

A KÖVETKEZŐ LÉPÉS: NEXThaler®

Dr. Rónai Zoltán

Arany Kehely Egészségcentrum, Pécs

Az asztma hátterében a légutak teljes hosszára kiterjedő krónikus gyulladás áll, melynek a periférián, azaz a kislégutakban (a légutak 2 mm-nél kisebb belső átmérőjű szakaszán) zajló része jelentős mértékben hozzájárul a légúti ellenálláshoz. A kislégutak klinikai szempontból nagy jelentőségűek, mert a beszűkülésük, elzáródásuk – a légúti áramláskorlátozottság és a következményes diszpnóé – hatással van az asztmakontrollra, befolyásolja az exacerbációk kockázatát, különösen terheléses asztma és éjszakai asztma esetén¹. A kislégutakban zajló kórfolyamatok gyakoriak olyan betegeknél is, akiknél a proximális légutakban a rutin légzésfunkciós mérések (csúcsáramlás, FEV₁) normális értékeket mutatnak. Az asztmakontroll jelentős

mértékben javítható olyan inhalációs gyógyszerekkel, melyek a légutak teljes hosszán deponálódnak.

Az elmúlt évtizedekben az obstruktív légúti megbetegedésekkel kapcsolatos ismeretek bővülése, az orvosok és a betegek megváltozott igényei és az új hatóanyagok megjelenése lendületet adott az eszközfejlesztésnek. A technikai innovációknak köszönhetően egyre jobb teljesítményű inhalációs eszközök jelentek meg, komplex visszajelző rendszerekkel.

A következőkben – az új terápiás ajánlás tükrében és a többi korszerű szárazporbelégzővel összehasonlítva – bemutatjuk a Foster® NEXThaler®-t (1. ábra), az extrafinom por bejuttatására alkalmas szárazporbelégzőt, ami innovatív megoldásaival (extrafinom por, áramlásküszöbhez kötött dózisaktiváló rendszer, belégzés-számláló) olyan korszakváltást jelenthet az asztma inhalációs kezelésében, mint amilyent jelentett 1956-ban az adagolás aeroszol vagy 1987-ben a Turbuhaler® megjelenése.



1. ábra: A Foster® NEXThaler® kívülről: Az eszköz teste tartalmazza a dózisszámlálót, ami pontosan mutatja a még rendelkezésre álló gyógyszeradagok számát, és alsó sarkánál fordítható el a kagylóhéjszerű fedél. Amikor a fedelet felnyitják, láthatóvá válik a szájrész. Belégzéskor a felső sarkon lévő nyílásokon keresztül levegő áramlik az eszközbe.

AZ ASZTMA ÚJ KEZELÉSI KONCEPCIÓJA

A *Global Initiative on Asthma* (GINA) asztma kezelésére vonatkozó új ajánlásai alapvetően szakítanak azzal a sok évtizedes klinikai gyakorlattal, miszerint a légszomjat gyorsan megszüntető készítmények – a rövid hatású hörgőtágítók (short-acting beta-agonists, SABA) – az asztma elsőként választandó gyógyszerei voltak. A GINA 2019 biztonsági megfontolásokból az asztmás

tünetek gyors enyhítésére mostantól kezdve már nem javasolja az egyedüli szerként használt SABA készítményeket, mert erős evidenciák támasztják alá, hogy a csak SABA kezelés – bár a tüneteket gyorsan enyhíti – nem védi meg a beteget a későbbi exacerbációktól, sőt, a rendszeres, gyakori SABA használat fokozza az exacerbációk kockázatát¹ (1. táblázat).

Az új GINA fontos előrelépést tesz annak érdekében, hogy a betegeknek ne is legyen lehetősége a SABA egyedüli használatára: helyette már az 1. lépcsőtől elsőként választandóan az egy inhalációs eszközben adott formoterol/inhalációs kortikoszteroid (ICS) kombinációkat javasolja rohamoldásra, és így a beteg nem is tudna béta-agonistát szippantani ugyanakkor adott szteroid nélkül. Fontos előnye az ilyen kezelésnek, hogy a tünetek rosszabbodásakor a beteg emelt adagban alkalmaz gyulladáscsökkentő ICS-t. **A beklometazon és formoterolt tartalmazó Foster[®] NEXThaler[®] alkalmazásakor minden egyes belégzés kezeli a gyulladást és oldja a hörgőszűkületet a nagy- és a kislégutakban egyaránt².**

