



Stosowanie inhalatorów proszkowych jest proste, łatwe i przyjemne

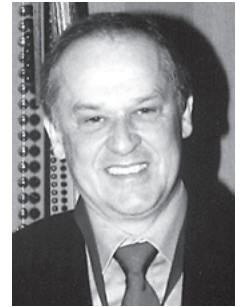
Świat rzeczywisty kontra teoria

The use of dry powder inhalers is easy. Real world vs the theory

SUMMARY

Since the early sixties of the XX century more attention has been focused on the use of new inhalers in treating obstructive pulmonary diseases (asthma, COPD). The second half of the 1980-s brings development of new dry powder inhalers. The dry powder inhalers utilize the patient's own inspiratory flow to aerosolise and inhale a special formulation of inhalable drug particles. The patient's generated inspiratory flow not only aerosolises the powder, but also deaggregates it, removing drug particles from carrier particles, and finally suspends the small airborne drug particles in the flowing air allowing penetration and deposition in the airways. The DPI initially was used only in the treatment of asthma / COPD. Lately these devices have been used in treatment of respiratory infections in patients with cystic fibrosis (Podhaler for inhalation of tobramycin). In the treatment of diabetes insulin is deposited in the airways utilizing the DPI. Particles of a diameter $< 5 \mu\text{m}$ demonstrate the biggest probability to deposit in the peripheral airways. Meaning that such particles are directed to the places where the disease process is most active in obstructive pulmonary diseases. Unfortunately, this fine fraction particle is not easy to deposit in the peripheral airways. Currently used DPI's (so called passive devices) use the patient's inspiratory flow do deaggregate the powder, suspend it in the air flowing through the device, emit it in a cloud of small particles removed from the carrier lactose crystals, penetrate the airways and finally deposit the inhaled particles in the peripheral airways. The deaggregation of the inhalable powder is one of the critical moments of inhalation therapy. The patient's flow through the device has to be fast and forceful in order to remove small particles of the active substance, dislodging it from carrier crystals and long enough to deposit this aerosol could in the periphery. The DPIs differ between themselves, the most important being from the patients' point of view easiness of everyday use. One of the easiest to use, requiring only three steps from loading to inhaling the drug is the Easyhaler®. One of the most important features of this inhaler is reproducibility of the inhaled dose through the lifecycle of the inhaler. The reproducibility guarantees deposition of a comparable dose each time the patient inhales of steroids, and bronchodilating agents as well. It has been demonstrated in a quite a few trials that Easyhaler® is theoretically and practically the ideal inhaler in everyday life utilization.

Od wczesnych lat 60-tych XX wieku notuje się zwiększone zainteresowanie nowymi inhalatorami w leczeniu chorób obturacyjnych płuc (astma, POChP). Od połowy lat 80-tych XX wieku obserwuje się dynamicznie rosnące zainteresowanie inhalatorami suchego proszku. Inhalatory suchego proszku wykorzystują wdech chorego do aerolizacji proszku o specjalnej formulacji. Chory zatem swoim wdechem nie tylko porywa lek w postaci proszku, ale również oddziela cząstki leku od nośnika i zawiesza drobne cząstki leku w powietrzu i dostarcza do miejsca depozycji. DPI początkowo wykorzystywane były wyłącznie w leczeniu astmy i POChP. Ostatnio znajdują zastosowanie w leczeniu zakażeń. Do eliminacji zakażeń *Pseudomonas aeruginosa* u chorych na mukowiscydozę wykorzystywany jest inhalator Podhaler do inhalacji tobramycyny. W leczeniu cukrzycy opracowano nowy sposób podawania insuliny w postaci proszku do inhalacji. Cząstki o wielkości $< 5 \mu\text{m}$ mają największą szansę zdeponowania w obwodowych drogach oddechowych. Oznacza to, że takie cząstki będą deponowały tam, gdzie toczy się proces chorobowy (astma, POChP, zespoły obturacyjne). Ta frakcja drobnocząstkowa (FPF – fine particle fraction) nie jest łatwa do przenoszenia w głąb dróg oddechowych. Obecnie stosowane DPI opierają się na wykorzystaniu wygenerowanego przez chorego wdechu dla deagregacji proszku, jego porwania, wyemitowania i zdeponowania sproszkowanego leku do dróg oddechowych. Dlatego nazywamy je inhalatorami pasywnymi. Deagregacja leku w proszku do inhalacji jest jednym z ważniejszych etapów zainhalowania leku. Oznacza to że cząstki leku muszą być na tyle małe by chory był w stanie je „rozerwać” od nośnika (dużych kryształów laktozy) ale od również od innych cząstek leku. DPI różnią się między sobą, liczba kroków do wykonania prawidłowej inhalacji, sposobem przygotowania tej inhalacji. Jednym z łatwiejszych do stosowania przez chorych jest Easyhaler®. Cechą, która jest niezwykle istotną w przypadku grupy DPI, to powtarzalność odmierzonej i dostarczonej dawki. W ostatnich latach coraz częściej podkreśla się ocenę stopnia satysfakcji chorego z stosowanej terapii inhalacyjnej. Wiadomo, że im chory mniej zadowolony z terapii tym gorsza jest kontrola procesu chorobowego. Najistotniejszą cechą jest powtarzalność, porównywalność dawek deponujących w drogach oddechowych. Dotyczy to zarówno steroidów, jak i leków rozszerzających oskrzela. Udowodniono w kilku badaniach, że inhalator Easyhaler® dostarcza stałą, powtarzalną dawkę leku inhalatora jak również w warunkach symulacyjnych jak i realnych stosowania inhalatora.



