입구 및 유출구를 포함한다.
- [0042] 공급구는 흡입기의 건조 분말 전달 통로와 와류실의 제1 말단 사이에 유체 연통을 제공하기 위한 것으로, 와류실의 제1 말단 내에 있다. 유입구는 와류실의 제1 말단에 인접하여 와류실의 내벽 내에 있으며, 탈응집기 외부 영역과 와류실 사이에 유체 연통을 제공한다. 유출구는 와류실의 제2 말단과 탈응집기 외부 영역 사이에 유체 연통을 제공한다.
- [0043] 유출구에서의 호흡 유도 저압이 기류로 하여금 건조 분말 공급구 및 유입구를 거쳐 와류실로 가게 한다. 기류는 유출구를 통해 나가기 전에, 서로 그리고 와류실의 벽과 충돌하여, 활성 물질이 담체(락토오스)로부터 탈착되게 한다. 탈응집기는 추가의 충돌 및 포획된 분말의 충격을 생성하기 위해, 와류실의 제1 말단에 날개를 더 포함한다.
- [0044] 흡입기로부터의 건조 분말을 제1 말단과 제2 말단 사이에 종방향으로 연장되어 있는 와류실의 제1 말단에 포획시키기 위해 제1 호흡 구동 기류가 보내지며, 상기 제1 기류는 종방향으로 보내진다.
- [0045] 기류가 충돌하여 실질적으로 합해지도록, 제2 호흡 구동 기류는 와류실의 제1 말단에 대해 실질적으로 횡방향으로 보내진다.
- [0046] 그 다음, 합해진 기류의 일부가 와류실의 제2 말단을 향해 실질적으로 종방향으로 방향을 바꾸고, 합해진 기류의 나머지 일부가 와류실의 제2 말단을 향해 나선 경로로 보내진다. 모든 합해진 기류 및 그 안에 포획된 임의의 건조 분말이 그 다음 와류실의 제2 말단으로부터 환자의 입으로 전달된다.
- [0047] 탈응집기는, 환자가 흡입하는 동안 활성 물질의 입자가 환자 폐의 기관지 영역에 분말을 적당히 침투시키기에 충분히 작아지는 것을 보장한다.
- [0048] 흡입기는 바람직하게는 용량 계수기를 갖는다. 흡입기는 환자 흡입을 위한 마우스피스, 용량 계량 배열에 의해 마우스피스로 소정 용량의 약제를 계량하는 동안 미리 정해진 경로를 따라 이동 가능한 멈춤쇠를 포함하는 용량

계량 배열, 및 용량 계수기를 포함한다.

- [0049] 바람직한 형태에서, 용량 계수기는 보빈, 회전 가능한 스푼(spool), 및 보빈의 축 주위에 회전 가능한, 보빈 위에 수용된 감긴 리본을 포함한다. 리본은 스푼에 고정된 리본의 제1 말단과 보빈 상에 위치한 리본의 제2 말단 사이에 연속적으로 연장되어 있는 표시이다. 용량 계수기는 또한 스푼이 멈춤쇠에 의해 회전하여 마우스피스로의 용량의 계량 동안 리본이 스푼 위를 전진하도록, 스푼로부터 멈춤쇠의 미리 정해진 경로로 방사상 외측으로 연장되어 있는 티스(teeth)를 포함한다.
- [0050] 선호되는 흡입기는 환자 흡입을 위한, 별개의 양 또는 용량으로 건조 분말화 약제를 분배하는, 간단하고 정확하게 일관성 있는 기계적 용량 계량 시스템, 일관성있게 분배되는 용량을 보장하는 저장기 압력 시스템, 및 흡입기에 남은 용량의 수를 표시하는 용량 계수기를 포함한다.
- [0051] 도면을 참조하면, 흡입기(10)는 일반적으로 하우징(18), 및 하우징에 수용된 어셈블리(12)를 포함한다(도 3 참조). 하우징(18)은 개방 말단(22) 및 환자 흡입을 위한 마우스피스(24)를 갖는 케이스(20), 케이스(20)의 개방 말단(22)에 고정되어 있고 이를 폐쇄하는 캡(26), 및 마우스피스(24)를 덮기 위한, 케이스(20)에 동일 중심축에(pivotally) 장착된 커버(28)를 포함한다(도 2, 3 및 10 참조). 하우징(18)은 바람직하게는 플라스틱, 예컨대 폴리프로필렌, 아세탈 및 성형 폴리스티렌으로 제조되지만, 금속 또는 다른 적절한 재료로 제조될 수도 있다.
- [0052] 내부 어셈블리(12)는 벌크 형태의 건조 분말화 약제를 담은 저장기(14), 전달 통로(34)와 마우스피스(24) 사이에서 약제를 부수는 탈웅집기(10'), 및 저장기를 탈웅집기에 연결하는 스페이서(38)를 포함한다.
- [0053] 저장기(14)는 일반적으로 접이식 벨로스(40), 및 벨로스(40)가 저장기의 내부 부피를 감소시키기 위해 적어도 부분적으로 접힐 때에 약제를 분배하기 위한 분배기 포트(44)를 갖는 호퍼(42)를 포함한다(도 3-6 및 8 및 9 참조).
- [0054] 호퍼(42)는 벌크 형태의 건조 분말 약제를 보유하기 위한 것으로, 실질적으로 기밀 방식으로 플렉시블한 아코디언형 벨로스(40)에 의해 폐쇄된 개방 말단(46)을 갖는다.
- [0055] 에어 필터(48)는 호퍼(42)의 개방 말단(46)을 덮고, 호퍼(42)로부터 건조 분말 약제가 새는 것을 방지한다(도 8 참조).
- [0056] 호퍼(42)의 베이스(50)는 스페이서(38)에 고정되어 있고, 스페이서(38)는 탈웅집기(10')에 고정되어 있다(도 4-6 및 8 및 9 참조). 호퍼(42), 스페이서(38) 및 탈웅집기(10')는 바람직하게는 플라스틱, 예컨대 폴리프로필렌, 아세탈 및 성형 폴리스티렌으로 제조되지만, 금속 또는 다른 적절한 재료로 제조될 수도 있다.
- [0057] 호퍼(42), 스페이서(38) 및 탈웅집기(10')는 부품 사이에 기밀 밀봉을 제공하는 방식으로 연결되어 있다. 이를 목적으로, 예컨대 열 또는 냉 밀봉, 레이저 용접 또는 초음파 용접을 이용할 수 있다.
- [0058] 스페이서(38) 및 호퍼(42)는 함께, 바람직하게는 포획 기류를 생성하기 위한 벤투리관(36)(도 17 참조)을 포함하는 약제 전달 통로(34)를 한정한다. 스페이서(38)는 호퍼(42)의 분배기 포트(44)와 연통하는 사이드 채널(52), 및 약제 전달 통로(34)와 탈웅집기(10')의 공급구(22') 사이에 유체 연통을 제공하는 침니(54)를 한정한다(도 8 및 9 참조). 사이드 채널(52)은 일반적으로 흡입기(10)의 축 "A"에 대해 수직으로 연장된다.
- [0059] 탈웅집기(10')는, 건조 분말이 마우스피스(24)를 통해 흡입기로 가기 전에, 건조 분말 약제의 덩어리를 부순다.
- [0060] 도 18 내지 23을 참조하면, 탈웅집기(10')는 환자가 약제를 흡입하기 전에, 약제, 또는 약제와 담체의 덩어리를 부순다.
- [0061] 일반적으로, 탈웅집기(10')는 축(A')을 따라 제1 말단(18')으로부터 제2 말단(20')으로 연장되는 와류실(14')을 한정하는 내벽(12')을 포함한다. 와류실(14')은, 와류실의 제1 말단으로부터 제2 말단으로 이동하는 임의의 기류가 수축되고 적어도 일부가 와류실의 내벽(12')과 충돌하도록, 와류실(14')의 제1 말단(18')으로부터 제2 말단(20')을 향해 감소하는, 축(A')에 대해 횡방향으로 배열된 원형 단면적을 포함한다.
- [0062] 바람직하게는, 와류실(14')의 단면적은 점점 감소한다. 또한, 내벽(12')은 바람직하게는 볼록형이다. 즉, 도 23에 잘 도시된 바와 같이 호가 축(A')을 향해 안쪽으로 들어간다.
- [0063] 도 18, 20 및 23에 도시된 바와 같이, 탈웅집기(10')는 또한 흡입기의 건조 분말 전달 통로와 와류실(14')의 제1 말단(18') 사이에 유체 연통을 제공하기 위한, 와류실(14')의 제1 말단(18') 내의 건조 분말 공급구(22')를 포함한다. 바람직하게는, 건조 분말 공급구(22')를 통해 와류실(14')로 유입되는, 도 23에서 화살표(1')로 표시

된 기류가 와류실의 축(A')에 대해 적어도 처음에 평행하게 보내지도록, 공급구(22')는 축(A')에 실질적으로 평행한 방향을 향한다.

