

Marcin Odziomek, Tomasz R. Sosnowski

## Wpływ wybranych elementów budowy kapsułkowego inhalatora proszkowego na sposób dostarczania leków do płuc

### Impact of selected construction elements of capsule-based dry powder inhalers on the manner of drug delivery to the lungs

Wydział Inżynierii Chemicznej i Procesowej Politechniki Warszawskiej, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. inż. Tomasz Sosnowski, Wydział Inżynierii Chemicznej i Procesowej Politechniki Warszawskiej, ul. Waryńskiego 1, 00-645 Warszawa, tel.: +48 22 234 62 78, e-mail: T.Sosnowski@ichip.pw.edu.pl

#### Streszczenie

W pracy przeanalizowano wybrane elementy budowy i działania inhalatorów kapsułkowych z wirującą kapsułką: Aerolizer® i cyklohaler. W badaniach zastosowano urządzenia i kapsułki wchodzące w skład produktów leczniczych dostępnych na rynku krajowym. Na podstawie zdjęć spod skaningowego mikroskopu elektronowego określono: (i) kształt i pole przekroju igieł używanych do przekłucia kapsułek z lekiem oraz (ii) wielkość, geometrię i pole powierzchni otworków utworzonych w kapsułce, przez które proszek jest wprowadzany do strumienia powietrza podczas stosowania inhalatora. Stwierdzono, że różnica w ukształtowaniu ostrza oraz rozmieszczeniu igieł wpływa zarówno na całkowitą wielkość powierzchni otworków, jak i na charakter powstałej perforacji. W inhalatorze Aerolizer® powierzchnia otworków wynosi średnio 1,3 mm<sup>2</sup> po każdej stronie kapsułki i uzyskuje się owalne otwory przelotowe. W przebadanych inhalatorach typu cyklohaler powierzchnia otworków wynosi średnio 1,6–2,2 mm<sup>2</sup> i utworzone otwory pozostają częściowo przykryte przez naddarty fragment powłoki kapsułki. Ustalono, że wpływ na obserwowane efekty mają zarówno rodzaj zastosowanych igieł, jak i właściwości materiału kapsułki. Oceniono potencjalny wpływ różnic dotyczących sposobu perforacji, a także zastosowanego materiału kapsułki na równomierność wysypu proszku oraz powstawanie aerozolu w inhalatorze. Jednocześnie zwrócono uwagę na inne istotne cechy inhalatorów oraz formulacji proszkowych, które decydują o możliwości efektywnego dostarczania leków inhalacyjnych do układu oddechowego.

**Słowa kluczowe:** leki inhalacyjne, aerozol, inhalator proszkowy, kapsułka

#### Abstract

The article discusses selected issues related to construction and performance of dry powder inhalers with the spinning capsule: Aerolizer® and cyclohaler. Investigations involved devices and capsules found among medicinal products available on the domestic market. Based on scanning electron microscope images, the following were determined: (i) shape and cross-section of needles used to puncture drug-containing capsules as well as (ii) size, geometry and cross-section of small holes in the capsules through which powder is introduced into the airstream while using the inhaler. It was found that differences in shape and spatial arrangement of needles affect both the total area of holes and the character of perforation. In Aerolizer® inhalers, the average area of holes is 1.3 mm<sup>2</sup> at each side of the capsule, and oval through holes are obtained. In investigated cyclohaler-type inhalers, the average hole area ranges from 1.6 to 2.2 mm<sup>2</sup>, and perforations are partly covered by torn fragments of the capsule. It has been determined that both the type of needles and inherent properties of the material from which capsules are made have an impact on observed effects. The authors have also assessed the potential influence of differences in the manner of perforation and applied capsule material on even powder release and aerosol generation in the device. Also, attention has been paid to other significant features of inhaler devices and powder formulations which decide about effective inhalation drug delivery to the respiratory system.

