

# Szárazporinhalációs készítmények bevitelére alkalmas eszközök és modern szerelékek aktualitásai II.

Benke Edit<sup>1</sup>, Hopp Béla<sup>2</sup>, Farkas Árpád<sup>3</sup>, Balásházy Imre<sup>3</sup>, Szabóné Révész Piroska<sup>1</sup>,  
Ambrus Rita<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Szegedi Tudományegyetem Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet, Szeged,  
Eötvös u. 6. – 6720

<sup>2</sup> Szegedi Tudományegyetem Természettudományi és Informatikai Kar, Fizikai Intézet,  
Optikai és Kvantumelektronikai Tanszék, Szeged, Dóm tér 9. – 6720

<sup>3</sup> MTA Energiatudományi Kutatóközpont, Környezetfizikai Laboratórium, Budapest,  
Konkoly-Thege Miklós út 29-33. – 1121

## 1. Bevezetés

A közelmúltban számos új felépítésű, működési elvű száraz porinhalátor (dry powder inhaler, DPI) jelent meg a piacon (*I. táblázat*), illetve több tanulmány beszámol a jövő készülékeiről is. A fejlesztéseknek megannyi oka van. A forgalomban rendelkezésre álló DPI készülékek száma már az elmúlt évtizedben is jelentősen megnőtt. Azonban a legtöbb esetben a klinikai eredmények vonatkozásában szerény különbségek mutatkoztak. Ez arra vezethető vissza, hogy a szerelékek szerkezeti és áramlástani szempontból javarészt a meglévő néhány felépítési irányvonal valamelyikének voltak megfeleltethetők. Továbbá az utóbbi időben a hordozómentes DPI rendszerek térhódítása, azok áramlástani tulajdonságai szintén hatást gyakoroltak a DPI eszközök fejlesztésére. Ezenfelül az inhalációs terápia során alkalmazott hatóanyagok szélesedő köre folytán az eszközfejlesztők új feladatokkal találták szembe magukat. Például antibiotikumok pulmonális szállítása esetén nagy dózisok számára alkalmas készülékek kialakítása vált szükségesszerűvé. Mindemellett az aktív – a beteg belégzésén kívül az inhalációs por diszpergálására segédmechanizmust használó – DPI eszközök és az okos inhalátorok megjelenése új lehetőségeket vetítenek előre a szerelékek korszerűsítésének vonatkozásában. Előző publikációnkban (I. rész) ismertettük a DPI inhalátorok történetét, továbbá bemutatásra került e szerelékek működése és rendszerezési lehetőségei. Jelen publikáció célja átfogó képet adni a legújabb inhalátorokról, legfőképp azok működési és felépítési újdonságainak bemutatására fókuszálva [1-3].

**I. táblázat:** A legújabb DPI eszközök ismertetése működési/ felépítési újdonságaik, bennük alkalmazható DPI formulációk és energiaforrási típusuk alapján, illetve alkalmazott hatóanyagok és terápiás aspektusok bemutatása ezen szerelvényeknél

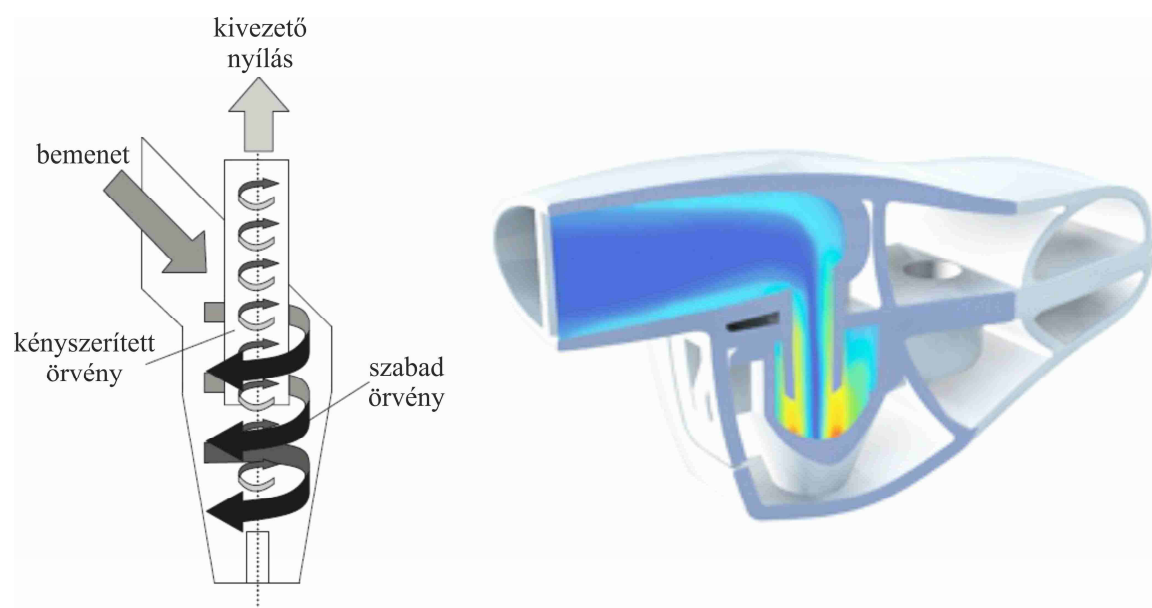
DPI készülék /neve, gyártója/	Működési/ felépítési újdonság	Formulálás típusa	Energiaforrás	Hatóanyagok, Terápiás aspektusok	
<b>Conix™</b> (3M Drug Delivery Systems)	fordított áramlású ciklon	hordozó alapú	passzív	vakcinák	
<b>Cricket™</b> (MannKind Corporation)	speciális levegő áramlási útvonal	hordozómentes	passzív	akut, rövid időtartamú kezelés	
<b>Dreamboat™</b> (MannKind Corporation)				inzulin, I., II. típusú diabétesz mellitusz	
<b>MicroDose DPI</b> (MicroDose)	piezo-elektromos vibrációs technika	hordozó alapú vagy hordozómentes	aktív	atropin, 20 egyéb vegyületen sikeresen tesztelve; 50 µg-3 mg hatóanyag, legfeljebb 10 mg-nyi készítmény	
<b>Staccato®</b> (Alexza Pharmaceuticals)	szublimáció	hordozómentes	passzív	loxapin, antipszichotikum (forgalomban)	fentanil, alprazolám, nikotin (vizsgálatok)
<b>3M Taper™ DPI</b> (3M Drug Delivery Systems)	mikrostruktúrált hordozószalag	hordozómentes	aktív	asztma, COPD; 100 µg-1 mg hatóanyag dózisok	
<b>Torus™</b> (Manta)	toroid alakú kamra	hordozó alapú vagy hordozómentes	passzív	nagy dózisokra tervezve, max.40 mg	
<b>Twincer™</b> (Groningeni Egyetem)	speciális levegőáramlási csatornák	hordozómentes	passzív	kolisztin (vizsgálatok), cisztás fibrózis; max. 60 mg	
<b>TwinCaps®</b> (Hovione)	két adagtartó rekesz, mozgatható házban	hordozó alapú vagy hordozómentes	passzív	lanamivir, influenza A és B vírusfertőzések; akut használat (fertőzések kezelésére, vakcinázásra, katonai és mentési kezelésekre); kis-közepes dózis	
<b>TwinMax™</b> (Hovione)				akut használat; nagy dózis	
<b>PowdAir®</b> (Hovione)				krónikus (főleg légúti) betegségek	
<b>ICOone™</b> (Iconovo)	új konstrukciójú, alacsony előállítási költségű egyszer használatos eszközök	n.a.	passzív	vakcinák; nagy dózisok	
<b>SOLO™</b> (Manta)			passzív	COPD, asztma, vakcinák, antibiotikumok, mentés; kis - nagy dózisok	