- [0064] 도 18 내지 23을 참조하면, 탈응집기(10')는 탈응집기의 외부 영역과 와류실(14')의 제1 말단(18') 사이에 유체 연통을 제공하는, 와류실의 제1 말단(18')에 인접하여 또는 그 부근에 있는 와류실(14')의 내벽(12') 내의 1 이상의 유입구(24')를 추가로 포함한다. 바람직하게는, 1 이상의 유입구는 축(A')에 대해 실질적으로 횡방향으로 연장되고 와류실(14')의 원형 단면에 대해 실질적으로 접하는 2개의 대각선으로 대향된 유입구(24', 25')를 포함한다. 그 결과, 유입구를 통해 와류실(14')로 유입되는, 도 18 및 22에서 화살표(2', 3')로 표시된 기류가 와류실의 축(A')에 대해 적어도 처음에는 횡방향으로 보내져서, 공급구(22')를 통해 유입되는 기류(1')와 충돌하여 난류를 생성시킨다. 도 22 및 23에서 화살표(4')로 표시된 합해진 기류는 그 다음 와류실(14')의 내벽(12')과 충돌하여 소용돌이를 형성시키고, 와류실의 제2 말단(20')을 향해 이동하면서 추가의 난류를 생성시킨다.
- [0065] 도 18-20 및 23을 참조하면, 탈응집기(10')는 와류실(14')의 제1 말단(18')에, 와류실의 축(A')으로부터 방사상 외측으로 적어도 일부가 연장되어 있는 날개(26')를 포함한다. 날개(26') 각각은 적어도 일부가 와류실의 축(A')에 대해 횡방향으로 향하는 사선 표면(28')을 갖는다. 도 23에 도시된 바와 같이 합해진 기류(4')의 적어도 일부(4A')가 사선 표면(28')과 충돌하도록, 날개(26')를 사이정한다. 바람직하게는, 날개는 각각 축(A') 및 와류실(14')의 벽(12')과 일직선이 된 허브(30') 사이에 연장되는 4개의 날개(26')를 포함한다.
- [0066] 도 18 내지 23에 도시된 바와 같이, 탈응집기(10')는 와류실(14')의 제2 말단(20')과 탈응집기 외부 영역 사이에 유체 연통을 제공하는 유출구(32')를 더 포함한다. 유출구(32')에서의 흐름 유도 저압이 공급구(22')를 통해 기류(1')를, 그리고 유입구를 통해 기류(2', 3')를 일으켜서, 와류실(14')을 통해 합해진 기류(4')를 배출시킨다. 그 다음, 합해진 기류(4')가 유출구(32')를 통해 탈응집기로부터 나온다. 바람직하게는, 기류(4')가 유출구(32')의 내벽과 충돌하여 추가의 난류를 생성하도록, 유출구(32')는 실질적으로 축(A')에 횡방향으로 연장된다.
- [0067] 탈응집기(10')를 흡입기와 함께 사용하는 동안, 유출구(32')에서의 환자 흡입이 기류(1', 2', 3')를 각각 건조 분말 공급구(22') 및 유입구를 통해 유입되게 한다. 도시되어 있지는 않지만, 공급구(22')를 통하는 기류(1')가 건조 분말을 와류실(14')에 포획한다. 기류(1') 및 포획된 건조 분말이 공급구(22')에 의해 종방향으로 와류실에 보내지면서, 유입구로부터의 기류(2', 3')가 횡방향으로 보내져서, 기류가 충돌하고 실질적으로 합해진다.
- [0068] 그 다음, 포획된 건조 분말 및 합해진 기류(4')의 일부가 날개(26')의 사선 표면(28')과 충돌하여, 건조 분말의 임의의 덩어리 및 입자가 사선 표면에 충격을 주어 서로 충돌한다. 와류실(14')의 형상으로 인해, 합해진 기류(4') 및 포획된 건조 분말이 와류실을 통해 난류성 나선 경로 또는 소용돌이에 따르게 된다. 이해되는 바와 같이, 와류실(14')의 단면 감소가 연속적으로 방향을 변경하여, 나선형으로 움직이는 합해진 기류(4') 및 포획된 건조 분말의 속도를 증가시킨다. 따라서, 건조 분말의 임의의 덩어리 및 입자가 일정하게 와류실(14')의 벽(12')에 충격을 주어 서로 충돌하고, 입자와 덩어리 사이의 상호 분쇄 또는 탈립(shattering) 작용을 일으킨다. 또한, 날개(26')의 사선 표면(28')으로부터 방향을 바꾼 입자 및 덩어리가 추가의 충격 및 충돌을 일으킨다.
- [0069] 와류실(14')로부터 나갈 때, 합해진 기류(4) 및 포획된 건조 분말의 방향이 제차 축(A')에 대해 횡방향으로 변경되어 유출구(32')를 통해 나간다. 합해진 기류(4') 및 포획된 건조 분말이 유출구(32')를 통해 나선형으로 소용돌이치도록, 합해진 기류(4') 및 포획된 건조 분말은 흐름의 소용돌이 요소를 유지시킨다. 선회류가 유출구(32')에서 추가의 충격을 일으켜서, 환자가 흡입하기 전에 임의의 남은 덩어리를 추가로 부순다.
- [0070] 도 18 내지 23에 도시된 바와 같이, 탈응집기는 바람직하게는 컵형 베이스(40') 및 커버(42')의 2 조각으로부터의 어셈블리이다. 베이스(40') 및 커버(42')는 연결되어 와류실(14')을 형성한다. 컵형 베이스(40')는 벽(12') 및 와류실의 제2 말단(20')을 포함하며, 유출구(32')를 한정한다. 베이스(40')는 또한 와류실(14')의 유입구를 포함한다. 커버(42')는 날개(26')를 형성하고, 공급구(22')를 한정한다.
- [0071] 탈응집기의 베이스(40') 및 커버(42')는 바람직하게는 플라스틱, 예컨대 폴리프로필렌, 아세탈 및 성형 폴리스티렌으로 제조되지만, 금속 또는 다른 적절한 재료로 제조될 수도 있다. 바람직하게는, 건조 분말이 날개(26')에 달라붙지 않도록, 커버(42')는 대전 방지 첨가제를 포함한다. 베이스(40') 및 커버(42')를 그 다음, 부품 사이에 기밀 밀봉을 제공하는 방식으로 연결시킨다. 이를 목적으로, 예컨대 열 또는 냉 밀봉, 레이저 용접 또는 초음파 용접을 이용할 수 있다.
- [0072] 특정 탈응집기(10')를 갖는 흡입기가 도시되어 있지만, 흡입기(10)는 도시된 탈응집기를 갖는 것에 한정되지 않으며, 다른 유형의 탈응집기 또는 간단한 와류실을 갖는 흡입기를 이용할 수 있다.