**Key words:** inhalation drugs, aerosol, dry powder inhaler, capsule

## WSTĘP

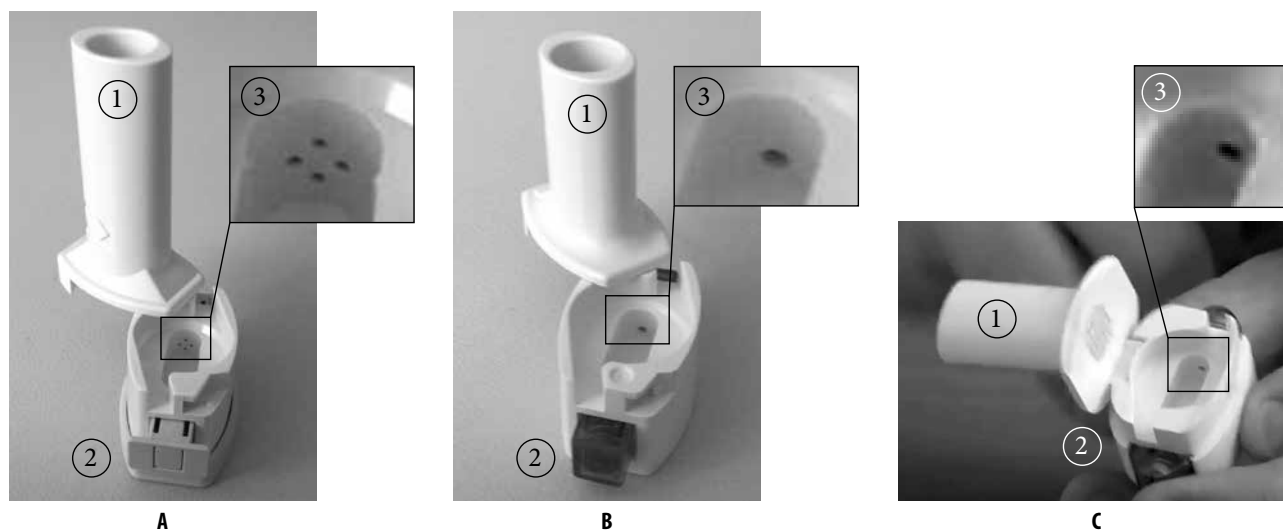
**K**apsułkowe (jednodawkowe) inhalatory proszkowe są od lat z powodzeniem stosowane do podawania szeregu różnych leków inhalacyjnych<sup>(1)</sup>. Podstawowymi zaletami inhalatorów tego typu są: małe gabaryty, prosta konstrukcja (a więc i niska cena produkcji urządzenia oraz duża niezawodność), a także dobra kontrola przyjęcia dawki: akustyczna podczas inhalacji (hałas wirującej kapsułki) i wizualna przy usuwaniu pustej kapsułki z urządzenia. Stosunkowo łatwe jest też ich użycie – choć wymaga kilku czynności wykonanych w odpowiedniej kolejności (wyjęcie kapsułki z opakowania, włożenie jej do inhalatora, przekłucie, inhalacja, wyjęcie pustej kapsułki z inhalatora), jest ono dość intuicyjne.

Na rynku dostępnych jest kilka rodzajów kapsułkowych inhalatorów proszkowych<sup>(2)</sup>; do najczęściej spotykanych należy inhalator z wirującą kapsułką (w dalszej części pracy określany skrótem IWK). Do urządzeń tego typu zaliczamy chronione patentami inhalatory Aerolizer® i Breezhaler®, a także szereg urządzeń o zbliżonej konstrukcji, znanych pod ogólną nazwą cyklotaler<sup>(3)</sup>, czasami określanych szczególnymi nazwami własnymi (np. Monodose Inhaler, Fantasma<sup>(4-6)</sup>). Realizują one jednakową zasadę aerolizacji proszku leczniczego odbywającej się podczas wirowego ruchu kapsułki uprzednio przekłutej za pomocą metalowych igieł, co umożliwia wydostanie się cząstek proszku na zewnątrz w wyniku działania siły odśrodkowej. Wirowanie kapsułki jest spowodowane odpowiednio ukierunkowanym ruchem powietrza wdychanego przez pacjenta przez inhalator. Przepływ powietrza unosi proszek opuszczający kapsułkę i aerozol powstający w ten sposób jest za pośrednictwem ustnika wprowadzany przez usta do układu oddechowego. Różnice w budowie inhalatorów typu IWK