Prof. dr hab. n. med.
Michał Pirożyński

Kierownik Centrum
Alergologii, Pneumonologii,
Medycyny Ratunkowej –
Ośrodka Symulacji CMKP
Warszawa

Słowa kluczowe:

DPI, Easyhaler®,
maksymalny przepływ
wdechowy, inhalacja

Key words:

DPI, Easyhaler®,
maximal inspiratory
flow, inhalation

Pirożyński M.: Stosowanie inhalatorów proszkowych jest proste, łatwe i przyjemne. Świat rzeczywisty kontra teoria. *Alergia*, 2019, 3; 29-33

Od wczesnych lat 60-tych XX wieku notuje się zwiększone zainteresowanie nowymi inhalatorami w leczeniu chorób obturacyjnych płuc (astma, POChP). Pierwsze współczesne inhalatory suchego proszku (ang. dry powder inhaler - DPI) to inhalatorki jednodawkowe, kapsułkowe. Prawdziwy rozwój tych inhalatorów aerozoli wiąże się z koniecznością wprowadzenia postanowień konwencji Montrealskiej dotyczących ograniczeń stosowania freonów w produkcji wyrobów medycznych (1, 2).

- Inhalatory suchego proszku dzięki eliminacji płynnych nośników (jak np freony czy hydrofluoroalkany) w dozownikach ciśnieniowych czy nebulizatorach precyzyjnie odmierzają pojedyncze wdychane dawki. Tym samym są dokładniejsze w dostarczonych odmierzonych dawkach do dróg oddechowych.
- Inhalatory suchego proszku wykorzystują wdech chorego do aerozolizacji proszku o specjalnej formulacji. Chory zatem swoim wdechem nie tylko porywa lek w postaci proszku, ale również oddziela cząstki leku od nośnika i zawieszając drobne cząstki leku w powietrzu dostarczając ją do miejsca depozycji. Z jednej strony jest to ich ogromną zaletą, ale również i poważną wadą (3).

Różne zastosowanie inhalatorów DPI

DPI początkowo wykorzystywane były wyłącznie w leczeniu astmy i POChP. Ostatnio znajdują zastosowanie w leczeniu zakażeń. Do eliminacji zakażeń *Pseudomonas aeruginosa* u chorych na mukowiscydozę wykorzystywany jest inhalator Podhaler do inhalacji tobramycyny. W leczeniu cukrzycy opracowano nowy sposób podawania insuliny w postaci proszku do inhalacji. Insulina w postaci proszku wdychanego była sprzedawana przez firmę Pfizer jako Exubera®. Niestety wkrótce po dopuszczeniu do obrotu została przez firmę Pfizer wycofana z obrotu. Od kilku lat na rynku jest dostępna inna wdychana insulina Afrezza® - MannKind.