- [0073] 용량 계량 시스템은 하우징(18) 내 내부 어셈블리(12)에 장착되며 흡입기(10)의 축(A)과 평행한 직선 방향으로 이동 가능한 제1 요크(66) 및 제2 요크(68)를 포함한다(도 3 참조). 조작 스프링(69)은 마우스피스(24)를 향해 제1 방향으로 요크를 편향시키기 위한 것으로, 하우징(18)의 캡(26)과 제1 요크(66) 사이에 위치한다. 구체적으로, 조작 스프링(69)은 벨로스(40)에 대해 제1 요크(66)를, 그리고 마우스피스 커버(28)에 장착된 캡(70)에 대해 제2 요크(68)를 편향시킨다(도 10 참조).
- [0074] 제1 요크(66)가 캡(26)을 향해, 즉 조작 스프링(69) 가까이에 이동시, 제1 요크(66)가 벨로스(40)를 끌어당겨 팽창시키도록, 제1 요크(66)는 벨로스(40)의 크라운(74)을 수용하고 이를 유지시키는 개구(72)를 포함한다(도 3 참조). 제2 요크(68)는 제1 요크(66)를 수용하는 벨트(76), 및 마우스피스 커버(28)의 캡(70)(도 10, 11)을 향해, 제1 요크(66)의 대향 방향으로 벨트로부터 연장되는 2개의 캡 팔로워(78)를 포함한다(도 4, 12 및 13 참조).
- [0075] 용량 계량 시스템은 또한 마우스피스 커버(28)에 장착되고 개방 위치와 폐쇄 위치 사이에서 커버(28)와 함께 이동 가능한 2개의 캡(70)을 포함한다(도 10 및 11 참조). 캡(70)은 각각 케이스(20)의 힌지(82)가 이를 통과하도록 외측으로 연장시키고 커버(28)의 제1 오목부(84)에 수용되도록 하는 개구(80)를 포함한다. 캡(70)은 또한, 커버(28)가 힌지(82)와 동일 중심축에 있고 캡(70)이 힌지 주위에서 커버(28)와 함께 이동하도록, 외측으로 연장되고 커버(28)의 제2 오목부(88)에 수용되는 돌기(86)를 포함한다.
- [0076] 각각의 캡(70)은 또한 제1, 제2 및 제3 캡 표면(90, 92, 94)을 포함하며, 제2 요크(68)의 캡 팔로워(78)가 조작 스프링(69)에 의해 캡 표면에 대해 편향되어 있다. 캡 표면(90, 92, 94)은, 커버(28)가 폐쇄되어 있을 때는 캡 팔로워(78)가 제1 캡 표면(90)에 연속적으로 물리고, 커버(28)가 부분적으로 개방될 때는 제2 캡 표면(92)에 연속적으로 물리고, 또한 커버(28)가 완전 개방될 때는 제3 캡 표면(84)에 연속적으로 물리도록 배열된다. 제1 캡 표면(90)은 제2 및 제3 캡 표면보다 힌지(82)로부터 더 이격되는 반면, 제2 캡 표면(92)은 제3 캡 표면(94)보다 힌지(82)로부터 더 이격된다. 따라서, 캡(70)은, 커버(28)가 개방되면서, 요크(66, 68)가 흡입기의 축 "A"와 평행한 조작 스프링(69)에 의해 제1, 제2 및 제3 위치를 지나 (마우스피스(24)를 향한) 제1 방향으로 이동하게 한다. 캡(70)은 또한 커버(28)가 폐쇄되면서, 제3, 제2 및 제1 위치를 거쳐 (하우징(18)의 캡을 향한 그리고 조작 스프링(69) 가까이로)의 축 "A"와 평행한 제2 방향으로 요크(66, 68)를 민다.
- [0077] 용량 계량 시스템은 저장기(14)의 분배기 포트(44)와 전달 통로(34) 사이를 이동 가능한 컵 어셈블리(96)를 더 포함한다. 컵 어셈블리(96)는 호퍼(42) 아래에서 스페이서(38)의 사이드 채널(52)에 슬라이딩 가능하게 수용된 슬레드(100)에 장착된 약제 컵(98)을 포함한다(도 6 및 7 참조). 약제 컵(98)은 저장기(14)의 분배기 포트(44)로부터 약제를 수용하도록 적합화되어 있고 충전시 건조 분말화 약제의 미리 결정된 용량을 보유하도록 사이징된 오목부(102)를 포함한다. 컵 슬레드(100)는 호퍼(42)에 고정된 컵 스프링(104)에 의해 전달 통로(34)를 향해 호퍼(42)의 분배기 포트(44)로부터 사이드 채널(52)을 따라 편향된다(도 5 및 6 참조).
- [0078] 용량 계량 시스템은 또한 컵 슬레드(100)의 돌기(110)와 맞물린 제2 요크(68)의 캡 팔로워(78) 중 하나 위에 래칫(106) 및 푸시 바(108)를 포함한다(도 6, 12 및 13 참조). 래칫(106)은 플렉시블 플랩(112) 위에 장착되고, 슬레드(100)의 돌기(110)가 푸시 바(108)와 맞물릴 때 래칫(106)을 눌러서 그 위를 통과하도록 성형된다. 용량 계량 시스템의 조작을 하기에 논의한다.
- [0079] 저장기 압력 시스템은 저장기(14)의 내부와 유체 연통된 압력 경감(pressure relief) 도관(114)(도 8 및 9 참조), 및 호퍼(42)의 압력 경감 도관(114)과의 유체 연통을 제공하는, 사이드 채널(52)의 벽 내 압력 경감구(pressure relief port, 116)를 포함한다(도 6 및 9 참조).
- [0080] 약제 컵 어셈블리(96)는 컵 어셈블리가 전달 통로(34)로 이동시, 분배기 포트(44)를 밀봉하도록 적합화된 제1 밀봉 표면(118)을 포함한다(도 6 및 7 참조). 저장기(14)의 분배기 포트(44)를 밀봉하기 위해 호퍼(42)의 바닥 표면에 대해 약제 컵(98)을 편향시키기 위한 실링 스프링(120)이 슬레드(100)와 컵(98) 사이에 제공된다. 컵(98)은 저장기에 대해 컵을 편향시켜 슬레드(100) 내에 컵을 유지시키는 클립(122)을 포함한다.
- [0081] 슬레드(100)는 컵(98)의 오목부(102)가 분배기 포트(44)와 일직선이 될 때 압력 경감구(116)를 밀봉하도록 적합화된 제2 밀봉 표면(124), 및 제1 밀봉 표면(118)이 분배기 포트(44)와 일직선이 될 때 압력 경감구(116)를 밀봉 해제하도록 적합화된 압입부(indentation, 126)를 포함한다(도 7 참조). 압력 시스템의 작동을 하기에 논의한다.
- [0082] 용량 계수 시스템(16)은 호퍼(42)에 장착되고, 하우징(18)에 제공된 투명창(130)과 일직선이 되어 그 위에 인쇄된 연속된 수 또는 적절한 표시를 갖는 리본(128)를 포함한다(도 3 참조). 용량 계수 시스템(16)은 회전 가능한

보빈(132), 단일 방향으로 회전 가능한 인텍싱 스펙(134), 및 보빈(132) 상에 감기고 이 위에 수용되며 스펙(134)에 고정된 제1 말단(127)을 갖는 리본(128)을 포함하며, 여기서 리본(128)은, 스펙(134)이 회전 또는 전진 하면서 표시가 연속적으로 나타나도록, 보빈(132)으로부터 풀린다.

[0083] 리본(128) 상의 수가 전진하여 다른 용량이 흡입기에 의해 분배되었음을 표시하도록, 저장기(14)로부터 전달 통로(34)로 약제의 용량의 전달을 실시하기 위해, 스펙(134)은 요크(66, 68)의 이동시 회전하도록 배열된다. 리본(128)은, 스펙(134)의 회전시 수 또는 다른 적절한 표시가 증가 또는 감소하도록 배열될 수 있다. 예컨대, 리본(128)은, 스펙(134)의 회전시 수 또는 다른 적절한 표시가 감소하여 흡입기(10)에 남은 용량의 수를 표시하도록 배열될 수 있다.

[0084] 대안적으로, 리본(128)은, 스펙(134)의 회전시 수 또는 다른 적절한 표시가 증가하여 흡입기에 의해 분배된 용량의 수를 표시하도록 배열될 수 있다.