polegają m.in. na liczbie igieł wykorzystywanych do perforacji kapsułki (w Aerolizerze® po cztery z każdej strony, razem osiem, w pozostałych IWK – po jednej igle z każdej strony), a więc i na liczbie i rozmieszczeniu otworków, przez które proszek wydostaje się z kapsułki. Pozostałe różnice dotyczą długości ustnika oraz kształtu przycisków, za pomocą których dokonuje się przekłucia kapsułki, zaś w przypadku inhalatora Breezhaler® – także innego sposobu otwierania inhalatora (ryc. 1).

Wszystkie obecne na rynku inhalatory typu IWK charakteryzują się zbliżonymi, niskimi oporami przepływowymi (w porównaniu np. z inhalatorami wielodawkowymi, takimi jak Dysk®, Turbuhaler®, Ellipta®, NEXThaler®, Easyhaler®, lub innymi kapsułkowymi, np. HandiHaler®, Turbospin®/Podhaler<sup>(7-9)</sup>), co z jednej strony umożliwia ich poprawne użycie przez różne grupy chorych, z drugiej skutkuje zmiennością jakości inhalowanego aerozolu w zależności od szybkości przepływu powietrza przez inhalator<sup>(6,10,11)</sup>.

Omawiane inhalatory są długo obecne na rynku i zostały dość dobrze przebadane. W kilku pracach<sup>(13-17)</sup> porównywano wpływ różnic konstrukcyjnych na działanie inhalatorów, skupiając się głównie na zagadnieniach przepływu, unoszeniu i deagregacji cząstek proszku. Kilka publikacji poświęcono także dynamice ruchu kapsułki w trakcie wirowania i wysypu proszku<sup>(18,19)</sup>, jednak w literaturze nie znaleziono doniesień dotyczących analizy sposobu perforacji kapsułki oraz jego potencjalnego wpływu na skuteczność działania inhalatora. Dlatego w niniejszej pracy skoncentrowano się na przebadaniu tego zagadnienia, poddając obserwacjom mikroskopowym zarówno igły stosowane w różnych inhalatorach typu IWK, jak i powierzchnię kapsułek po wykonaniu w nich otworów umożliwiających ewakuację proszku.



Ryc. 1. Porównanie najważniejszych różnic w budowie inhalatorów typu IWK: A. Aerolizer®; B. cyklotaler z krótkim ustnikiem; C. Breezhaler®<sup>(12)</sup>. 1 – ustnik, 2 – przyciski, 3 – otwory prowadzące dla igieł przekłuwających kapsułkę

## METODYKA

Do badań wybrano trzy produkty lecznicze zawierające fumaran formoterolu (12 µg/dawkę) oraz inhalatory IWK w dwóch wariantach wykonania:

Aerolizer® (ryc. 1 A) – oznaczenie w badaniach jako inhalator/produkt A;

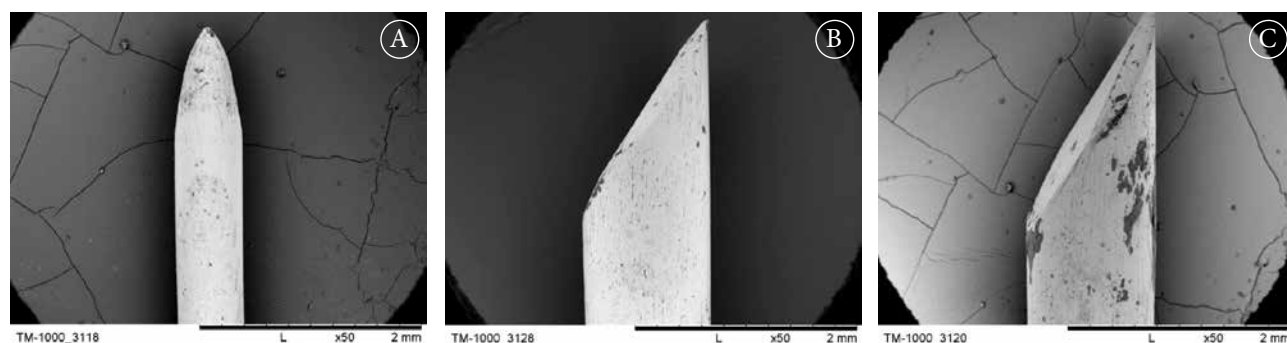
cyklohalery z krótkim ustnikiem (ryc. 1 B), występujące w dwóch generycznych produktach medycznych – oznaczenie w badaniach jako inhalatory/produkty B i C.