Jakie cechy musi spełniać DPI w leczeniu chorych

Parametry jakościowe takiego inhalatora są istotne, one bowiem determinują sukces w dostarczeniu odpowiedniej dawki leku w miejsce toczącego się procesu chorobowego

Skądinąd wiadomo, że cząstki o wielkości $< 5 \mu\text{m}$ mają największą szansę zdeponowania w obwodowych drogach oddechowych. Oznacza to, że takie cząstki będą deponowały tam, gdzie toczy się proces chorobowy (astma, POChP, zespoły obturacyjne). Ta frakcja drobnocząstkowa (FPF – fine particle fraction) nie jest łatwa do przenoszenia w głąb dróg oddechowych. Spowodowane to jest m.in. ich niewielkimi rozmiarami, ich powierzchnia nie jest gładka, co pogarsza właściwości przepływowe, jak również cząstki te posiadają ładunek statyczny dodatkowo pogarszający zdolności penetracyjne cząstek. Dla poprawienia tych właściwości proszek leczniczy stosowany w inhalatorach suchego proszku jest modyfikowany, m.in. zmikronizowany, małe cząstki nanoszone są na większe cząstki nośników – laktozy, co znacznie ogranicza agregację małych cząstek substancji czynnej i poprawia zdolność penetracji obwodowych dróg oddechowych. Wykorzystanie laktozy jako nośnika znacznie ułatwia ujednoczenie dawki dostarczanej do obwodowych dróg oddechowych. Niektóre inhalatory proszkowe zawierają czysty lek sformułowany w postaci drobnych kulistych cząstek o doskonałych właściwościach przepływowych. Jest to jednak możliwe wyłącznie w przypadku podawania dużych dawek leku.

Inhalatorami pasywnie

Jak wspomniałem obecnie stosowane DPI opierają się na wykorzystaniu wygenerowanego przez chorego wdechu dla deagregacji proszku, jego porwania, wyemitowania i zdeponowania sproszkowanego leku do dróg oddechowych. Dlatego nazywamy je inhalatorami pasywnymi. Deagregacja leku w proszku do inhalacji jest jednym z ważniejszych etapów zainhalowania leku. Oznacza to, że cząstki leku muszą być na tyle małe by chory był w stanie je „oderwać” od nośnika (dużych kryształów laktozy), ale od również od innych cząstek leku (Rycina 1). Oznacza to, że chory musi być zdolny do wytworzenia na tyle silnego wdechu by jego energia rozwarła proszek do inhalacji na cząstki respirabilne i te które pozostaną w jamie ustnej (cząstki nośnika). Zatem wdech generowany przez chorego wytwarza przepływ turbulentny, który przyczynia się do deagregacji proszku, przekształcając go w cząstki emitowane z inhalatora i penetrujące drogi oddechowe chorego. Energia związana z przepływem turbulentnym zależna jest od oporu wewnętrznego inhalatora proszkowego i samego przepływu:

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

P – energia turbulentna, Q – przepływ (w $L_{\text{min}}-1$), R – opór wewnętrzny inhalatora

Energia rozbija cząstki nośnika i naniesione na nie cząstki leku (deagreguje proszek inhalacyjny) przyczynia się do emisji aerozolu składającego się z dużych cząstek nośnika (laktozy), które to cząstki osadzone są w jamie ustnej, oraz drobnych cząstek leku, przenoszonych do obwodowych dróg oddechowych. Jak widać krytycznym warunkiem dla uzyskania leku w postaci aerozolu do inhalacji jest

1

Tab.

Cechy jakościowe inhalatora proszkowego

Cechy jakościowe	
cechy proszku	<ul style="list-style-type: none"> • wielkość cząstek pierwotnych • budowa krystaliczna cząstek substancji czynnej • polimorfizm • zawartość wilgoci
formulacja proszku	<ul style="list-style-type: none"> • odmierzona dawka • obecności i dawka substancji pomocniczych • stabilność chemiczna i fizyczna • zachowanie się w przepływającym powietrzu
cechy inhalatora	<ul style="list-style-type: none"> • powtarzalność odmierzonej dawki • minimalny wpływ różnic w przepływie na dostarczaną dawkę • powtarzalność dostarczanej dawki • kilka kroków do przygotowania inhalatora do użycia • licznik dawek • łatwość stosowania • odporność na wstrząsy, przenoszenie, zawilgocenie, zewnętrzną temperaturę • intuicyjność stosowania