## 2. DPI szerelések újabb fejlesztéseinek bemutatása

Az **I. táblázat**ot áttekintve jól látható, hogy a fejlesztők a legújabb DPI eszközök esetén változatos működési és felépítési elvű struktúrákat hoztak létre, amelyek részletezésére a továbbiakban kerül sor. A kivitelezések során egyre nagyobb hangsúlyt fektetnek a terápiás célok figyelembe vételére is. A következőkben bemutatásra kerülnek a porinhalátor szerelések, ezáltal a pulmonális hatóanyagbetível jövőjében rejlő lehetőségek.

### *Conix™*

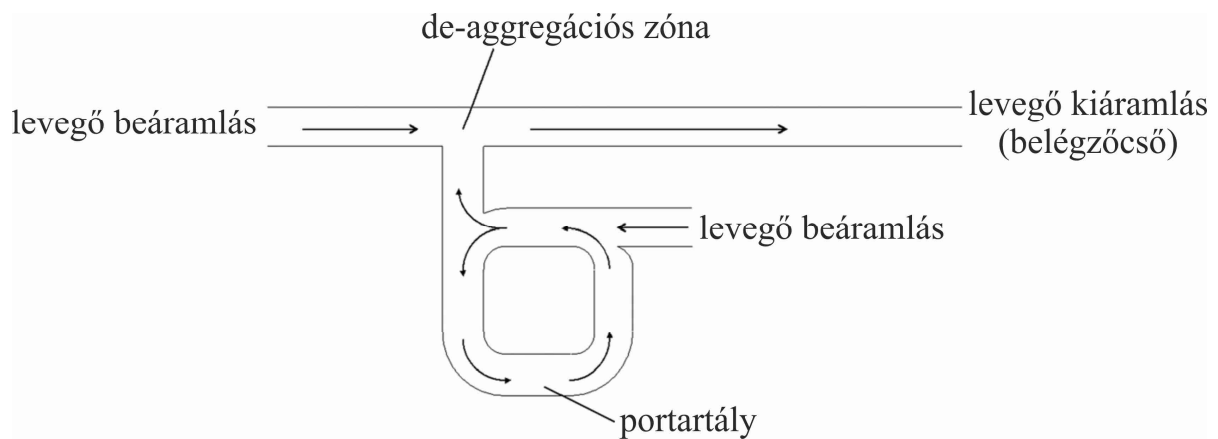
A Conix™ (3M Drug Delivery Systems) szerelék egy dózisú/egyszer használatos; egy dózisú/újra felhasználható, és többadagos DPI eszközként is elérhető. Működésének elve egyedülálló módon a „fordított áramlású ciklon” inhalációs technológia (**I. ábra**). Ez azt jelenti, hogy az inhalációs por a levegőáram segítségével először egy kúpos kamrába lép be, ahol légörvény jön létre. A legtöbb ciklonszeparátortól eltérően a kamra alja zárt, és a légörvény visszafordítja az áramlást, ami egy másik örvényt hoz létre. Ezt követően lép ki a por az eszközből. Ennek a technológiai kialakításnak az előnye, hogy a keletkezett légörvény nagy sebesség elérését teszi lehetővé, ami hatékony de-aggregációt eredményez. Továbbá a hordozó szemcsék az inhalátorban maradnak, így már a beteg torkában vagy felső légútjában sem jelentkeznek, mint „segédanyag terhelés”. A szakirodalom alapján a részletezett DPI eszközt jelenleg szárazpor vakcinák vonatkozásában alkalmazzák [4-6].