A SZÁRAZPORBELÉGZŐK FEJLŐDÉSE

A szárazporbelégzők fejlesztésének egyik fő célja, hogy az alsó légutakba minél több hatóanyag kerüljön. Mivel ide csak az 5 µm-nél kisebb részecskék, az ún. finom részecskék jutnak le, mindig is szempont volt ezek arányá-

nak növelése a gyógyszer-aeroszolban. Amikor a kórtani ismeretek bővülésével ismertté vált, hogy a kezelést érdemes a légutak teljes hosszára – ideértve a kislégutakat és az alveolusokat is – kiterjeszteni, akkor újabb irányt vett az eszközfejlesztés. A finom részecske frakció növelése mellett célként tűzték ki az extrafinom részecske frakció létrehozását, továbbá azt, hogy ez a frakció az áramlási sebességtől függetlenül is nagy legyen.

A gyógyszerpor tüdőbe juttatásának sikere a porformuláció és az eszközben áramló levegő kölcsönhatásán múlik. A por kétféle alakban kerülhet a szárazporbelégzőbe: mikronizált (<5 µm méretű) gyógyszer-részecskék laza agglomerátumaként, vagy nagy méretű laktóz hordozókristályhoz kötött mikronizált részecskék ún. adhezív keverékeként. Az aeroszolizáció során vagy a laza agglomerátumot kell turbulens áramlással ütköztetni és részecskéire szakítani, vagy a hordozókristályról kell leválasztani a hatóanyag-részecskéket³.

Az aeroszolizáció a belégzés hatására jön létre. Mindegyik szárazporbelégzőnél van egy olyan küszöbértéke a belégzési áramlásnak, ami alatt a kimért gyógyszerporban nem jön létre a deaggregáció (nem válik le a hatóanyag a laktóz hordozókristályról, illetve nem ütköznek kellő erővel egymáshoz a részecskék az áramló levegőben), és ilyenkor csak az elvártnál kevesebb hatóanyag jut be a tüdőbe⁴. A megfelelő finom részecske arányú aeroszol létrehozásához Foster[®] NEXThaler[®] esetén 35 L/perc belégzési áramlásra van szükség⁵.

1. táblázat: Az asztma lépcsőzetes kezelése a legújabb GINA ajánlás szerint felnőtteknél és 12 éves kor feletti serdülőknél (ICS: inhalációs kortikoszteroid; LABA: hosszú hatású β₂-agonista; LTRA: leukotrién-receptor antagonist; *az alkalmazási előiratban nem szerepel – klinikai vizsgálatok csak budeszoid/formoterol esetén történtek; [§]az alkalmazási előiratban nem szerepel – külön vagy fix kombinációban is adható; **a kis dózisú ICS/formoterol azoknak javasolt tünetcsökkentőként, akik budeszoid/formoterolt vagy beklometazon/formoterolt használnak fenntartó kezelésként; [†]háziporátka-allergénnel végzett specifikus immunterápia is mérlegelendő azoknál a szenzitizált szénanáthás betegeknél, akiknél a FEV₁>70%)¹

		2. lépcső kis dózisú ICS, vagy szükség esetén kis dózisú ICS/formoterol*	3. lépcső kis dózisú ICS/LABA*	4. lépcső közepes dózisú ICS/LABA	5. lépcső nagy dózisú ICS/LABA fenotípus meghatározás ± egyéb kiegészítő kezelés, pl. tiotropium, anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R
ELSŐKÉNT VÁLASZTANDÓ KONTROLLÁLÓ KEZELÉS	1. lépcső szükség esetén kis dózisú ICS/formoterol*	kis dózisú ICS, vagy szükség esetén kis dózisú ICS/formoterol*	kis dózisú ICS, vagy szükség esetén kis dózisú ICS/formoterol*	közepes dózisú ICS, vagy kis dózisú ICS + LTRA [†]	nagy dózisú ICS, + hozzáadott tiotropium vagy + hozzáadott LTRA [†]
egyéb választható fenntartó kezelés:	kis dózisú ICS minden rövid hatású β ₂ -agonista használatkor [§]	LTRA, vagy kis dózisú ICS minden SABA használatkor [§]	közepes dózisú ICS, vagy kis dózisú ICS + LTRA [†]	nagy dózisú ICS, + hozzáadott tiotropium vagy + hozzáadott LTRA [†]	+ kis dózisú orális szteroid, figyelve a mellékhatásokat
ELSŐKÉNT VÁLASZTANDÓ TÜNETCSÖKKENTŐ KEZELÉS	szükség esetén kis dózisú ICS/formoterol*		szükség esetén kis dózisú ICS/formoterol**		
egyéb választható tünetcsökkentő kezelés:	szükség esetén rövid hatású β ₂ -agonista (SABA)				