optymalny przepływ przez dany inhalator. A ten przepływ jest wprost zależny od siły mięśni wdechowych chorego. Im szybszy przepływ (zależny od zdolności generacji wdechu przez chorego) tym większa dostępna ilość leku w postaci aerozolu drobno-cząstkowego. Im większa dostępna ilość leku tym skuteczniejsza terapia inhalacyjna. Oznacza to również, że niemal wszystkie inhalatory proszkowe nie tylko są inhalatorami pasywnymi, ale również zależnymi od generowanego przepływu. A generowany przepływ jest modyfikowany przez opór wewnętrzny inhalatora. Im większy jest opór tym większa jest siła potrzebna do wytworzenia krytycznego przepływu i porwania proszku. W przypadku chorych, może się okazać, że wykorzystując całą siłę mięśni wdechowych do generacji maksymalnego przepływu wdechowego, mogą już nie posiadać rezerwy potrzebnej do wytworzenia objętości wdechowej koniecznej do efektywnego zdeponowania cząstek aerozolu leczniczego w obwodowych drogach oddechowych. Należy dodać, że obkurczone drogi oddechowe zmieniają zdolność penetracji aerozolu w obwodowych drogach oddechowych, przyczyniając się do bardziej proksymalnego zdeponowania cząstek leku (4). Chorzy u których obserwujemy znaczny skurcz oskrzeli, są zdenerwowani, mogą popełniać liczne błędy w inhalacji leku, ale również nie będą mieli wystarczającej siły do zainhalowania leku proszkowego, w dodatku zdeponują go bliżej krtani (depozycja proksymalna) tym samym możemy spodziewać w ich przypadku zdecydowanie gorszej efektywności klinicznej leczenia (4, 5).

Siła mięśni wdechowych sięga maksymalnych wartości w wieku ok 25 lat, a następnie maleje z każdym rokiem. Dwie grupy chorych demonstrują niskie wartości siły mięśni wdechowych populacja dziecięca oraz osoby starsze (6).

Dlatego też inhalatory proszkowe winny być w tych dwóch populacjach niezwykle ostrożnie stosowane.

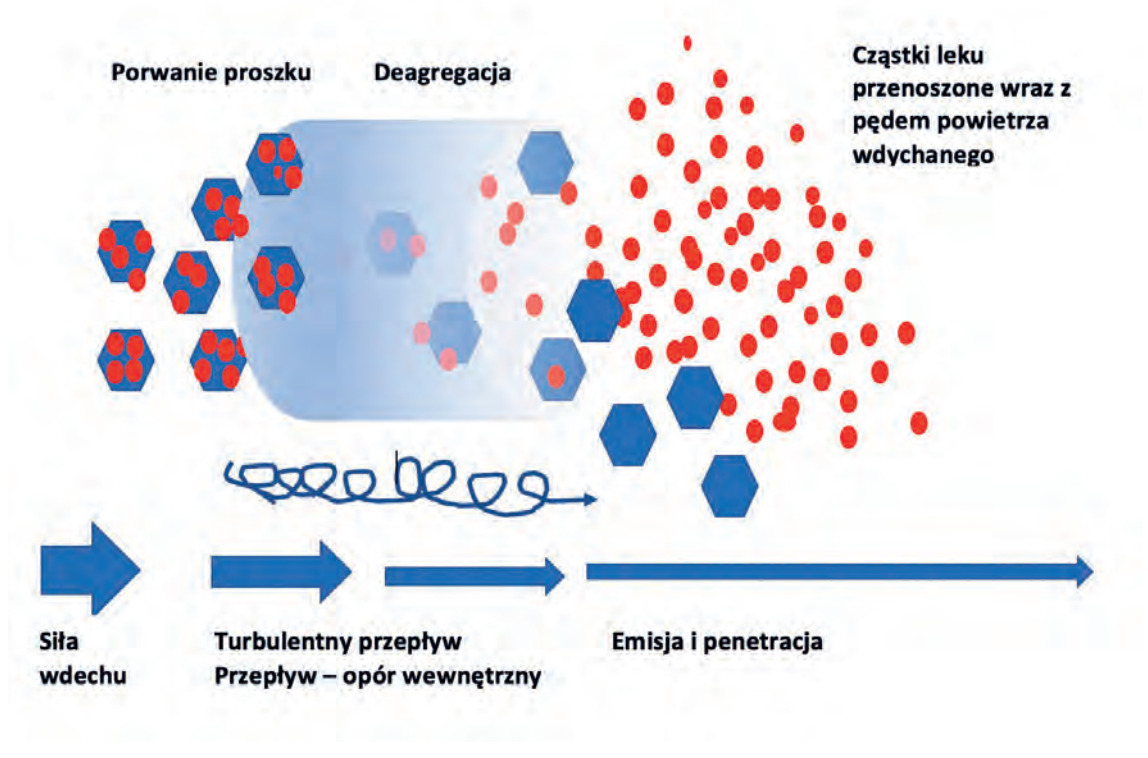
Jak wspominałem, inhalatory suchego proszku cechuje unikalny dla każdego opór wewnętrzny. Według ISAM (International Society for Aerosols in Medicine) i ERS (European Respiratory Society) inhalatory suchego proszku dzielimy na nisko- (np. Aerolizer), średnio- (np. Diskus), średnio-wysoko-oporowe (np. Turbuhaler) i wysokooporowe (np. Easyhaler®) (7).