**1. ábra:** A fordított áramlású ciklon technológia sematikus rajzai [4, 7]

## *Cricket™, Dreamboat™*

A MannKind Corporation két DPI eszközt fejlesztett ki ugyanazon áramlási útvonallal (2. *ábra*) kivitelezve. A Cricket™ egyszer használatos, eldobható eszköz, akut használatra tervezve, amely alacsony előállítási költségű konstrukció. Az előre betöltött készülékből egyetlen gomb benyomása után a beteg belélegzi az inhalációs port. A Dreamboat™ újra használható (15 napos használatra szolgáló) készülék. Ez utóbbi szerelék Afrezza® gyógyszerkészítmény néven került forgalomba, amely használata során Technosphere® formulációjú inzulint tartalmazó patronból történik a beteg által generált gyógyszer beinhalálás. Ezek magas ellenállású, passzív – inhaláció során energiaforrásként a beteg belégzési légáramlatát használó – DPI készülékek. Kimutatták, hogy alkalmazásuk során alacsony a por lerakódás a torokban és elősegítik az inhalációs por mélyebb tüdőbeli deponálódását [1, 8-10].

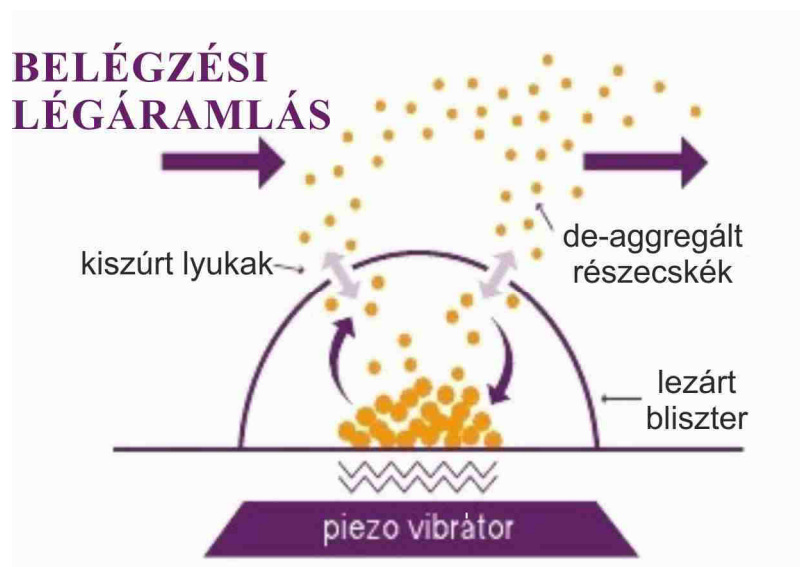


**2. ábra:** A Cricket™ és Dreamboat™ eszközök működési sémája [4, 11]

## *MicroDose DPI*

A MicroDose DPI (MicroDose) inhalátor egy elektronikus (aktív) inhalációs szerelék. Működése során speciális, úgynevezett piezo-elektromos vibrációs technikát használnak (3. *ábra*), amely alkalmas az inhalációs porok aeroszolizálására és megfelelő de-aggregálására. A készülék igénybevétele előtt a bliszter csomagolás apró tűkkel történő átszúrása szükséges, amelyeket az eszköz beépítve tartalmaz. Majd inhaláció során egy beépített áramlásérzékelő érzékeli, hogy a beteg eléri a belégzési légáramlási küszöbszintet. Ezt követően a piezo vibrátor automatikusan aktiválódik, amely az elektromos energiát mechanikus mozgássá/rezgési energiává alakítja, amely a blisztercsomagoláson keresztül az inhalációs porhoz közvetítődik. A por diszpergálódik, majd a bliszter csomagoláson képzett lyukakon távozik. A

készülék tesztelése során 90% fölötti a szerelékből kilépő hatóanyag mennyiség (emittált dózis) és magas tüdődepozíciós értékeket tapasztaltak (50-95% FPF, finomrészecske-frakció – az inhalátort elhagyó hatóanyag tömegének 5  $\mu\text{m}$ -nél kisebb átmérővel rendelkező százaléka – ). A MicroDose DPI (MicroDose) inhalátor alkalmazását tekintve az eddigi eredmények alapján nagy rugalmasságot mutat. Sikeresen tesztelték több mint 20 különböző vegyület esetén. Formulálást tekintve hordozómentes és hordozó szemcséket tartalmazó készítmények esetén is megfelelően alkalmazható. Dózistartományt figyelembe véve 50  $\mu\text{g}$ -3 mg tiszta hatóanyagra, illetve legfeljebb 10 mg-nyi készítményre –, amely hordozót is tartalmaz – optimalizálták. Jelenleg atropin szállítására alkalmazzák [8, 12, 13].