[0085] 인텍싱 스펙(134)은 바람직하게는 인텍싱 스펙(134)을 회전 또는 전진시키기 위한 요크의 이동시, 제2 요크(68)의 캠 팔로워(78)(도 4 및 12 참조) 중 하나로부터 연장되는 멈춤쇠(138)와 맞물리는, 방사상으로 연장되는 티스(136)를 포함한다. 더욱 구체적으로, 마우스피스(24) 커버(28)가 폐쇄되고 요크(66, 68)가 하우스(18)의 캡(26)을 향해 뒤로 이동할 때에만, 티스(136)와 맞물리고 인텍싱 스펙(134)을 전진시키도록, 멈춤쇠(138)가 성형 및 배열된다.

[0086] 용량 계수 시스템(16)은 또한 호퍼(42)에 용량 계수 시스템을 고정시키고 보빈(132) 및 인텍싱 스펙(134)을 수용하기 위한 축(142, 144)을 포함하는, 새시(140)를 포함한다. 보빈 축(142)은 바람직하게는 갈라지며, 축(142) 상의 보빈(132)의 회전에 대한 탄력 저항을 생성하기 위한 방사상 너브(nub, 146)를 포함한다. 클러치 스프링(148)이 인텍싱 스펙(134)의 말단 상에 수용되고 새시(140)에 고정되어, 스펙(134)을 단지 단일 방향으로(도 15에 도시된 바와 같이 반시계 방향으로) 회전하게 한다. 용량 계수 시스템(146)의 작동을 하기에 논의한다.

[0087] 도 14는, 마우스피스 커버(28)가 개방 및 폐쇄될 때의, 컵 슬레드(100)의 돌기(110), 및 제2 요크(68)의 래칫(106) 및 푸시 바(108)의 상대적인 이동을 도시한다. 요크(66, 68)의 제1 위치에서(여기서, 커버(28)는 폐쇄되어 있고 캠 팔로워(78)는 캠(70)의 제1 캠 표면(90)과 접촉되어 있음), 래칫(106)은 컵 스프링(104)이 컵 슬레드(100)를 전달 통로(34)로 이동시키는 것을 방지한다. 용량 계량 시스템은, 요크가 제1 위치에 있을 때, 약제 컵(98)의 오목부(102)가 저장기(14)의 분배기 포트(44)와 직접 일직선이 되고 스페이서(38)의 압력 경감구(116)가 컵 슬레드(100)의 제2 밀봉 표면(124)에 의해 밀봉되도록 배열된다.

[0088] 커버(28)가 부분적으로 개방되어 캠(70)의 제2 캠 표면(92)이 캠 팔로워(78)와 맞물릴 때, 조작기 스프링(69)이 마우스피스(24)를 향해 직선으로 요크(66, 68)를 제2 위치로 이동시키고, 약제 저장기(14)의 벨로스(40)를 부분적으로 붕괴시킨다. 부분적으로 붕괴된 벨로스(40)는 저장기(14)의 내부를 가압하고, 저장기의 분배기 포트(44)로부터 분배된 약제가 약제 컵(98)의 오목부(102)를 충전하여 미리 결정된 용량이 제공되는 것을 보장한다. 그러나, 제2 위치에서, 약제 컵(98)의 오목부(102)가 저장기(14)의 분배기 포트(44)와 일직선이 되도록 유지하고 스페이서(38)의 압력 경감구(116)가 컵 어셈블리(96)의 제2 밀봉 표면(124)에 의해 밀봉되게 유지되도록, 래칫(106)은 컵 슬레드(100)가 전달 통로(34)로 이동되는 것을 방지한다.

[0089] 제3 캠 표면(94)이 캠 팔로워(78)와 맞물리도록 커버(28)가 완전히 개방될 때, 조작기 스프링(69)이 요크(66, 68)를 마우스피스(24)에 더 향하게 하여 제3 위치로 이동시킨다. 제3 위치로 이동시, 래칫(106)의 맞물림이 풀리거나 또는 래칫(106)이 컵 슬레드(100)의 돌기(110) 아래로 떨어져서, 컵 슬레드(100)를 컵 스프링(104)에 의해 이동시켜, 컵(98)의 충전된 오목부(102)가 전달 통로(34)의 벤투리관(36) 내의 위치에 있게 되고, 저장기(14)의 분배기 포트(44)가 컵 어셈블리(96)의 제1 밀봉 표면(118)에 의해 밀봉된다. 또한, 압력 경감구(116)가 슬레드(100)의 측면에서 압입부(126)에 의해 벗겨져서 저장기(14)로부터의 압력이 방출되고 벨로스(40)가 추가로 붕괴되어 제3 위치로 요크(66, 68)의 이동을 촉진시킨다. 그 다음, 흡입기(10)는 전달 통로(34)에 위치한 약제의 용량을 환자가 흡입하기 쉬운 상태가 된다.

[0090] 도 17에 도시된 바와 같이, 전달 통로(34)를 통해 방향을 바꾼 호흡 유도 공기 스트림(4')이 벤투리관(36)을 통과하고, 약제를 포획하여, 흡입기(10)의 탈응집기(10')로 약제를 운반한다. 2가지 다른 호흡 유도 공기 스트림(2', 3')(하나만 도시됨)이 대각선으로 대향된 유입구(24', 25')를 통해 탈응집기(10')로 유입되어, 전달 통로(34)로부터의 약제 포획 공기 스트림(150)과 합해진다. 합해진 흐름(4') 및 포획된 건조 분말 약제가 그 다음 탈응집기의 유출구(32')로 이동하여, 환자 흡입을 위한 마우스피스(24)를 통과한다.

[0091] 일단 흡입이 완료되면, 마우스피스 커버(28)를 폐쇄할 수 있다. 커버(28)가 폐쇄될 때, 트리거 캠(70)이 요크

(66, 68)를 위쪽으로 이동시켜, 제1 요크(66)가 벨로스(40)를 팽창시키고, 제2 요크(68)의 멈춤쇠(138)가 용량 계수 시스템(16)의 인텍싱 스톱(134)을 전진시켜 분배된 용량의 시각적 표시를 제공한다. 또한, 컵 어셈블리(96)가 상향 이동하는 제2 요크(68)의 푸셔 바(108)에 의해 제1 위치에 되돌려져서, 컵 슬레드(100)의 돌기(110)가 맞물리고 제2 요크(68)의 래칫(106)에 의해 유지된다(도 14 참조).

[0092] 본 발명은 또한 호흡기 질환의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 임의의 양태 및 구체예의 흡입기를 제공한다. 구체적으로, 호흡기 질환은 천식 또는 만성 폐쇄 폐 질환(COPD)일 수 있다.

[0093] 본 발명의 임의의 양태에서, 천식은 임의의 중증도의 천식일 수 있음을 상징할 수 있으며, 예컨대 천식은 경증, 경증 내지 중등도, 중등도, 중등도 내지 중증, 또는 중증 천식일 수 있다. 이러한 천식은 당업계의 숙련자가 이해하는 바와 같이, 세계 천식 기구(Global Initiative for Asthma, GINA) 가이드라인에 따라 GINA 스테이지 1, 2, 3 또는 4로 분류될 수 있다.

[0094] 본 발명을 이제 실시예를 참고로 하여 설명하지만, 이는 한정하려는 것이 아니다.

[0095] **실시예**

[0096] 실시예 1

[0097] 포르모테를 푸마레이트 이수화물의 2개의 샘플을 제트 밀링에 의해 미분화하였다. 2개의 배취에 코드 7544MA(중래의 밀링) 및 7544MO(본 발명)를 할당하였다. 미분화 코드를 표 1에 기재한다.

표 1

미분화 조건

공정 파라미터	미분화 코드 7544MA	미분화 코드 7544MO
공급 압력	9.5-10.0 바	8.0-10.0 바
분쇄 압력	6.0 바	5.0 바
공급 속도	0.5 ± 5% Kg/시간	2.0 ± 10% Kg/시간
가스	질소	질소

[0098]

[0099] 배취 7544MO에 대한 공정은 배취 7544MA보다 더 낮은 분쇄 압력 및 더 높은 공급 속도를 이용하였다. 그와 같이, 배취 7544MO에 대한 공정은 배취 7544MA보다 포르모테를을 미분화하는 데에 더 낮은 에너지를 이용하였다. 이는, 7544MO 공정에 의해 제조된 배취가 7544MA 공정에 의해 제조된 배취보다 일정하게 더 높은 d90 직경을 갖는 이유이다.