Należy pamiętać, że energia potrzebna do wytworzenia przepływu turbulentnego dla inhalatora o niskim oporze będzie wymagała wyższego przepływu a dla inhalatora o wysokim oporze będzie wymagała przepływu niższego. Ta informacja wskazuje jak ważna jest analiza uwzględniająca nie tylko maksymalny przepływ, ale również energię turbulentną potrzebną do porwania i deagregacji proszku inhalacyjnego (8).

Im wyższy stopień obkurczenia dróg oddechowych, im wyższy opór wewnętrzny inhalatora tym wolniejszy będzie przepływ przez drogi oddechowe. To pokazuje jak bardzo potrzebna jest wiedza o różnicach między inhalatorami proszkowymi. Należy pamiętać, że inhalatory o wysokich oporach cechuje lepsza depozycja płucna w porównaniu z inhalatorami o niskich oporach.

Jest to spowodowane prawdopodobnie oddychaniem bowiem pokonując wyższy opór, dochodzi do wytwarzania wyższej energii, wyższej turbulencji i co za tym idzie skuteczniejszej deagregacji. Może być to spowodowane znacznie niższym przepływem powietrza w drogach oddechowych co spowoduje mniejszą depozycję w jamie ustnej, zezwalając cząstkom na powolny przepływ do obwodowych drogach oddechowych (8-11).

1 Ryc. Schemat działania DPI (modyfikacja własna schematu wg Chrystyna) (25)





Czy należy dobrać DPI uwzględniając jedynie maksymalny przepływ wdechowy generowany przez chorego

Jak wspominałem PIF potrzebny jest przede wszystkim do aerolizacji oraz deagregacji inhalowanego proszku. Deagregacja proszku następuje zanim proszek opuszcza inhalator w postaci aerozolu. Bardzo istotnym elementem jest szybkość narastania wdechu, która jest krytyczna odnośnie powstającej frakcji drobnych cząstek (12). Inhalacja z DPI powinna być gwałtowna, szybka i ... jak najdłuższa. To objętość wdechu zadecyduje, gdzie aerozol proszkowy będzie zdeponowany. A przecież skuteczność kliniczna konkretnego produktu leczniczego oraz inhalatora jest ściśle związana z miejscem zdeponowania cząstek aerozolu leczniczego. Im mniejsza objętość wdechowa tym płycej lek dociera do dróg oddechowych, zatem w przypadku leków stosowanych w leczeniu astmy / POChP skuteczność kliniczna może być niska.

Podsumowując chory powinien wykonać wdech jak najszybszy jak najdłuższy a przyspieszenie wdechu powinno być rozpoczęte bezpośrednio po rozpoczętym wdechu.

Większość chorych jest w stanie wygenerować przepływ rzędu 30L/min, wystarczający do aerolizacji i deagregacji proszku. Wiadomo, że wyższe przepływy przyczyniają się do obniżenia MMAD chmury aerozolowej, im silniejszy wdech tym więcej drobnych cząstek dostaje się do obwodowych dróg oddechowych chorego (13).

Ale co z chorymi u których taki przepływ jest niemożliwy do osiągnięcia, np. w czasie ciężkiego skurczu oskrzeli

Wykazano, że w takich przypadkach kilka inhalatorów jest bardziej efektywnych w dostarczaniu aerozolu leczniczego od innych, są to Easyhaler®, Clickhaler oraz NEXThaler (14-16). Wszystkie wymienione są w stanie dostarczyć aerozol leczniczy nawet przy niższych przepływach od 30 L/min. Zwłaszcza Easyhaler® – w przypadku astmy /POChP, oraz NEXThaler w przypadku chorych na POChP są przydatne w leczeniu chorych na POChP, którzy nie są w stanie wytwarzać optymalnych przepływów dla innych DPI.