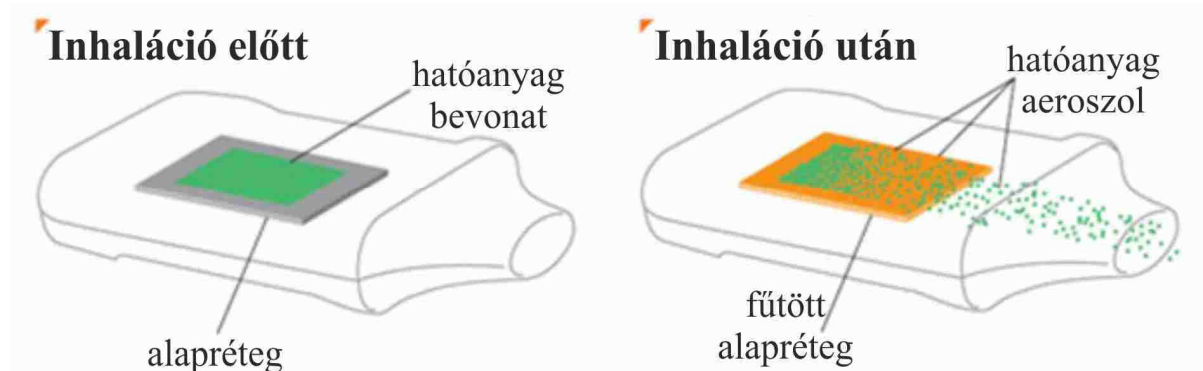


3. ábra: A piezo-elektromos vibrációs technika működése [13]

### *Staccato*<sup>®</sup>

A Staccato<sup>®</sup> elnevezésű készülék Adasuve<sup>™</sup> (Alexza Pharmaceuticals) néven 2013 óta Magyarországon is elérhető [14]. Jelenleg egyadagos, eldobható formában loxapin hatóanyagot tartalmazva, mint antipszichotikum van forgalomban a skizofrénia okozta agitáció akut kezelésére vagy bipoláris I. rendellenesség kezelésére felnőttek esetén. A Staccato<sup>®</sup> készülék nem feltétlenül felel meg szokásos módon tekintett DPI-ként. Viszont mégis olyan eszköz, amely a hatóanyagot por formában tartalmazza –, mint a többi DPI – és belégzésre van szükség a por diszperziójának aktiválásához, valamint tüdőbe szállításához. Az eszköz működése szublimáción alapul, amely a hatóanyag filmjének gyors felmelegítésével érhető el (4. ábra). A fűtési folyamat nagyon gyors, kevesebb, mint fél másodperc, azért, hogy megakadályozza a hatóanyag bomlását. A folyamatot a beteg légzése váltja ki. A szublimáció során a hatóanyag gyorsan lehűl, amely 1-3  $\mu\text{m}$  méretű aeroszol

részecskékké kondenzálódik, így jutva a beteg tüdejébe. A működés független a páciens légzési mintázatától. Tanulmányozzák más hatóanyagok (például fentanil, alprazolám, nikotin, stb.) ilyen típusú formulálását, illetve többadagos Staccato® készülék kialakítása is fejlesztés alatt áll [1, 8, 15].



**4. ábra:** A Staccato® eszköz felépítése és működése [16]

### **3M Taper™ DPI**

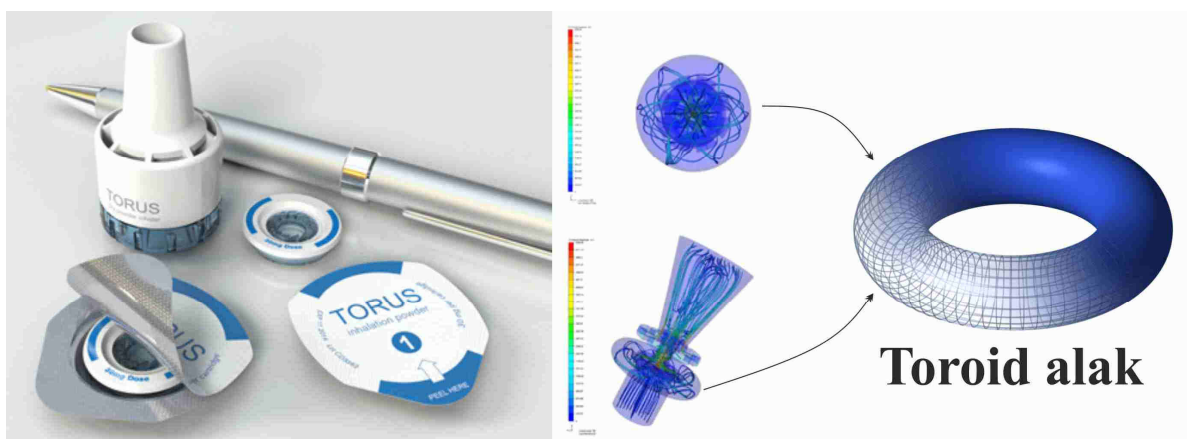
A 3M Taper™ DPI (3M Drug Delivery Systems) a több adagolási egységes inhalátorok közé tartozik. Működési elvét tekintve – mikro-replikációs és extrudálási technológiát alkalmazva – a hatóanyagot mikrostrukturált hordozószalag tartalmazza (5. ábra). Így létrehozva egy „gödrös” szalagot, amelyen egy vagy több hatóanyag van bevonva. Energiaforrás alapján az aktív inhalátorok osztályát képviseli. Ez a készülék lehetővé teszi akár 120 előre kimért dózis egyidejű tárolását is. Kialakításának, működési elvének köszönhetően kiküszöböli a laktóz, mint hordozó alkalmazását formulálás során, viszont a hatóanyag kohéziós természete alapvető befolyással bír a gyógyszerkészítmény működésére. Az egyes dózisokkal szállított hatóanyag mennyiségét a szalagon lévő gödröcskék száma, azok egyenkénti térfogata és a gödröcskébe csomagolt hatóanyag sűrűsége határozza meg, ezáltal az egyedi dózisok alkalmazása a 100 µg és 1 mg közötti tartományban lehetséges. A 3M Taper™ DPI jelenleg még nincs a gyógyszerpiacon, viszont alkalmazását későbbiekben asztmás betegek és krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedők részére szánják [8, 17].