[0100] 2개의 배취의 입도를 예컨대 RODOS 분산기를 구비한 Sympatec HELOS/BF를 이용하여 예컨대 공기 중에서 레이저 광산란 및 건조 입자 분산법을 이용하여 측정하였고, 결과를 표 2 및 도 24에 기재한다.

표 2

포르모테롤 배취의 입도

미분화 코드	PSD			
	d10 (μm)	d50 (μm)	d90 (μm)	< 10 μm (%)
7544MA	0.5	1.6	3.2	100
	0.6	1.8	3.4	100
	0.6	1.7	3.3	100
	0.5	1.6	3.3	100
	0.5	1.6	3.3	100
	0.5	1.6	3.4	100
	0.5	1.6	3.3	100
7544MO	0.5	1.7	4.6	99
	0.5	1.9	5.1	99
	0.5	1.7	3.7	100
	0.5	1.7	3.9	100
	0.5	1.8	4.3	100

[0101]

[0102] 미분화 포르모테롤의 상이한 배취의 입도 분포는, 1.6-1.9 mm 범위와 약 1.7 mm의 평균 중앙 직경(d50)을 나타냈다. 2개의 미분화 코드, 7544MA 및 7544MO는 대략 d50 미만인 미세 입자 크기 분획에서 유의적으로 상이하지 않았다. 그러나, 2개 미분화 코드는 이들의 거친 입자 분획에서는 명백한 차이를 나타냈고; 이는 도 25에서 명확히 보여진다. 표 2는 5개의 7544MO 포르모테롤 배취에 대한 d90 직경(약 4.3 mm)이 7개의 7544MA 포르모테롤 배취(약 3.3 mm)보다 큼을 보여준다.

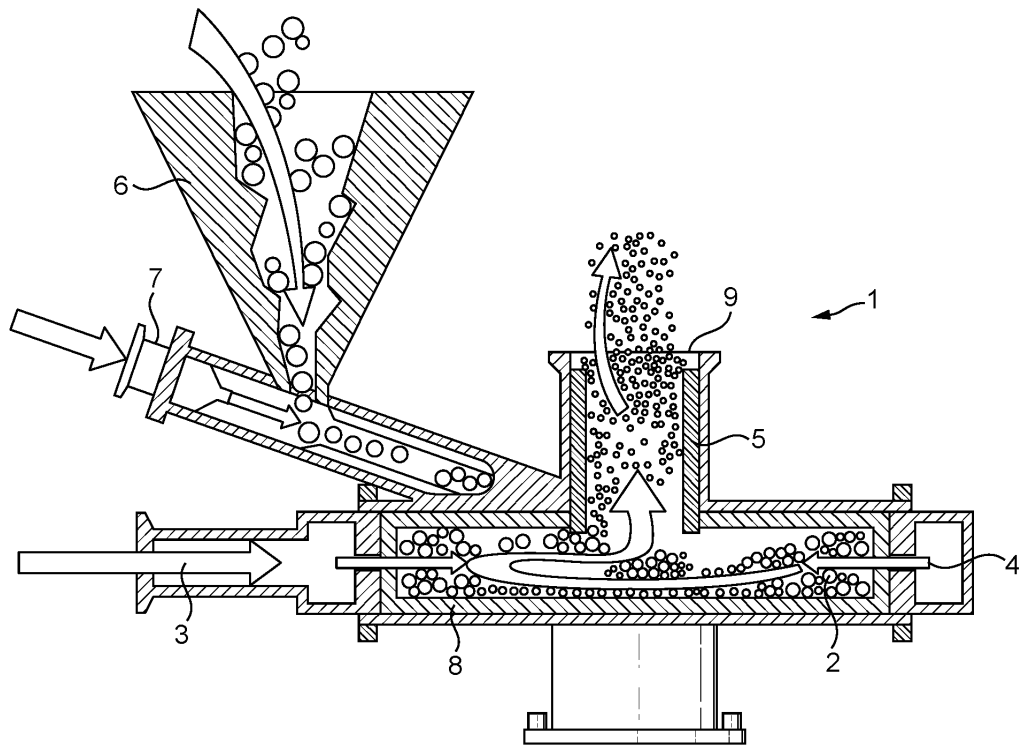
[0103] 실시예 2

[0104] 약동학(PK) 임상 연구를 수행하였다. PK 연구는 다수의 주요 제제 파라미터, 정량(장치 용량 컵 부피), 제제 블렌드 강도, 약물 물질 입도 및 락토오스 입도를, 단계적 접근법을 이용하여 평가하였다. PK 연구는 중간 강도 제품(160/4.5 μg)에 대해 실시하였다. 배취 A는 포르모테롤 7544MA를 함유하였고, 배취 B는 포르모테롤 7544MO를 함유하였다. 양쪽 배취 A 및 배취 B에 대해, 흡입기, 부테소니드 및 락토오스는 동일하였다.

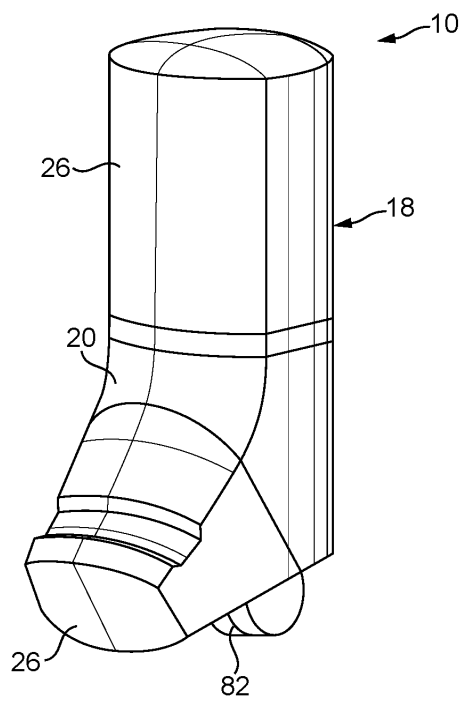
[0105] PK 연구의 주요 발견이 도 25에 강조되어 있다. 데이터는, 더 거친 입도의 포르모테롤이 C_{max}를 유의적으로, 즉 20% 초과하여 낮춤을 보여준다.