Zatem inhalatory powinny być dobrane do możliwości lub zdolności inhalacyjnych naszych chorych. W przypadku

inhalatorów proszkowych to właśnie siła mięśni jest czynnikiem wiodącym w określeniu zdolności wykorzystywania tych inhalatorów (17).

Co jest istotniejsze od doboru inhalatora DPI dla chorego

Łatwość przygotowania dawki do zainhalowania. Nic nie zastąpi tej krytycznej cechy terapii inhalacyjnej aerozolami suchego proszku. Jeśli chory nie przygotowuje w odpowiedni sposób dawki do zainhalowania to bez względu na to czy jest w stanie wykonać odpowiedni manewr wdechu czy też nie, przy braku leku do inhalacji (w skrajnym niekorzystnym przypadku) nie będzie w stanie go zainhalować. Wdech zbyt krótki i płytki to dostarczenie małej ilości leku do obwodowych dróg oddechowych, ale brak leku w komorze dozującej inhalatora to brak leku zdeponowanego w obwodowych drogach oddechowych.

Od dawna wiadomo, że im prostszy inhalator tym łatwiejsze posługiwanie się nim a zatem skuteczniejsza terapia inhalacyjna (18). Wykonanie kilku ruchów do przygotowania i zainhalowania leku z DPI jest gwarancją skutecznej terapii. Easyhaler® potrzebuje trzech kroków by chory mógł się zainhalować dawka leku, inne inhalatory wymagają więcej od 5 nawet do 9 (19).

W ostatnich latach coraz częściej podkreśla się ocenę stopnia satysfakcji chorego z stosowanej terapii inhalacyjnej. Wiadomo, że im chory mniej zadowolony z terapii tym gorsza jest kontrola procesu chorobowego (20, 21). Wiadomo również, że nie wszystkie inhalatory suchego proszku są inhalatorami idealnymi. DPI różnią się między sobą, liczba kroków do wykonania prawidłowej inhalacji, sposobem przygotowania tej inhalacji. Jednym z łatwiejszych do stosowania przez chorych jest Easyhaler® (Tabela 1) (22). Cechą która jest niezwykle istotną w przypadku grupy DPI, to powtarzalność odmierzonej i dostarczonej dawki (22). Uderzenie inhalatorem, złe trzymanie, przechowywanie w krytycznych warunkach (duże zawilgocenie, temperatura) nie mają wpływu na odmierzanie kolejnych dawek leku do zainhalowania. Najistotniejszą cechą jest powtarzalność, porównywalność dawek deponujących w drogach oddechowych. Dotyczy to zarówno steroïdów, jak i leków rozszerzających oskrzela (23). Udowodniono w kilku badaniach, że inhalator Easyhaler® dostarcza stałą, powtarzalną dawkę leku inhalatora jak również w warunkach symulacyjnych jak i realnych stosowania inhalatora (22-24). ■