**5. ábra:** A mikrostrukturált hordozószalag technika sematikus ábrája (bal) és a 3M Taper™ DPI eszköz képe (jobb) [18]

### *Torus™*

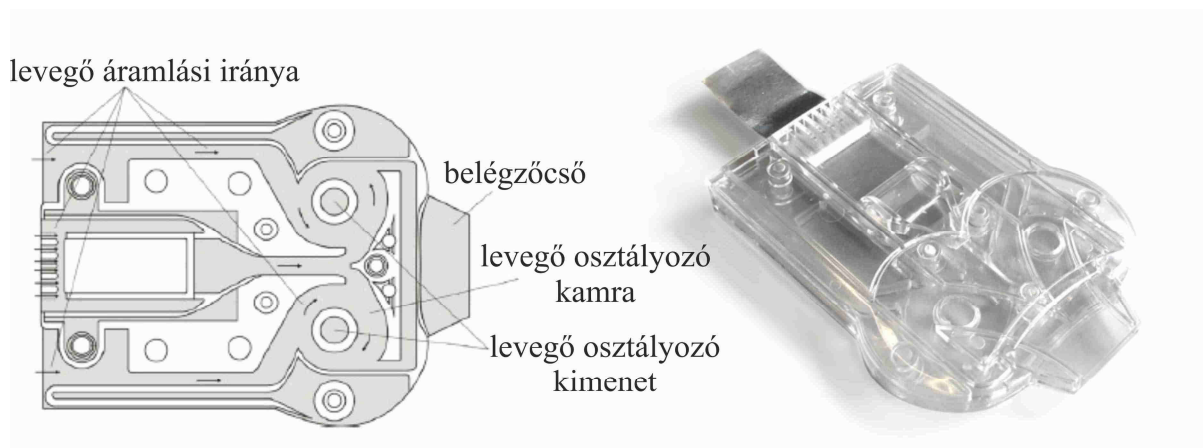
A Torus™ (Manta) DPI szerelék egy új fejlesztés, amelyről még csak kevés információ áll rendelkezésre. A készülék innovációja, hogy a gyógyszerkészítményt toroid alakú fröccsöntött műanyag kamrában tárolják, amelyből az inhalációs por egyedülálló áramlási útvonalat követve távozik (**6. ábra**). A technológiát már szabadalmaztatták. A fejlesztő cég a készüléket nagy dózisokra tervezte, akár 40 mg inhalációs por alkalmazása is lehetővé válik. Hordozó alapú és hordozómentes DPI rendszerek esetén is megfelelően használható. A készülék gyártása alacsony előállítási költséggel jár [19].



**6. ábra:** A Torus™ DPI eszköz és áramlási sematikus ábrázolása [19]

## ***Twincer™***

A holland Groningeni Egyetem által kifejlesztett Twincer™ egy eldobható DPI inhalátor. Olyan hatóanyagok tüdőbe juttatása válik lehetővé alkalmazásával, amelyek nagy dózissal rendelkeznek. Elérhető akár 60 mg inhalációs por szállítása is. Így például a szerelék alkalmazása antibiotikumok pulmonális terápiáját könnyítheti meg. Három, lemezszerű részből áll, amelyek különböző kiálló részeket és mélyedéseket tartalmaznak, ezek alkotják a levegőáramlási csatornákat (7. ábra). A hatóanyagot bliszter tartalmazza, hosszú fedőfóliával. A készülék használata esetén az inhalációs por közvetlenül a porcsatornába kerül. Jelenleg klinikai vizsgálatok folynak ezen szerelékkel cisztás fibrózisban szenvedő betegek kolisztinnel való kezelésére [4, 8].



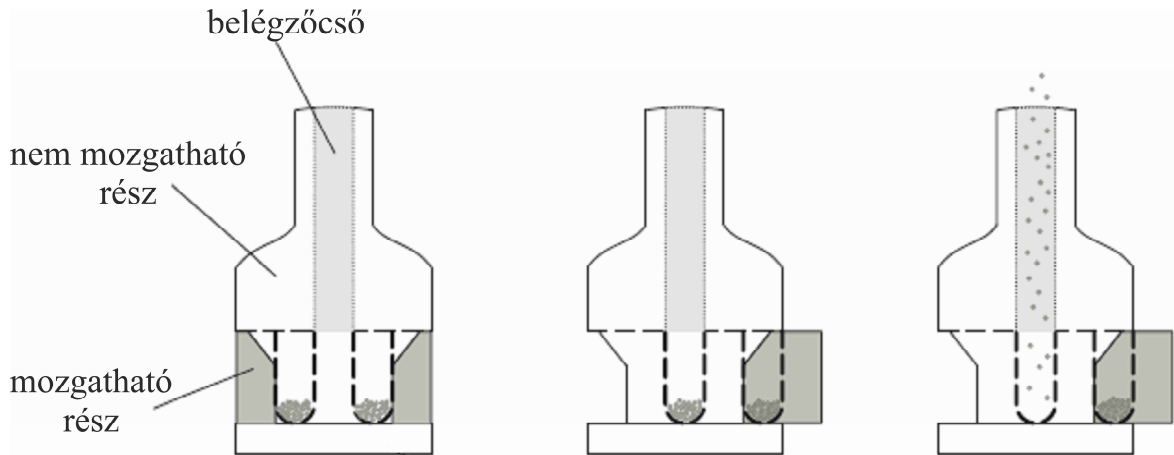
**7. ábra:** A Twincer DPI eszköz sematikus felépítése (bal) [4] és az eredeti készülék (jobb) [20]