A MAGNÉZIUM-SZTEARÁT ÉS AZ ADHÉZIÓS ERŐK

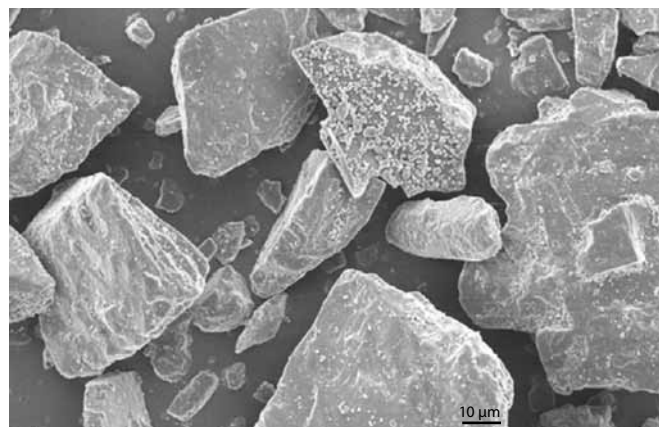
A magnézium-sztearát jól ismert és szilárd adagolású formulációkban széles körben használt segédanyag. Hasonlóan sok más excipienshez, ez sem egy tiszta kémiai entitás, a kereskedelemben elérhető formája a sztearinsav magnéziumsóiból és palmitinsavból áll. A szárazporbelégzők két segédanyagosa (dual excipient platform) a magnézium-sztearát ugyanolyan feladatokat lát el, mint a szilárd formulációkban: kenőanyag, vízszító és stabilizáló szer, valamint adhéziós erőt szabályozó anyag. Kenőanyagként először 1987-ben a beklometazont tartalmazó Pulvinal® eszközben alkalmazta a Chiesi, majd később 2004-ben a Foradil® Certihaler®-ben a Novartis. Később felfigyeltek arra, hogy a magnézium-sztearát hozzáadása csökkenti a laktóz és a hatóanyag közötti adhéziós erőt, így több részecske tud leválni a hordozókristályról, és ezáltal nő az eszköz finom részecske leadása. Az utóbbi évtized közleményeiben a magnézium-sztearát mint adhéziós erőt szabályozó anyagra (force control agent) hivatkoznak⁶.

EXTRAFINOM POR

Már Hippokratész (Kr. e. 460 – Kr. e. 377) is extrafinom részecskékkel kezelte a légúti betegeket akkor, amikor a bronz füstölőtálcába tett gyógynövények füstjét lélegeztette be velük, hiszen a füst fizikokémiai szempontból extrafinom aeroszoknak számít.

Sokáig úgy tartották, hogy az inhalációs gyógyszerbevitel céljára extrafinom porkeveréket nem lehet készíteni. Szférikus pellet technológia esetén belégzéssel nem hozható létre akkora erejű turbulens áramlás, amiben ütköztetve 1 mikron alatti részecskékké törne szét a hatóanyag. A klasszikus adhezív keverék technológia esetén pedig 1 mikron környékén az adhéziós erők már akkorák, hogy azt a belégzési áramlással létrehozható nyíróerők nem tudják leküzdeni. Magyarul: a kis méretű hatóanyag-részecske nagyobb erővel tapad a hordozókristály felületéhez, mint az az erő, amekkorával a belégzés által keltett légáramlás onnan le tudná szakítani.