Obserwacje mikroskopowe geometrii igieł oraz wyglądu szczytów przekłutych kapsułek prowadzono, stosując mikroskop elektronowy Hitachi (model TM-1000 – Japonia). Odcięte szczyty kapsułek napyłano przed obserwacją 20-nanometrową warstwą złota w napyłarce Quorum Technologies (model K550X – Wielka Brytania). Na podstawie wykonanych zdjęć określono wymiary geometryczne i pola powierzchni igieł oraz otworów powstałych po przekłuciu kapsułek, korzystając z oprogramowania Corel Designer (Corel Corp., USA). Badania wykonano dla dziewięciu kapsułek każdego produktu, a uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej (Microsoft Excel, USA). W badaniach uzupełniających wykonano również próby krzyżowe, w których analizowano efekt przekłucia przez inhalator A kapsułek dostarczanych z inhalatorami B i C, a także efekt przekłucia przez inhalator B kapsułek dostarczanych z inhalatorem A. Testy te miały na celu przebadanie wpływu materiału, z jakiego wykonana jest kapsułka, na wynik przekłucia.

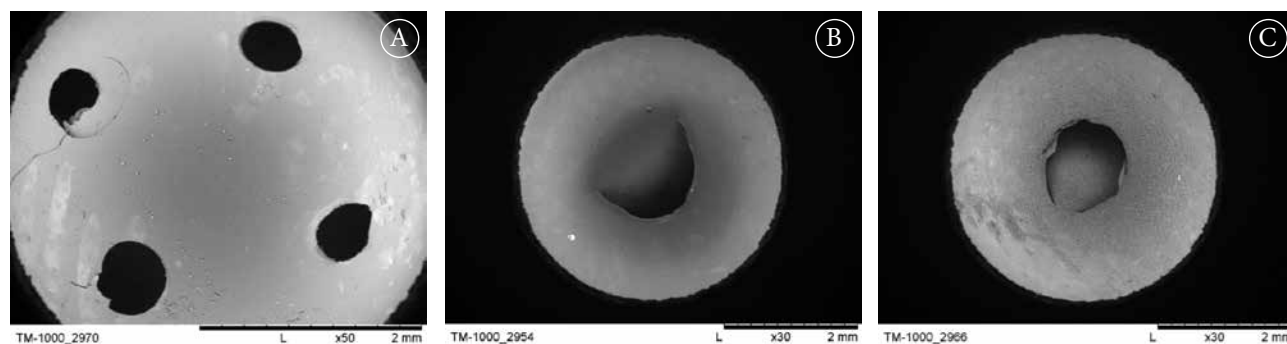
## WYNIKI I OMÓWIENIE

Na ryc. 2 porównano kształt i wielkość igieł stosowanych w inhalatorach A, B i C. Igle w inhalatorze A mają symetryczne ostre zakończenie w kształcie lekko zaokrąglonego stożkowego grota i są znacznie cieńsze niż igły w pozostałych dwóch inhalatorach (na podstawie analizy cyfrowej zdjęć ustalono, że ich średnica wynosi około 0,61 mm). Igle w obu cyklohalerach (B i C) są zakończone ostrym skośnym ścięciem, zaś ich średnice wynoszą około 1,15 mm.