## ***TwinCaps®*, *TwinMax™*, *PowdAir®***

A TwinCaps® (Hovione) készülék dózisok száma szerint a több adagolási egységes inhalátorok közé tartozik, viszont egyszer használatos, eldobható inhalátor, amelyet kifejezetten akut és rövid távú használatra terveztek. Úgy, mint fertőzések kezelésére, vakcinázásra, katonai és mentési kezelésekre. Japánban Inavir® néven került forgalomba, lanamivir hatóanyaggal, mint influenza A és B vírusfertőzések kezelésére és megelőzésére. Két adagtartó rekeszsel rendelkezik, amelyek mozgatható házban találhatóak (8. ábra). A készülék alkalmazása során ezt a mozgatható házat kell elmozdítani először az egyik irányba, majd inhalációt követően az ellenkező irányba csúsztatva a másik rekesz száraz por töltete is belégzésre kerülhet. A TwinCaps® (Hovione) alacsony és közepes dózisokhoz lett kifejlesztve. Előnyei közé tartozik a készülék alacsony előállítási költsége. A Hovione létrehozta a TwinMax™ eszközt is, amely felépítése és működése megegyezik a TwinCaps®-



éval, szintén egyszer használatos, eldobható szerelék akut használatra tervezve, viszont nagy dózisok alkalmazását teszi lehetővé. Ez a szerelék nincs még forgalomban, folyamatos tesztelés alatt áll. A Hovione szintén hasonló működési elvű eszköze a PowdAir<sup>®</sup>, amely már kapszula alapú, újra használható, krónikus betegek számára – főleg légúti betegségben szenvedők részére – tervezték. Ez klinikai kipróbálás alatt áll [4, 15, 21].



**8. ábra:** Sematikus ábra a lezárt (bal), üzembe helyezett (középső) és működtetett (jobb) TwinCaps<sup>®</sup> DPI eszközről [4]

### *ICOone<sup>™</sup>, SOLO<sup>™</sup>*

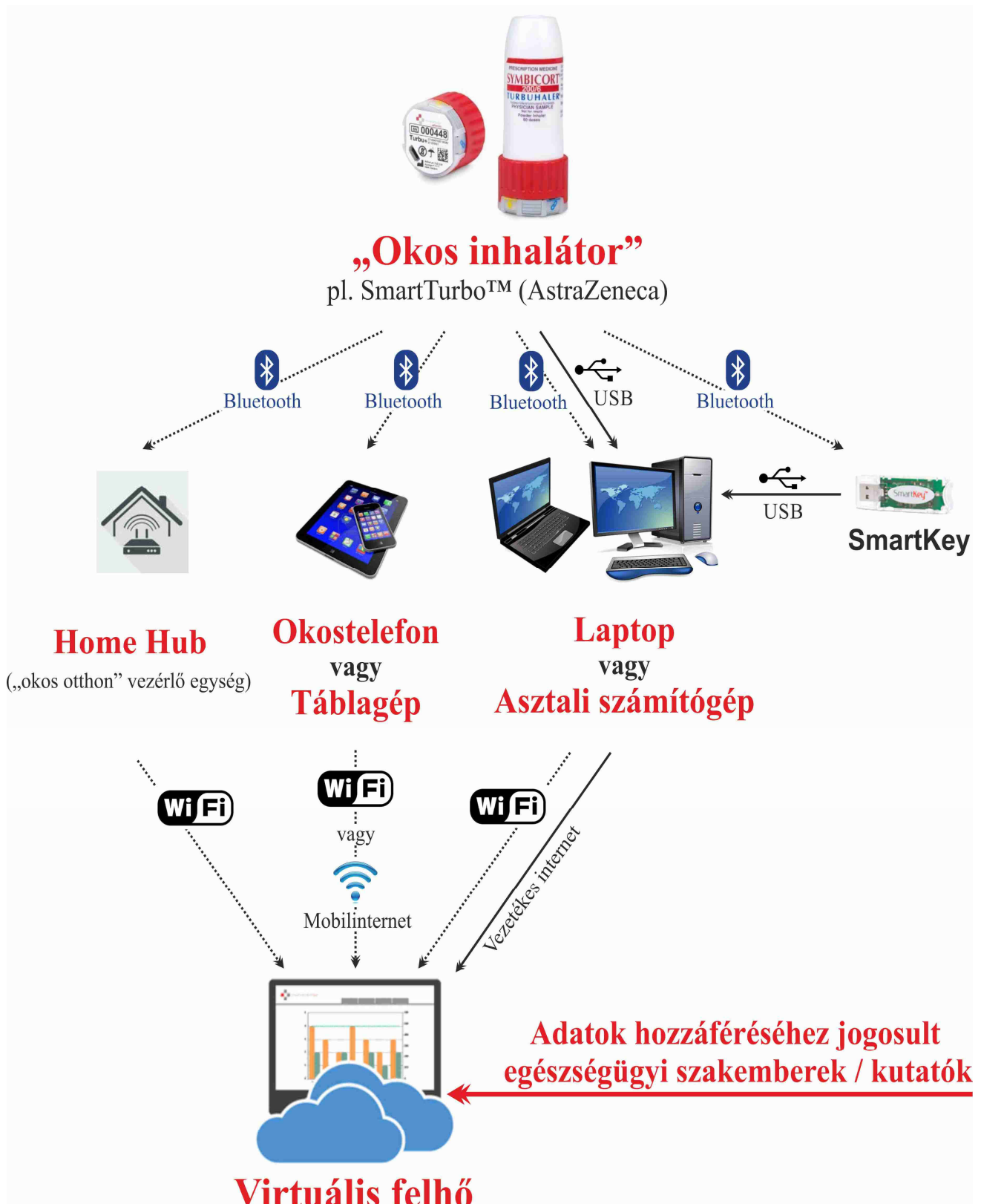
Az utóbbi időben az eldobható, egyszer használatos DPI készülékek vonatkozásában is új konstrukciókat hoztak létre az eszközfejlesztők. Az ICOone<sup>™</sup> (Iconovo) és SOLO<sup>™</sup> (Manta) eszközök (**9. ábra**) alacsony előállítási költségűek, nagy teljesítményű diszperziót biztosítanak, magas dózisú hatóanyagok esetén is alkalmazhatóak, amelyek egyszerűen kezelhetők. Az előbbit főként szárazpor vakcinák vonatkozásában, amíg az utóbbit COPD és asztmagyógyszerek, vakcinák, antibiotikumok esetén és mentések alkalmával tervezik használni [22, 23].