A kutatók először a hordozókristályként használt laktóz-monohidrát felszínét próbálták módosítani (lactose-engineering), majd az adhéziós erőt módosító



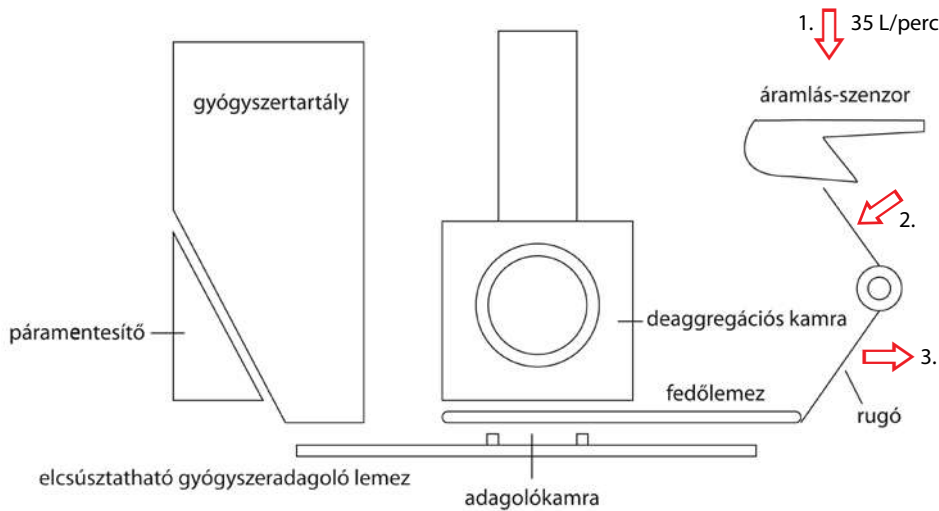
2. ábra: A két segédanyagosa (dual excipient platform) szkennelési elektronmikroszkópos képe (1000x) (Shura és munkatársai nyomán)⁶

hatóanyagokkal (force control agents), pl. leucinnal, lecitinnel és magnézium-sztearáttal próbálkoztak. Az áttörést ez utóbbi megközelítés hozta, amikor is a korábbi egy segédanyagosa (laktóz-monohidrát) porok használata (single excipient platform) helyett áttértek két segédanyagosa (dual excipient platform) használatára⁶ (2. ábra). A két segédanyagosa por bliszteres és kapszulás szárazporbelégzőkben is megtalálható, de a Chiesi volt az első cég, amely ezt a módszert extrafinom por létrehozása céljából tartályos szárazporbelégzőben alkalmazta⁷.

ÁRAMLÁSKÜSZÖBHOZ KÖTÖTT DÓZISAKTIVÁLÁS

A Foster® NEXThaler® egy többadagos szárazporbelégző, amely extrafinom részecskéket hoz létre két aktív hatóanyagból, és a belégzési áramlástól függetlenül állandó dózisu gyógyszerbevitelre képes.

Alkatrészei funkcionális szempontból három csoportba sorolhatók. (1) Az *adagolórendszer* kiméri a kívánt gyógyszeradagot a gyógyszerartól tartályból. A tartály mögött elhelyezett páramentesítő védi a port a levegő nedvességtartalmától. (2) A *dózisaktiváló rendszer* 35 L/perc belégzési áramlási érték elérésekor lehetővé teszi a teljes gyógyszeradag belégzését (3. ábra). (3) A *dózi számláló* – ami valójában belégzésszámláló – a dózisaktiváló rendszerrel van összekapcsolva, és sikeres belégzés után egy számértékkel kisebb értékre áll be. A NEXThaler® egyedülálló módon nem az eszköz kinyitásakor/bezsukásakor számlál, hanem csak akkor, ha 35 L/perc áramlás felett megtörtént a megfelelően hatékony belégzés. Így nem fordulhat elő az, hogy elveszik egy adag, mert kinyitás után nem történt belégzés.