도면

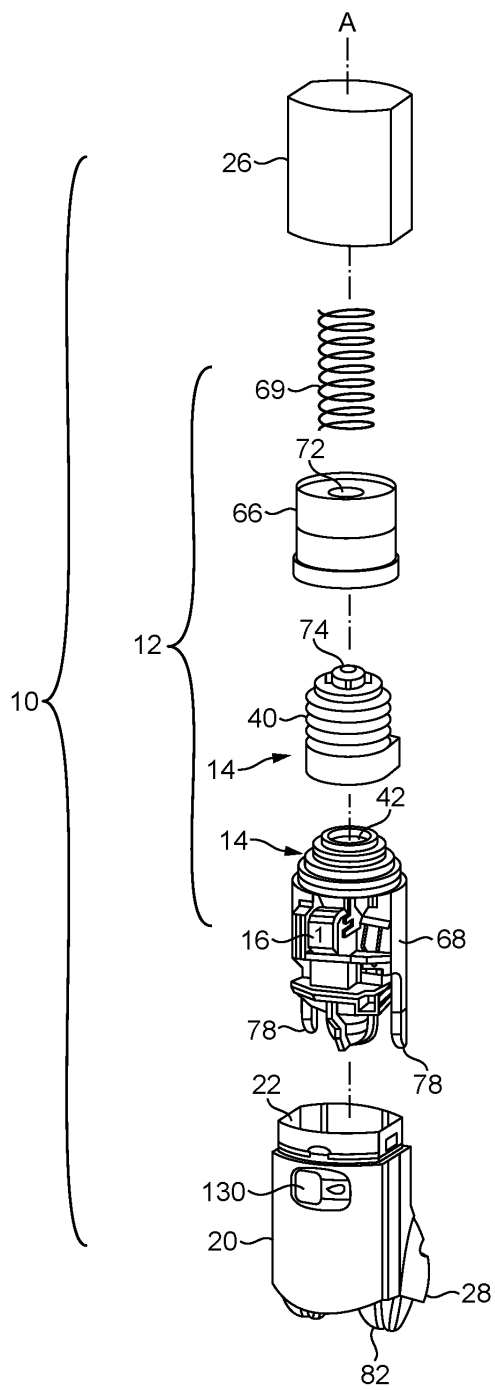
도면1



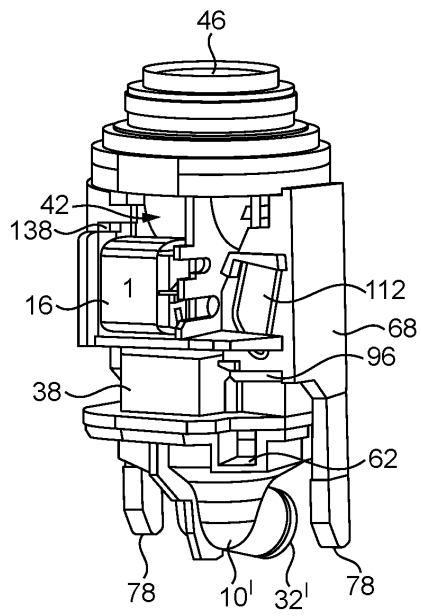
도면2



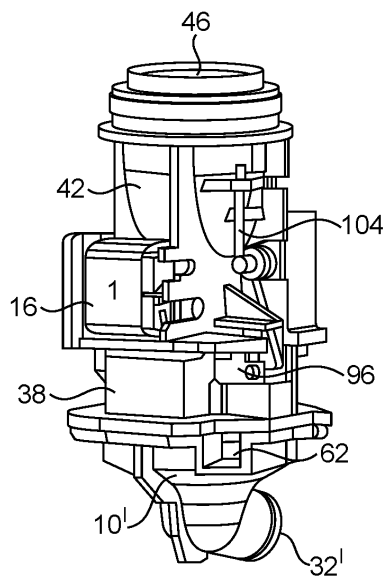
도면3



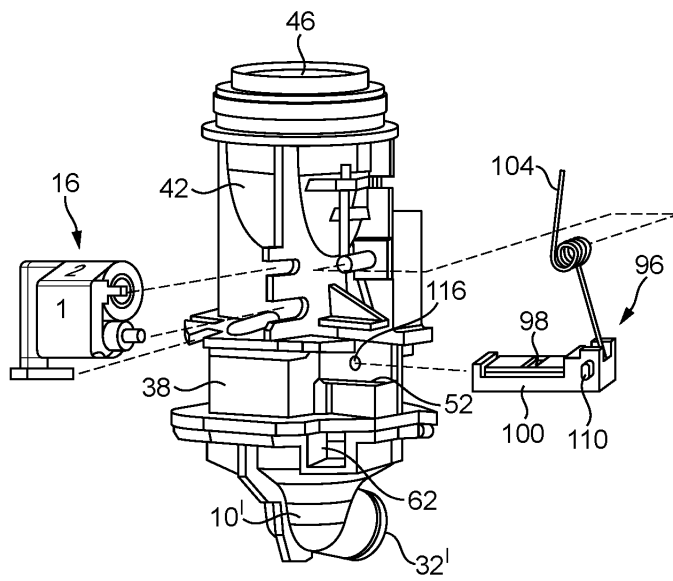
도면4



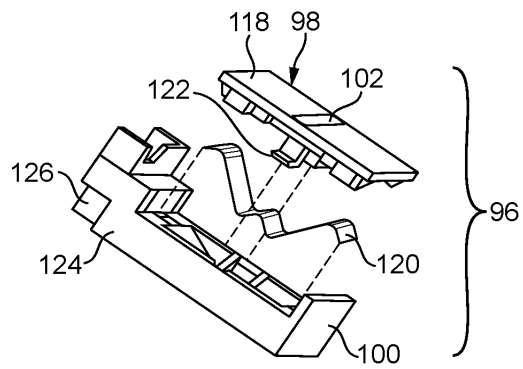
도면5



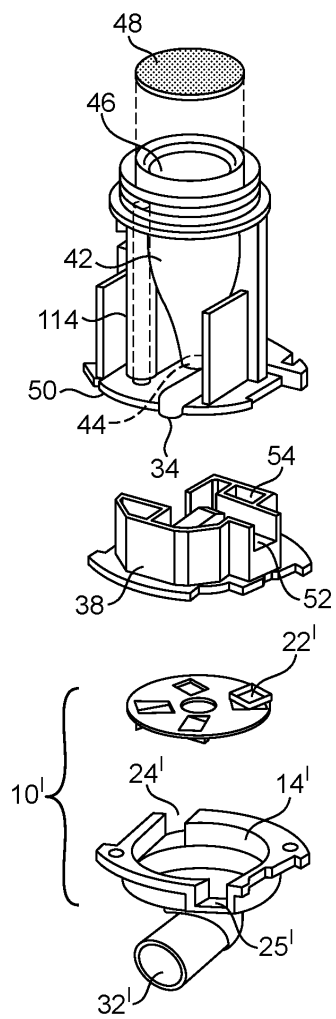
도면6



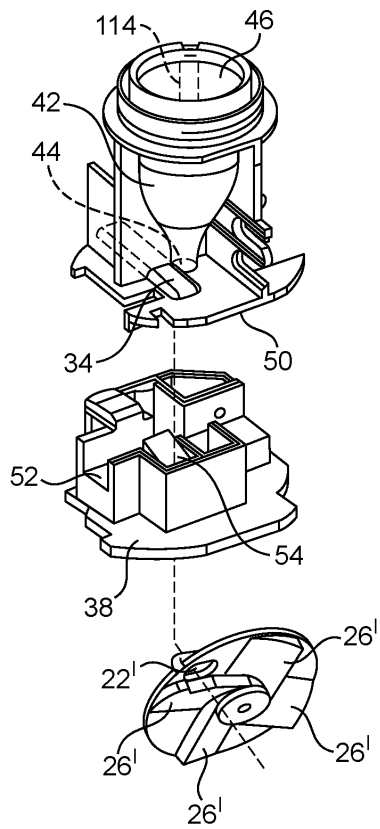
도면7



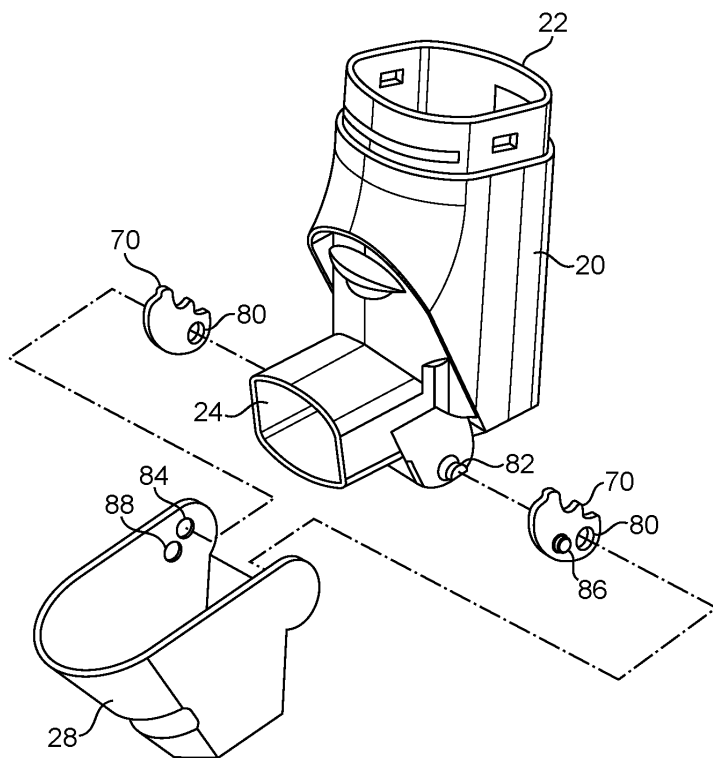