Zaobserwowane różnice w kształtach igieł mają wpływ na kształt i powierzchnię utworzonych otworów, przez które proszek opuszcza kapsułkę w trakcie jej wirowania. Potwierdzają to wyniki zaprezentowane na ryc. 3. W przypadku inhalatora A cztery otwory uzyskiwane po każdej stronie kapsułki są owalne (w przybliżeniu o kształcie koła). Kształt zastosowanych igieł powoduje, że uzyskane otwory są w pełni przelotowe. Brak zagięć przy brzegu otworów wskazuje, że elementy kapsułki odpowiadające wytworzonym otworom zostały wepchnięte przez igły do wnętrza kapsułki. W przypadku kapsułek przebitych w inhalatorach B i C uzyskuje się po każdej stronie kapsułki pojedynczy większy otwór, jednak kątowy sposób natarcia ostrza igły na powierzchnię kapsułki sprawia, że brzeg otworu wygląda inaczej – następuje częściowe oddarcie elementu powłoki, która pozostaje połączona z resztą kapsułki, częściowo przesłaniając światło utworzonego otworu. Można przypuszczać, że na obserwowany efekt przekłucia mogą wpływać



Ryc. 2. Porównanie kształtu i wielkości igieł zastosowanych w inhalatorach A, B i C



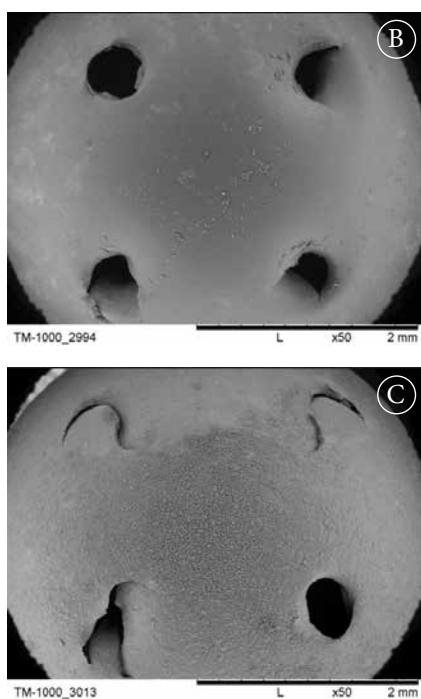
Ryc. 3. Porównanie kształtu, rozmieszczenia i wielkości otworów w kapsułkach po przekłuciu w inhalatorach A, B i C (wyniki dla kapsułek dostarczanych z danym inhalatorem)

| Typ inhalatora                                             | A                            | B                            | C                            |
|------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Łączne pole powierzchni otworów po każdej stronie kapsułki | $1,31 \pm 0,42 \text{ mm}^2$ | $2,20 \pm 1,22 \text{ mm}^2$ | $1,64 \pm 0,38 \text{ mm}^2$ |
| Łączne pole powierzchni igieł po każdej stronie kapsułki   | Około $1,17 \text{ mm}^2$    | Około $1,03 \text{ mm}^2$    | Około $1,04 \text{ mm}^2$    |

Tab. 1. Wyniki badań łącznej powierzchni otworów po jednej stronie kapsułki

również grubość ścianki oraz elastyczność materiału, z którego jest wykonana kapsułka. Problem ten zostanie dodatkowo przedyskutowany w dalszej części pracy.

Na podstawie większej serii wykonanych zdjęć (dla dziewięciu kapsułek) określono średnie powierzchnie otworów dla produktów/inhalatorów A, B i C oraz porównano je z wyznaczoną powierzchnią działania igieł. Wyniki zestawione w tab. 1 pozwalają stwierdzić, że w przypadku inhalatora A uzyskuje się najniższą (około  $1,3 \text{ mm}^2$ ), jednak dość dobrze powtarzalną wartość pola powierzchni otworów, dostępną dla wysypu proszku. W przypadku cyklolalerów B i C łączne pole powierzchni otworów po każdej stronie kapsułki jest większe ( $1,6$ – $2,2 \text{ mm}^2$ ), choć może się niekiedy znacząco wahać (np. w przypadku inhalatora B). Porównując uzyskane wartości pól powierzchni otworów oraz powierzchni igieł, można stwierdzić, że stożkowy kształt igieł zastosowanych w inhalatorze A pozwala uzyskać lepszą zgodność ww. wartości, podczas gdy w przypadku igieł o kształcie ściętym (inhalatory B i C) powstają otwory wyraźnie większe od igieł.