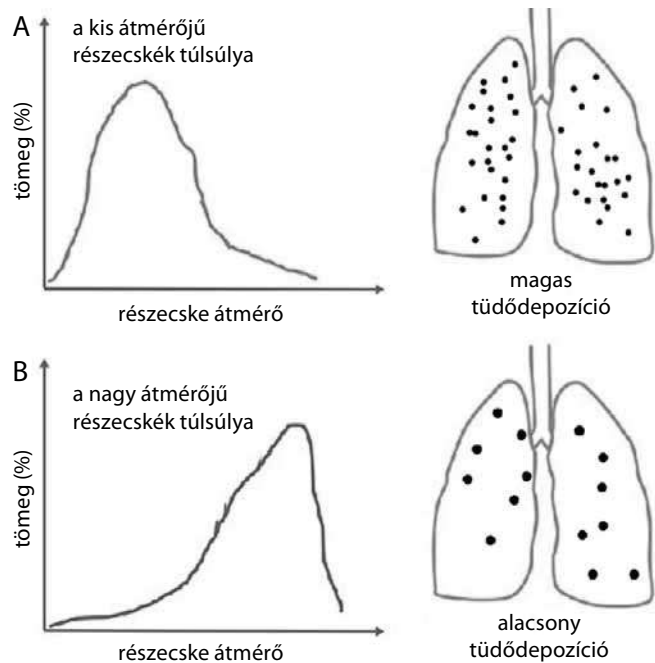


3. ábra: A NEXThaler® vázlatos belső szerkezete az áramlásküszöbhez kötött dózisaktiváló rendszerrel. A fedél a felnyitásakor az eszköz belsejében egy elcsúsztatható gyógyszeradagoló lemezt mozgat, ami a gravimetriásan feltöltött adagolókamrárt átolja a gyógyszertartály aljától az inhalációs csatorna aljához. A gyógyszer nem tud kihullani az adagolókamrából, mert egy fedőlemez takarja, amit az áramlás-szenzorhoz kapcsolódó rugó mozgat. A gyógyszerbelégzés során levegő áramlik be a felső sarok légbeömlő nyílásain keresztül. Az áramlás-szenzor csak 35 L/perc áramlásnál aktiválódik (1. nyíl), és elfordítja a rugót (2. nyíl), ami lehúzza a fedőlemezt az adagolókamráról (3. nyíl), ezzel szabaddá teszi az utat az adagolókamrába korábban már kimért por-agglomerátum számára a deaggregációs kamra felé. Amíg nincs kellő erősségű áramlás, addig nem kezdődik meg a deaggregáció.

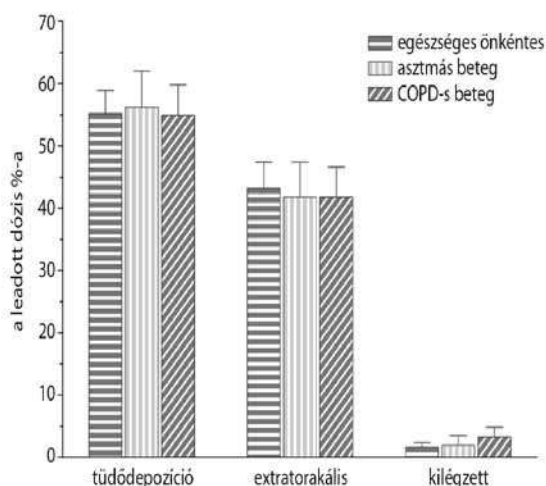
Az eszközön belül található a *gyógyszertartály*, amelynek alsó nyílása alatt az elcsúsztatható gyógyszeradagoló lemezbe mart, sekély hengerpalástszerű *adagolókamra* található. Az eszköz fedelének felnyitásakor, ennek a mozdulatnak a hatására, a gyógyszeradagoló lemez elmozdul, és az adagolókamra a deaggregációs kamra alá csúszik úgy, hogy közte és a deaggregációs kamra nyílása között ekkor ott van még egy *fedőlemez*. A légbeömlő nyílások alatt van egy *áramlás-szenzor*, ami leginkább egy kis méretű szélkakashoz hasonlítható. Ez a **speciális szenzor biztosítja, hogy a kimért gyógyszeradag csak akkor szabaduljon fel, ha a belégzési áramlás elérte a 35 L/perc értéket**⁵, ugyanis ekkora áramlás szükséges ahhoz, hogy a deaggregáció hatékony legyen (4. ábra). Amikor a szenzor aktiválódik, hatására a fedőlemez lecsúszik az adagolókamráról, és szabaddá teszi az utat a por-agglomerátum számára a deaggregációs kamra felé. Az áramlás-szenzor aktiválásakor jellegzetes hang (klikk) hallható, a teljes gyógyszeradag belégzésekor (és csak akkor) pedig egy-egy kisebb száma ugrik a dózisszámláló. A gyógyszerbelégzés végén a beteg lezárja a Foster® NEXThaler® fedelét, miközben az visszahúzza a gyógyszeradagoló lemezt a gyógyszertartály alá, és a kiürült adagolókamra újra feltöltődik egy adag gyógyszerrel⁸.