도면8



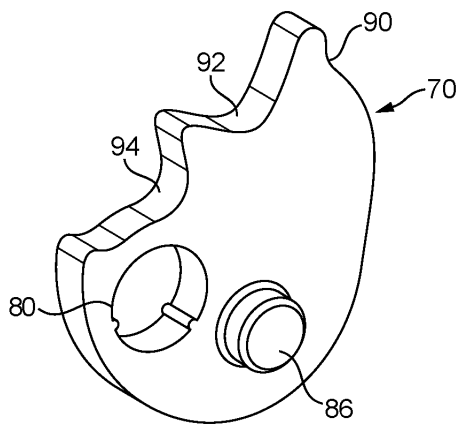
도면9



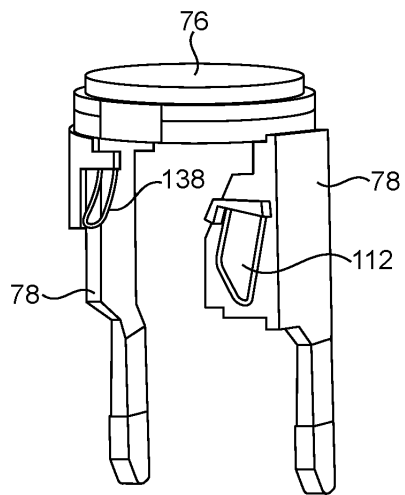
도면10



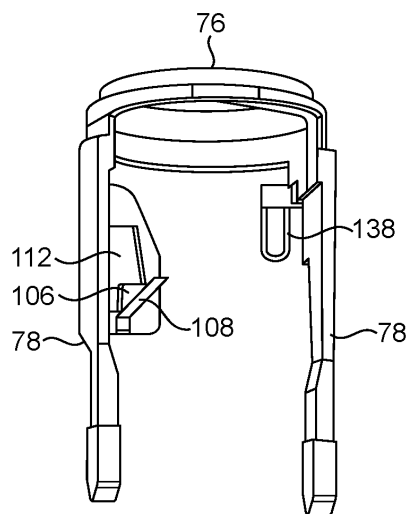
도면11



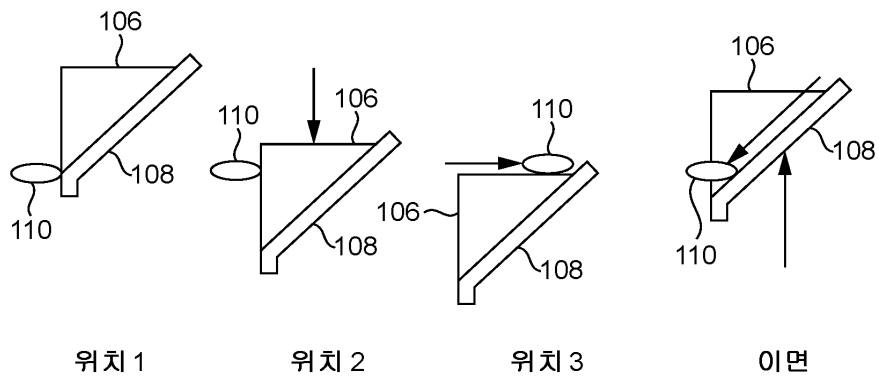
도면12



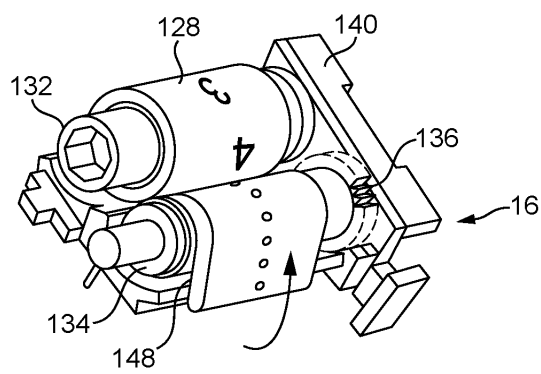
도면13



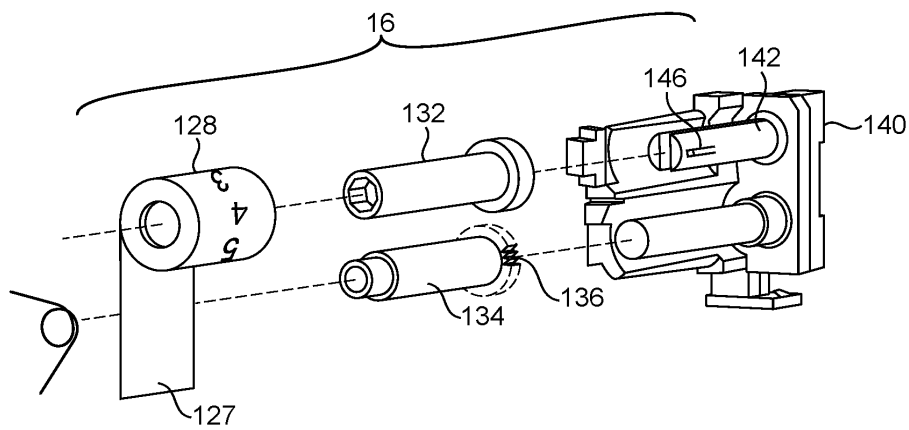
도면14



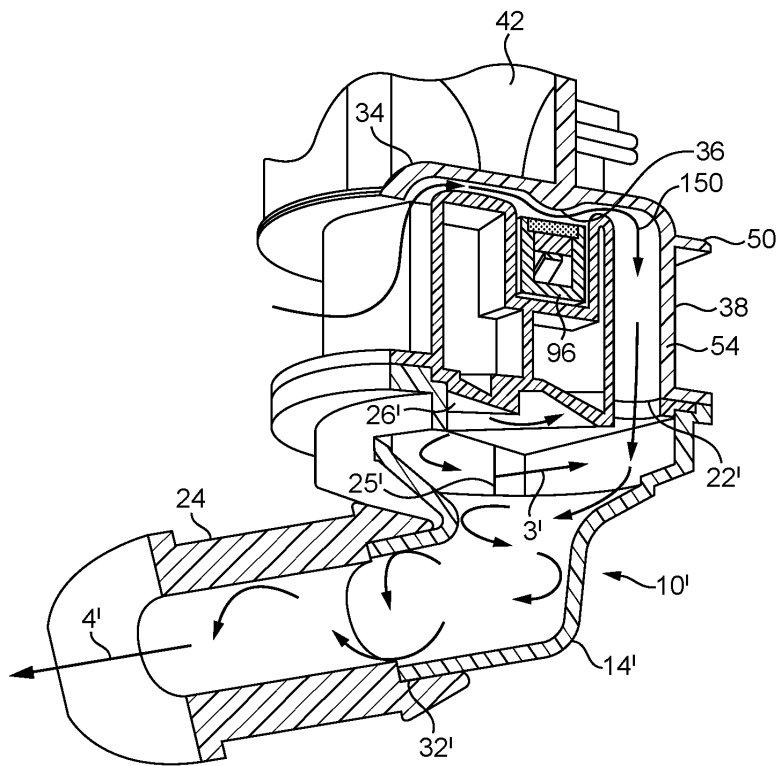
도면15