**9. ábra:** ICOone<sup>™</sup> (bal) [22] és SOLO<sup>™</sup> (jobb) [23] DPI eszközök

### 3. „Okos inhalátorok”

A rohamosan fejlődő digitális technika lehetőségeit kihasználva az „e-health”, avagy e-egészségügy térhódítása figyelhető meg. A legújabb fejlesztések közé tartoznak az úgynevezett okos inhalátorok, amelyek a már forgalomban jól ismert szerelékek elektromos megfigyelő egységgel felszerelt változatai. A legtöbb fentebb említett megoldásról a túlnyomásos, adagolható inhalátorok (pMDI) vonatkozásában számol be a nemzetközi szakirodalom, azonban már a DPI-ok esetében is létrehoztak több okos inhalátort. Ilyen fejlesztések például a Turbuhaler<sup>®</sup> (AstraZeneca) esetében a SmartTurbo<sup>™</sup> vagy a Diskus<sup>®</sup> (GSK) vonatkozásában a SmartDisk<sup>®</sup>. Alkalmazásuk során képesek detektálni a belégzés dátumát és időpontját, azonban egyes típusok érzékelik a dózis mozgását, a készülék pontosságát, illetve valós idejű áramlási mérést is lehetővé tesznek inhaláció során. Az adatok végső soron egy biztonságos felhő alkalmazásba kerülnek, ahol azok tárolása, elemzése történik. Továbbá ezen a felületen jutnak információhoz az adatok hozzáférésehez jogosult egészségügyi szakemberek és kutatók. Az adatok átvitele a virtuális felhőbe többféle útvonalon lehetséges, amelyet a **10. ábra** szemléltet. Az okos inhalátorok alkalmazása több szempontból előnyös. A klinikai kutatók számára lehetőség nyílik például asztma esetében a pszichológiai, életmódbeli és környezeti paraméterek monitorozására –, amelyek a betegek állapotára jelentős befolyással bírnak –, ezáltal az asztma mögötti mechanizmusok feltárására új opciót kínálnak e készülékek. Ezenfelül hozzájárulnak a betegadherencia javításához és annak objektív detektálásához. A részletezett eszközök még viszonylag drágák és Magyarországon nem érhetőek el, viszont a technológia fejlődésével az előállítási költségek folyamatosan mérséklődnek, illetve a digitális távfelügyelet alkalmazása az egészségügyben várhatóan gyorsan elterjed és megalapozódik [24-28].



10. ábra: Adatátviteli útvonalak szemléltetése az „okos inhalátortól” a virtuális felhőig

## 4. Összefoglalás, Jövőkép

Az e-egészségügy, „okos inhalátorok” térhódításával optimalizálható a szerelvények használata és elérhetővé válik az inhalációs terápiák személyre szabása. Azonban az újabb eszközöknek a többsége továbbra is a felnőtt lakosság kezelésére irányul és kevés figyelmet fordítanak a speciális betegpopulációkra, így a gyermekgyógyászatra és a geriátriai kezelésekre. Kívánatos lenne, hogy a gyógyszergyártók mind a három különálló betegcsoportra specifikus inhalátort alakítsanak ki, tekintettel korukra és egészségi állapotukra az "egyéni inhalátor" fogalmának elérése érdekében. Figyelembe kell azt is venni, hogy a különböző terápiás molekulákra specifikus eszközöket alakítsanak ki. Például számos tanulmány foglalkozik vakcinák, citokinek, antitestek és hormonok pulmonális szállítás útján történő alkalmazásával. Ezért a jövő készülékeit úgy kell megvalósítani, hogy maximális stabilitást biztosítsanak ezeknek a rendkívül érzékeny molekuláknak. Így a jövőbeli inhalátorok kialakítása kifinomultabb eszköztervezést igényel a számos fent megfogalmazott igény kielégítéséhez. Mindemellett az antibiotikumok vonatkozásában a nagy dózisú hatóanyagok számára megfelelő DPI inhalátorok kialakítására is szükségesszerűvé válik. Azonban ezen eszközöknek még mindig elég egyszerűeknek kell lenniük ahhoz, hogy a betegek megfelelően használhassák őket. Továbbá alacsony előállítási költséggel kell rendelkezniük, hogy a lakosság széles köre számára elérhetőek legyenek [1, 27, 29].

Kutatómunkánk során mind hordozó alapú [30], mind hordozómentes [31] készítmények fejlesztését végezzük. Ezzel összefüggésben sok befolyásoló tényező vizsgálatára kerül sor, amelyek hatást gyakorolnak az optimális hatóanyag szállítás elérésére. Célunk minden olyan befolyásoló faktor részletes feltérképezése, amelyek ismeretében a DPI készítmények fejlesztését sikerrel végezhetjük.