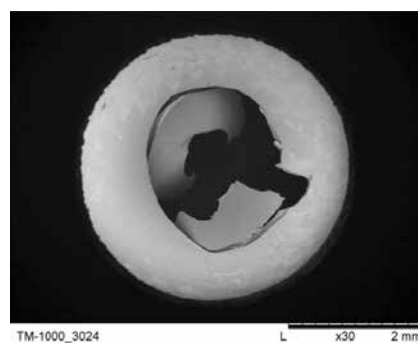
Ryc. 4. Obraz perforacji kapsułek dostarczonych z produktami B i C wykonanej przy użyciu inhalatora A

Jak wcześniej wspomniano, istotną rolę w przebiegu przekłucia kapsułki mogą odgrywać takie cechy, jak grubość ścianki i cechy mechaniczne materiału (sprężystość/kruchość), z jakiego została wykonana. Dobrze ilustrują to zdjęcia zamieszczone na ryc. 4, przedstawiające wygląd otworów wykonanych przez inhalator A (tj. przez cztery igły) w kapsułkach dostarczonych z inhalatorami B i C. Wyraźnie widać niepełną perforację i efekt naddarcia powłoki kapsułki (a nie jej przebicie na wylot). Interesujące jest także, że w tym przypadku otwory istotnie różnią się między sobą (nie każda igła działa tak samo na kapsułkę), czego nie obserwowano w przypadku oryginalnych kapsułek produktu A.

Uzyskane wyniki wskazują, że efekty zaobserwowane na ryc. 3 dla cyklolalerów B i C nie wynikają jedynie z odmiennego kształtu ostrza, ale mogą być dodatkowo spowodowane większą elastycznością zastosowanego materiału kapsułki. Można przy tym przypuszczać, że dobór takiego materiału kapsułki był celowy, gdyż bardziej krucha kapsułka prawdopodobnie zupełnie nie spełniłaby swojej roli w inhalatorach z pojedynczą igłą. Świadczy o tym widok kapsułki na ryc. 5, demonstrujący masywne pęknięcie kapsułki z produktu A poddanej przekłuciu w inhalatorze B. Zaobserwowane odpadnięcie dużego fragmentu z okolic szczytu kapsułki jest czynnikiem uniemożliwiającym odpowiedni wysyp proszku z wnętrza kapsułki, a także utrudniającym jej wirowanie wewnątrz inhalatora, co miałooby niekorzystny wpływ na proces rozpraszania proszku i jego dalszą penetrację do płuc.

## WNIOSKI I PODSUMOWANIE

Wyniki badań wskazują, że poszczególne elementy konstrukcji inhalatorów typu IWK (z wirującą kapsułką) mogą wpływać na sposób ich działania, a w konsekwencji – na możliwość docierania do płuc aerozolu wytwarzanego w trakcie inhalacji. Oprócz innych cech budowy inhalatora oraz właściwości samego proszku leczniczego znaczenie dla przebiegu aerolizacji w inhalatorze mogą mieć zarówno różny kształt oraz liczba igieł, za pomocą których odbywa się przekłucie kapsułki z proszkiem, jak i cechy mechaniczne materiału, z którego wykonana jest kapsułka. W badaniach wykazano, że w inhalatorze Aerolizer® następuje precyzyjne przekłucie oryginalnej kapsułki przez system



Ryc. 5. Obraz perforacji kapsułki dostarczonej z produktem A wykonanej przy użyciu inhalatora B

czterech igieł działających z każdej strony, jednak niezbędnym warunkiem uzyskania takiej perforacji jest odpowiednia grubość i kruchość powłoki kapsułki. Stwierdzono, że zastosowanie bardziej elastycznego materiału kapsułki uniemożliwiłoby jej odpowiednie przekłucie w tym inhalatorze. Uzyskane przelotowe otworki dają powtarzalną wielkość powierzchni wysypu, zbliżoną do łącznej powierzchni igieł, co powinno umożliwiać równomierną emisję aerozolu podczas wirowania kapsułki.