**Prace nadesłano
16.08.2019
Zaakceptowano do
druku 20.08.2019**

Konflikt interesów nie występuje. Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo: 1. Vastagh E, Kuna P, Calistruc P, Bogdan MA, Budesonide HFAMDISG. Efficacy and safety of inhaled budesonide delivered once or twice daily via HFA-134a in mild to moderate persistent asthma in adult patients. Comparison with budesonide CFC. *Respir Med*. 2003;97 Suppl D:S20-8. 2. Strategy for the phaseout of CFC's in metered dose inhalers, (1998). 3. Berkenfeld K, Lamprecht A, McConville JT. Devices for dry powder drug delivery to the lung. *AAPS PharmSciTech*. 2015;16(3):479-90. 4. Choi J, LeBlanc LJ, Choi S, Haghghi B, Hoffman EA, O'Shaughnessy P, et al. Differences in Particle Deposition Between Members of Imaging-Based Asthma Clusters. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2019;32(4):213-23. 5. Greenblatt EE, Winkler T, Harris RS, Kelly VJ, Kone M, Katz I, et al. What Causes Uneven Aerosol Deposition in the Bronchoconstricted Lung? A Quantitative Imaging Study. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2015. 6. Weers JG, Son YJ, Glusker M, Haynes A, Huang D, Kadrichu N, et al. Idealhalers Versus Realhalers: Is It Possible to Bypass Deposition in the Upper Respiratory Tract? *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2019;32(2):55-69. 7. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diot P, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J*. 2011;37(6):1308-31. 8. Chrystyn H, Azouz W, Tarsin W. Dry Powder Inhalers—From Bench to Bedside. In: Dhand R, Cipolla D, Darquenne C, Finlay W, Hickey A, Janssens H, et al., editors. *Textbook of aerosol medicine: ISAM*; 2018. p. e1-e32. 9. Clark AR, Hollingworth AM. The relationship between powder inhaler resistance and peak inspiratory conditions in healthy volunteers—implications for in vitro testing. *J Aerosol Med*. 1993;6(2):99-110. 10. Chrystyn H, Price D. Not all asthma inhalers are the same: factors to consider when prescribing an inhaler. *Prim Care Respir J*. 2009;18(4):243-9. 11. Borgstrom L. On the use of dry powder inhalers in situations perceived as constrained. *J Aerosol Med*. 2001;14(3):281-7. 12. Everard ML, Devadason SG, Le Souef PN. Flow early in the inspiratory manoeuvre affects the aerosol particle size distribution from a Turbuhaler. *Respir Med*. 1997;91(10):624-8. 13. Nadarassan DK, Assi KH, Chrystyn H. Aerodynamic characteristics of a dry powder inhaler at low inhalation flows using a mixing inlet with an Andersen Cascade Impactor. *Eur J Pharm Sci*. 2010;39(5):348-54. 14. Newhouse MT, Nantel NP, Chambers CB, Pratt B, Parry-Billings M. Clickhaler (a novel dry powder inhaler) provides similar bronchodilation to pressurized metered-dose inhaler, even at low flow rates. *Chest*. 1999;115(4):952-6. 15. Bentur L, Mansour Y, Hamzani Y, Beck R, Elias N, Amirav I. Measurement of inspiratory flow in children with acute asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38(4):304-7. 16. Corradi M, Chrystyn H, Cosio BG, Pirozynski M, Loukides S, Louis R, et al. NEXThaler, an innovative dry powder inhaler delivering an extrafine fixed combination of beclomethasone and formoterol to treat large and small airways in asthma. *Expert Opin Drug Deliv*. 2014;11(9):1497-506. 17. Borgstrom L, Asking L, Thorsson L. Idealhalers or realhalers? A comparison of Diskus and Turbuhaler. *Int J Clin Pract*. 2005;59(12):1488-95. 18. Pirozynski M, Hantulik P, Almgren-Rachtan A, Chudek J. Evaluation of the Efficiency of Single-Inhaler Combination Therapy with Budesonide/Formoterol Fumarate in Patients with Bronchial Asthma in Daily Clinical Practice. *Adv Ther*. 2017;34(12):2648-60. 19. Emeryk A, Pirozynski M, Emeryk-Maksymiuk J. Dry powder inhalers - between the doctor and the patient. *Adv Respir Med*. 2018;86(1):44-52. 20. Lavorini F, Fontana GA. Targeting drugs to the airways: The role of spacer devices. *Expert Opin Drug Deliv*. 2009;6(1):91-102. 21. Valero A, Ribo P, Maiz L, Barbero E, Calle M, Campo C, et al. Asthma patient satisfaction with different dry powder inhalers. *Expert Rev Respir Med*. 2019;13(2):133-8. 22. Haikarainen J, Ryttila P, Roos S, Metsarinne S, Happonen A. Dose uniformity of budesonide Easyhaler® under simulated real-life conditions and with low inspiration flow rates. *Chron Respir Dis*. 2018;15(3):265-71. 23. Haikarainen J, Ryttila P, Roos S, Metsarinne S, Happonen A. Dose uniformity of budesonide Easyhaler® under simulated real-life conditions and with low inspiration flow rates. *Chron Respir Dis*. 2017;1479972317745733. 24. Haikarainen J, Seiroos O, Lyytinen T, Metsarinne S, Happonen A, Ryttila P. Budesonide/Formoterol Easyhaler®. Performance Under Simulated Real-Life Conditions. *Pulm Ther* 2017;3(1):125-38. 25. Chrystyn H. Is inhalation rate important for a dry powder inhaler? Using the In-Check Dial to identify these rates. *Respir Med*. 2003;97(2):181-7.