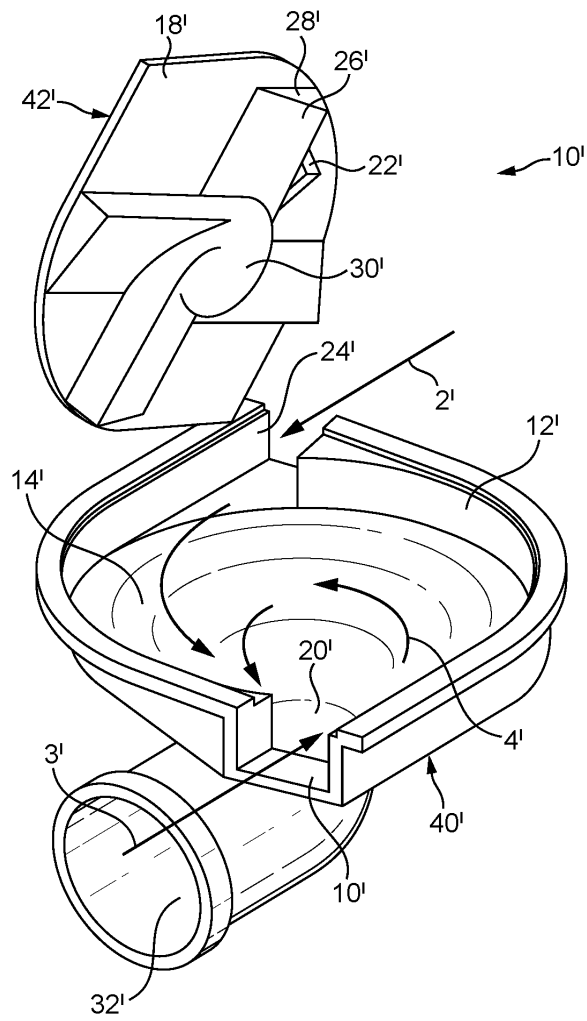
도면16



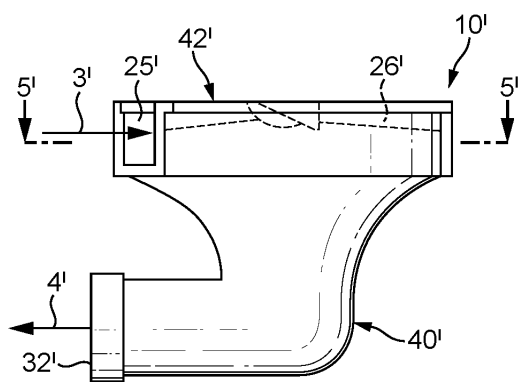
도면17



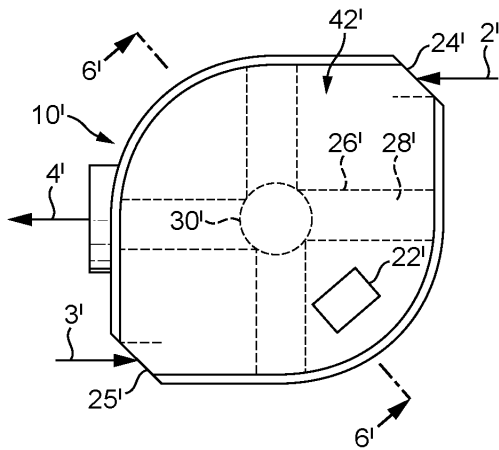
도면18



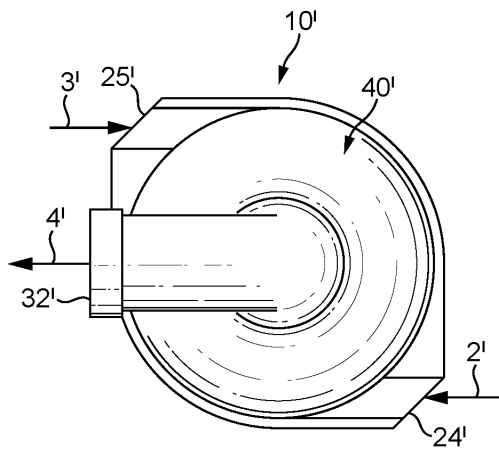
도면19



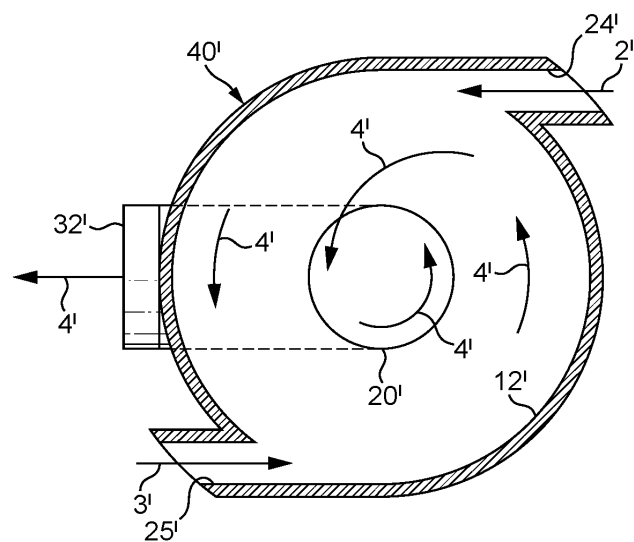
도면20



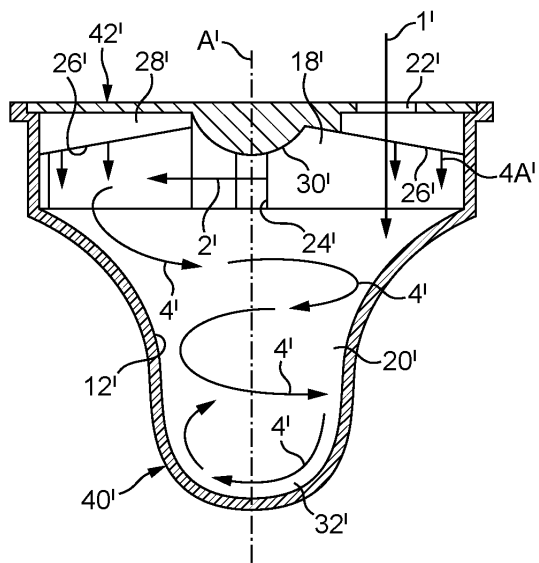
도면21



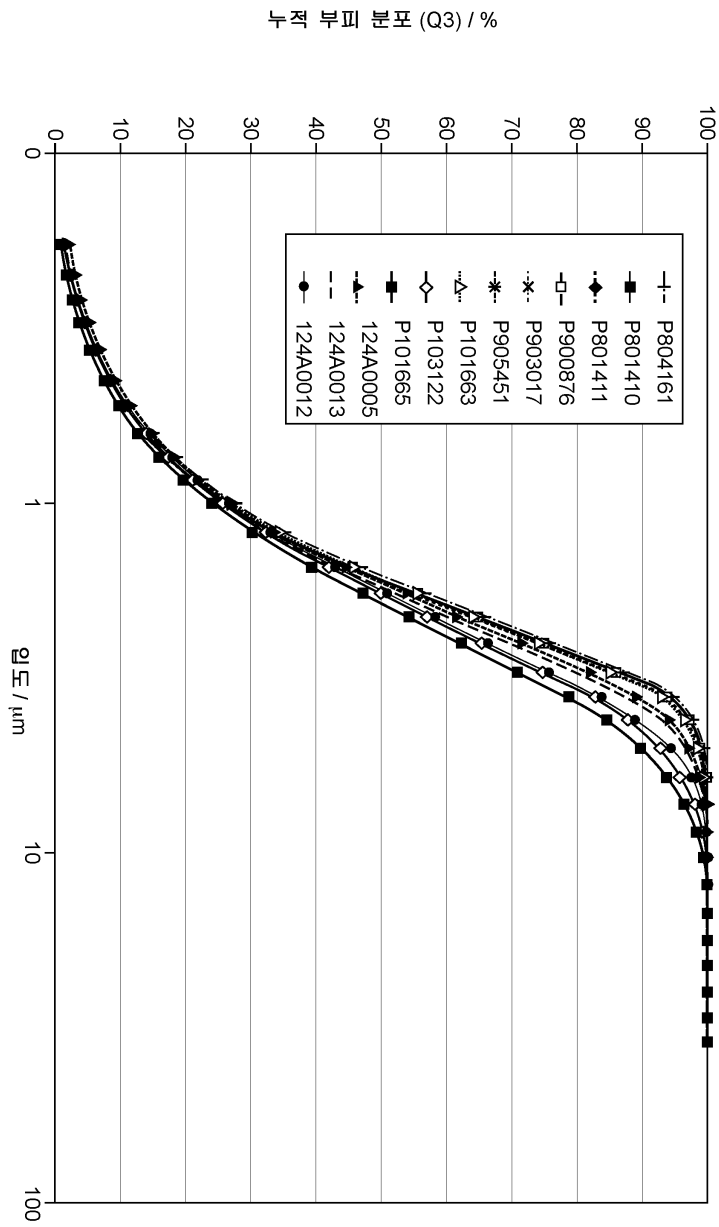
도면22



도면23



도면24



도면25