W dwóch przebadanych inhalatorach typu cyklóhaler przekłuwających kapsułkę za pomocą pojedynczej ściętej igły działającej z każdej strony powstają otworki częściowo przesłonięte przez nieoderwany fragment powłoki kapsułki (ryc. 3 B–C), co wynika zarówno z kształtu igieł, jak i zastosowanego bardziej elastycznego materiału kapsułki. Obserwowany efekt może w jakimś stopniu ograniczać wysyp proszku, choć można także oczekiwać, że zostanie to zrekompensowane przez większą powierzchnię otworków (w porównaniu z powierzchnią przekłuć uzyskiwanych w Aerolizerze®). Uzyskane wyniki wskazują również, że użycie bardziej kruchych kapsułek w celu wyeliminowania zaobserwowanego w cyklóhalerach efektu częściowego oddzierania fragmentu powłoki kapsułki nie byłoby uzasadnione, gdyż wówczas wzrasta ryzyko maszynowego pęknięcia kapsułki (ryc. 5), uniemożliwiające poprawną aerolizację proszku.

W przeciwieństwie do stosunkowo szeroko dyskutowanych aerodynamicznych cech działania inhalatorów z grupy IWK<sup>(13–17,19)</sup>, efekty analizowane w niniejszej pracy nie były dotąd szczegółowo badane, zatem uzyskane wyniki dostarczają nowych informacji na temat funkcjonowania inhalatorów typu IWK oraz wpływu zastosowanych w nich rozwiązań konstrukcyjnych na sposób uzyskiwania aerozolu leczniczego, a pośrednio – na możliwość jego efektywnego dostarczenia do płuc. Z pewnością wymagane są dalsze prace badawcze prowadzące do określenia faktycznego wpływu charakteru perforacji na czas opróżniania kapsułki, a także na stopień deagregacji proszku w zależności od przepływu powietrza osiąganego przez różne grupy pacjentów.

Na zakończenie należy zwrócić uwagę, że analizowane w pracy zagadnienia techniczne stanowią tylko jeden z wielu elementów wpływających na skuteczność dostarczania leków aerozolowych do układu oddechowego przy zastosowaniu inhalatorów kapsułkowych typu IWK. Przy zbliżonym mechanizmie rozpraszania proszku realizowanym we wszystkich inhalatorach z tej grupy bardzo duże znaczenie ma także jakość formulacji proszku (tj. mieszanki lek–laktoza), która musi gwarantować jego dobrą aerolizację<sup>(20)</sup>. Ważną rolę odgrywają tutaj zarówno postać i wielkość cząstek sproszkowanej substancji czynnej, jak i dobór laktozy o odpowiedniej granulacji, a wreszcie – sam proces przygotowania mieszanki obu składników. Wszystkie wymienione czynniki sprawiają, że rozwój zarówno nowych, jak i generycznych proszkowych leków inhalacyjnych jest trudnym wyzwaniem, wymagającym umiejętnego połączenia optymalizacji właściwości inhalatora oraz cech formulacji leczniczej<sup>(21,22)</sup>.