A Foster® NEXThaler® inhalációs csatornájában nagy sebességű mikrokamerával különböző belégzési áramlások (40, 60 és 100 L/perc) mellett rögzítették a gyógy-

szeradag deaggregációjának és légáramba kerülésének lépéseit. A részecskéket mindhárom áramlási sebesség mellett gyorsan felkapta a légáram és besodródtak az inhalációs csatorna légörvényébe. Az áramlás-szenzor aktiválódása után, 35 L/perc áramlás mellett 0,35 másodperc alatt a teljes dózis távozik az adagolókamrából².



4. ábra: A Foster® NEXThaler®-t elhagyó gyógyszerészecskék méreteloszlása áramlásküszöbhez kötött dózisaktiváló rendszer alkalmazásakor (A) és anélkül (B). Ha a deaggregáció csak 35 L/perc áramlásnál kezdődik meg, akkor a kis átmérőjű részecskék kerülnek túlsúlyba, és magasabb lesz a tüdődepozíció (Farkas és munkatársai nyomán)⁵



5. ábra: A Foster® NEXThaler®-ből szippantott beklometazon-dipropionát/formoterol extrafinom aeroszol tüdődepozíciója, extratorakális depozíciója és kilégtett hányada (Mariotti és munkatársai nyomán)⁹

AZ EXTRAFINOM RÉSZECSKÉK TÜDŐDEPOZÍCIÓJA

A szárazporbelégzők közül a **Foster® NEXThaler® az első, amely képes extrafinom gyógyszerkód leadására**⁷, és áramlás-szenzora csak a deaggregációhoz szükséges 35 L/perc áramlás felett teszi lehetővé a gyógyszer belégzését⁵.

Az extrafinom beklometazon-dipropionát/formoterol formuláció felső és alsó légúti depozícióját egy nyílt, párhuzamos csoportos vizsgálatban elemezték 10 egészséges önkéntes, 9 perzisztáló asztmás és 9 súlyos COPD-s beteg bevonásával⁹. A hatóanyagokat ^{99m}Tc izotóppal jelölték, majd a felső testfelet gamma-kamerával szkennelték. Négy adag, izotóppal jelölt porformuláció belégzése után mérték az aktivitást a tüdőmezők felett, az extratorakális régiókban és a kilégtett levegőben (5. ábra). **A tüdődepozíció a leadott dózis 55–56%-ának**

2. táblázat: Néhány gyakran használt szárazporbelégző tüdődepozíciója különböző hatóanyagok esetén a nominális dózis arányában (*gamma-szcintigráfias módszerrel nyert adatok)

Készülék	Hatóanyag	Depozíció
Breezhaler®	glikopirronium	36% ¹⁰
Genuair®	aklidinium*	30,1% ¹¹
Easyhaler®	budezonid	18,5% ¹²
HandiHaler®	tiotropium*	19% ¹³
NEXThaler®	beklometazon/formoterol*	56% ¹⁴
Turbuhaler®	budezonid (36 L/perc)*	14,8% ¹⁵
	budezonid (58 L/perc)*	27,7% ¹⁵

felelt meg egészséges önkénteseknél, illetve asztmásoknál és COPD-s betegeknél egyaránt⁹. A kilégtett levegőben a leadott dózisnak mindössze 1,2–2,5%-a volt kimutatható, ami megerősíti azt, hogy extrafinom aeroszol belégzése után csak minimális gyógyszer mennyiség távozik a kilégtett levegővel (5. ábra).

A Foster® NEXThaler® gamma-szcintigráfias módszerrel meghatározott 56%-os tüdődepozíciója kiemelkedően magas. Néhány gyakran használt szárazporbelégző tüdődepozícióját különböző hatóanyagok esetén a 2. táblázat mutatja.

INTELLIGENS VISSZAJELZŐ RENDSZEREK

A Foster® NEXThaler® használatakor a betegnek mindössze három teendője van: nyissa ki az eszközt, szippantson belőle, majd zárja be az eszközt. A NEXThaler® három visszajelzést ad a betegnek arra vonatkozóan, hogy helyesen végzi a gyógyszerbelégzést¹⁶.