*Az Emberi Erőforrások Minisztériuma UNKP-17-3-II-SZTE-5 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült. A munka egy részét a GINOP-2.3.2-15-2016-00036 azonosítószámú „Multimodális Optikai Nanoszkópia” című pályázat segítette.*

## **The actuality of devices for the delivery of dry powder inhalation, formulations and modern assemblies II**

Edit Benke<sup>1</sup>, Béla Hopp<sup>2</sup>, Árpád Farkas<sup>3</sup>, Imre Balásházy<sup>3</sup>, Piroska Szabó-Révész<sup>1</sup>, Rita Ambrus<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Pharmaceutical Technology and Regulatory Affairs, University of Szeged, Szeged

<sup>2</sup> Department of Optics and Quantum Electronics, University of Szeged, Szeged

<sup>3</sup> Centre for Energy Research, Hungarian Academy of Sciences, Budapest

Recently, a number of dry powder inhaler (DPI) devices have appeared on the market with a new structure. These novel developments are for example reverse cyclone technology, high frequency piezoelectric vibrator, micro-structured carrier tape, the use of sublimation, etc. Especially the spread of the carrier-free DPI systems and the high dose of antibiotics are the reasons of these updates. However, these devices should still be simple enough for the patients to use them properly. Furthermore, they must have a low production cost to reach a wide range of people. Moreover, using the possibilities of rapidly developing digital technology, the e-health is gaining ground. The latest developments include so-called smartinhalers. With their application, it is possible for clinical researchers, for example, to monitor the psychological, lifestyle and environmental parameters of asthma, thus providing a new option for detecting mechanisms behind asthma. In addition, they contribute to improving patient adherence and its objective detection.

## Irodalomjegyzék

1. *Ibrahim, M. et al.*: Med Devices (Auckl) 8, 131-139 (2015). – 2. Newman, S. P.: Expert Opin Biol Ther. 4(1), 23-33 (2004). – 3. *Lavorini, F. et al.*: Multidiscip Respir Med 12(1), 11 (2017). – 4. *Berkenfeld, K. et al.*: AAPS PharmSciTech 16(3), 479–490 (2015). – 5. *Zhou, Q. (T.) et al.*: Adv Drug Deliv Rev. 75, 3-17 (2014). – 6. *Pilcer, G.*: New Highly Effective Dry Powder Tobramycin Formulations for Inhalation in the Treatment of Cystic Fibrosis. (2008). – 7. <https://www.cambridgeconsultants.com/projects/3m-conix-dry-powder-inhaler> Letöltés dátuma: 2017.12.08. – 8. *Healy, A. M. et al.*: Adv Drug Deliv Rev 75, 32–52 (2014). – 9. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&applno=022472> Letöltés dátuma: 2017.12.08. – 10. <http://www.mannkindcorp.com/Collateral/Documents/English-US/102LR-DeviceTechTeaser-01.19.11.pdf> Letöltés dátuma: 2017.12.08. – 11. <https://www.slideshare.net/bhargav27/dreamboat-inhaler-cricket-inhaler-bluhale-jacket-aerosols> Letöltés dátuma: 2017.12.08. – 12. <http://drug-dev.com/Main/Back-Issues/A-PiezoElectronic-Inhaler-for-Local-Systemic-Appli-113.aspx> Letöltés dátuma: 2017.12.08. – 13. *Chaudhary, P. C. et al.*: J Cell Sci Ther. 8(1), 1–10 (2017). – 14. <https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/> Letöltés dátuma: 2017.12.08. – 15. *Milenkovic, J. et al.*: J Pharm Sci. 106(3), 850–858 (2017). – 16. <http://www.britanniabiotechph.com/en/staccato/staccato-platform.html> Letöltés dátuma: 2017.12.08. – 17. *de Boer, A. H. et al.*: Expert Opin Drug Deliv 14(4), 499-512 (2017). – 18. <https://www.radiusinnovation.com/work/3m-taper-inhaler/> Letöltés dátuma: 2017.12.08. – 19. <http://mantadevices.com/dry-powder-inhaler-development/large-dose-dpi/> Letöltés dátuma: 2017.12.08. – 20. <http://www.indes.eu/en/product/twincer/> Letöltés dátuma: 2017.12.08. – 21. <http://www.hovionetechnology.com/en/portfolio/product-family/> Letöltés dátuma: 2017.12.08. – 22. <http://iconovo.se/platform/icoone/> Letöltés dátuma: 2017.12.08. – 23. <http://mantadevices.com/dry-powder-inhaler-development/disposable-dpi/> Letöltés dátuma: 2017.12.08. – 24. *Hai, A. et al.*: J Allergy Clin Immunol Pract. 1(5), 446–454 (2013). – 25. *Kikidis, D. et al.*: J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 29(3), 219–232 (2016). – 26. *Chan, A. H. Y et al.*: J Allergy Clin Immunol Pract. 3(3), 335–349 (2015). – 27. *Bonini, M. et al.*: Curr Opin Pulm Med. 24(1), 63-69 (2018). – 28. *J. Pilcher et al.*: BMJ Open Respir Res. 2(1), 1–6 (2015). – 29. *Farkas, D. R. et al.*: Ann Biomed Eng. 43(11), 2804-2815 (2015). – 30. *Benke, E. és mtsai.*: Acta Pharm Hung 87(2), 49-58 (2017). – 31. *Chvatal, A. et al.*: Int J Pharm 520(1-2), 70-78 (2017).