## Konflikt interesów

Tomasz R. Sosnowski uczestniczył w grantach naukowych oraz wygłaszał wykłady we współpracy z następującymi podmiotami (alfabetycznie): Adamed, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Hasco-Lek, Lek-AM, Teva. Marcin Odziomek nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

## Piśmiennictwo

1. Emeryk A, Pirożyński M, Mazurek H (eds.): Polski przewodnik inhalacyjny. Via Medica, Gdańsk 2015.
2. Sosnowski TR: Aerozole wziewne i inhalatory. 2<sup>nd</sup> ed., WICHIP PW, Warszawa 2012.
3. Emeryk A: Cyclohaler – nowa twarz starego DPI. *Alergia* 2010; 3: 6–12.
4. [http://www.miat.it/en/monodose\\_inhaler.php](http://www.miat.it/en/monodose_inhaler.php).
5. Ball DJ, Hirst PH, Newman SP *et al.*: Deposition and pharmacokinetics of budesonide from the Miat Monodose inhaler, a simple dry powder device. *Int J Pharm* 2002; 245: 123–132.
6. Sosnowski TR, Odziomek M: Charakterystyka aerodynamiczna aerozolu fumaranu formeterolu wytwarzanego w inhalatorze kapsułkowym Fantasma. *Terapia* 2011; 19 (12 – 266): 86–90.
7. Sosnowski TR, Gradoń L: Badanie oporów aerodynamicznych inhalatorów proszkowych. *Inż Chem Procesowa* 2004; 25: 1619–1624.
8. Krüger P, Ehrlein B, Zier M *et al.*: Inspiratory flow resistance of marketed dry powder inhalers (DPI). *Eur Respir J* 2014; 44 (Suppl 58): 4635.
9. Geller DE, Weers J, Heuerding S: Development of an inhaled dry-powder formulation of tobramycin using PulmoSphere™ technology. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2011; 24: 175–182.
10. Chew NYK, Chan HK: *In vitro* aerosol performance and dose uniformity between Foradile® Aerolizer® and the Oxis® Turbuhaler®. *J Aerosol Med* 2001; 14: 495–501.
11. Weuthen T, Roeder S, Brand P *et al.*: *In vitro* testing of two formoterol dry powder inhalers at different flow rates. *J Aerosol Med* 2002; 15: 297–303.
12. Zdjęcie na podstawie materiału: [https://www.youtube.com/watch?v=lkwBYY\\_iBhU](https://www.youtube.com/watch?v=lkwBYY_iBhU).
13. Moskal A, Sosnowski TR: Computational fluid dynamics (CFD) and direct visualization studies of aerosol release from two cyclohaler-type dry powder inhalers. *J Drug Deliv Sci Technol* 2012; 22: 161–165.
14. Coates MS, Fletcher DF, Chan HK *et al.*: Effect of design on the performance of a dry powder inhaler using computational fluid dynamics. Part 1: Grid structure and mouthpiece length. *J Pharm Sci* 2004; 93: 2863–2876.
15. Coates MS, Chan HK, Fletcher DF *et al.*: Influence of air flow on the performance of a dry powder inhaler using computational and experimental analyses. *Pharm Res* 2005; 22: 1445–1453.
16. Jiang L, Tang Y, Zhang H *et al.*: Importance of powder residence time for the aerosol delivery performance of a commercial dry powder inhaler Aerolizer®. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2012; 25: 265–279.
17. Suwandecha T, Wongpoowarak W, Srichana T: Computer-aided design of dry powder inhalers using computational fluid dynamics to assess performance. *Pharm Dev Technol* 2016; 21: 54–60.
18. Coates MS, Fletcher DF, Chan HK *et al.*: The role of capsule on the performance of a dry powder inhaler using computational and experimental analyses. *Pharm Res* 2005; 22: 923–932.
19. Martinelli F, Balducci AG, Rossi A *et al.*: “Pierce and inhale” design in capsule based dry powder inhalers: effect of capsule piercing and motion on aerodynamic performance of drugs. *Int J Pharm* 2015; 487: 197–204.
20. Gradoń L, Sosnowski TR: Formation of particles for dry powder inhalers. *Adv Powder Technol* 2014; 25: 43–55.
21. Lee SL, Adams WP, Li BV *et al.*: *In vitro* considerations to support bioequivalence of locally acting drugs in dry powder inhalers for lung diseases. *AAPS J* 2009; 11: 414–423.
22. Pirozynski M, Sosnowski TR: Inhalation devices: from basic science to practical use, innovative vs generic products. *Expert Opin Drug Deliv* 2016; 13: 1559–1571.