(1) Inhaláció közben egy *klikk hallható*, amikor az áramlás-szenzor aktiválódik, és lehetővé válik a dózis beszipantása. Ha az inhalátor fedelét felnyitják, majd visszazárják belégzés nélkül, akkor az adag nem vész kárba, illetve nem is kerülhet rá a következő adag, így elkerülhető a téves kettős adagolás.

(2) Az adag beszipantását követően a *dózisszámláló* értéke eggyel csökken. A dózis előkészítéskor a dózisszámláló még nem változik, csak a teljes dózis belégzése után. Ha a beteg előkészíti az adagot, de nem lélegzi be, a számláló értéke nem csökken.

(3) A gyógyszerformuláció hordozókristályként laktozt tartalmaz, aminek *jellegetes íze* van.

Ez a hármas visszajelző rendszer a beteg és az orvos számára egyaránt biztosan jelzi, hogy a gyógyszeradag bekerült a tüdőbe.

A Foster® NEXThaler® használata magától értetődő és egyszerű (kinyit–beszipant–bezár), háromszoros feed-back rendszere egyértelművé teszi a beteg számára, hogy valóban belélegezte-e a teljes gyógyszeradagot, az egyedülálló, extrafinom por formulációja pedig 35 L/perc felett a belégzési áramlástól függetlenül lehetővé teszi a légutak teljes hosszában zajló gyulladás hatékony kezelését.

A Foster® NEXThaler® a perzisztáló asztmás betegek rendszeres fenntartó, valamint fenntartó és rohamoldó kezelésének igen ígéretes eszköze. ■

IRODALOM

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention Updated 2019. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>
2. Corradi M, Chrystyn H, Cosio BG, 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): 1497-1506.
3. Rónai Z. Inhalációs gyógyszerbevitel. Budapest, ProMedic 5000 Kft. 2011. pp 76-90.
4. Azouz W, Chrystyn H. Clarifying the dilemmas about inhalation techniques for dry powder inhalers: integrating science with clinical practice. *Prim Care Respir J* 2012; 21: 208-213.
5. Farkas A, Lewis D, Tanya C, et al. Experimental and computational study of the effect of breath-actuated mechanism built in the NEXThaler® dry powder inhaler. *Int J Pharm* 2017; 533: 225-235.
6. Shura J, Pricea R, Lewis D, et al. From single excipients to dual excipient platforms in dry powder inhaler products. *Int J Pharm* 2016; 514 (2): 374-383.
7. Chiesi P, Pavesi L. New pharmaceutical compositions for inhalation. European Patent EP 0, 239, 798, 1987.
8. <https://www.youtube.com/watch?v=-BiHIXtXULS>
9. Mariotti F, Sergio F, Acerbi D, et al. Lung deposition of the extrafine dry powder fixed combination beclomethasone dipropionate plus formoterol fumarate via the NEXThaler DPI in healthy subjects, asthmatic and COPD patients. ERS 21st Annual Congress, Amsterdam, 2011.
10. Sechaud R, Sudershan M, Perry S, et al. Efficient deposition and sustained lung concentrations of NVA237 after inhalation via the Breezhaler device in man. *Eur Respir J* 2012; 40 (Suppl 56): P4839.
11. Newman SP, Sutton DJ, Segarra R, et al. Lung deposition of aclidinium bromide from Genuair, a multidose dry powder inhaler. *Respiration* 2009; 78(3): 322-8.
12. Lähelmä S, Kirjavainen M, Kela M, et al. Equivalent lung deposition of budesonide in vivo: a comparison of dry powder inhalers using a pharmacokinetic method. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59(2): 167-173.
13. Brand P, Meyer T, Weuthen T, et al. Lung deposition of radiolabeled tiotropium in healthy subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Pharmacol* 2007; 47(10): 1335-41.
14. Scichilone N, Spatafora M, Battaglia S, et al. Lung penetration and patient adherence considerations in the management of asthma: role of extrafine formulations. *J Asthma Allergy* 2013; 6: 11-21.
15. Borgstrom L, Bondesson E, Moren F, et al. Lung deposition of budesonide inhaled via Turbuhaler: a comparison with terbutaline sulphate in normal subjects. *Eur Respir J* 1994; 7: 69-73.
16. Fassbender M. The NEXThaler: A new type of inhaler. *Product Design & Development* 2013; 68(7): 36.

A közlemény megjelenését a Chiesi Hungary Kft. támogatta.