

II Innovation in Inhaler Devices

유정민, 나승원

울산대학교 의과대학 울산대학교병원 내과

The inhalation route for delivering medications to airways is increasingly common due to its quick onset action and fewer systemic side effects. The benefits of inhaled therapy have long been recognized from ancient time. However, most of noticeable innovations have occurred after introduction of the first pressurized metered dose inhaler (pMDI). During the past 60 years, innovation in inhaler technology continued and accelerated with an advance in science. In this review, we describe three main parts of innovation in inhaled therapy and speculate not only how it may improve outcome of respiratory diseases but also how it can enhance patient adherence to inhalers or the process of self-care.

Key Words: Innovation, Inhaler, Device

Corresponding author: Seung Won Ra, M.D.

Department of Internal Medicine, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, 877, Bangeojinsunhwan-doro, Dong-gu, Ulsan 44033, Korea

Tel: +82-52-250-7029, Fax: +82-52-250-7048, E-mail: docra@uuh.ulsan.kr

1. 서론

혁신 “Innovation”은 새로운 생각이나 아이디어를 디바이스(device)나 방법의 형태로 새로운 요구사항에 부응하는 새로운 해법의 적용을 뜻하는 단어로 발명과는 약간 다른 의미로 사용된다^{1,2}. 흡입기(inhaler device)에 있어서 innovation은 3가지 분야에서 기대할 수 있는데 디바이스 엔지니어링과 디자인, 화학(chemistry)과 조성(formulations), 그리고 디지털 테크놀로지이다³.

흡입약물 치료는 고농도의 약물을 국소적으로 전신적인 부작용 없이 폐에 직접 도달시킬 수 있는 장점이 있어 기도질환을 가진 환자들에게 매우 중요한 1차 치료제이다. 최근에는 폐가 전신적인 약물투여경로로써 경구 또는 정맥 투여보다 효과와 부작용 면에서 우월하다는 가능성이 제시되고 있다. 사실 이러한 흡입치료의 장점은 수천 년 전부터 인지되고 치료에 사용되었으나⁴, 진정한 흡입기의 innovation은 불과 60년전 후대가 가능하고 사용 편의성이 있는 정량식 흡입기(pressurized metered dose inhaler, pMDI)가 개발되면서 시작되었다. 이후 제약회사들의 막대한 투자로 개발이 가속화되었고 현재는 230개 이상의 디바이스와 약물조합이 사용 가능하다. 1987년 몬트리올 협약 후 대기의 오존층을 파괴할 수 있는 물질들의 사용이 금지되면서⁵, pMDI의 추진제였던 chlorofluorocarbons (CFC)이 hydrofluoroalkane (HFA)으로 바뀌면서 에어로졸 특성들이 괄목할 만한 발전을 이루었다⁶. 이러한 HFA-pMDI 제제들은 약제가 완전히 용해되어 있는 용액(solution)과 녹지 않고 단지 섞여 있는 현탁액(suspension)의 형태로 되어 있는데⁷, 대부분의 solution pMDI는 더 작은 에어로졸을 생성할 수 있어 폐 침착은 증가시키면서 구강내 침착을 줄여 소기도까지 전달할 수 있게 한다⁸. 일부 suspension pMDI들도 천천히 분사되는 특성(plume)을 가지고 있어 목과 구강 인두로의 관성충돌을 줄여서 말초 폐까지

도달할 수 있는 것이 보고되었다⁹.

또한, 몬트리올 협약은 더 효율적인 건조분말흡입기(dry powder inhaler, DPI)와 네블라이저의 개발을 촉구하여 흡입기의 다양성을 가져왔고, 이 시기에 새로운 흡입스테로이드(inhaled corticosteroid, ICS), 지속형 기관지확장제(long-acting β -agonist, LABA) 및 향상된 지속형 항콜린제(long-acting anti-muscarinic agent, LAMA)들이 천식과 COPD (chronic obstructive pulmonary disease) 치료제로 개발되었다¹⁰. 이외에도 낭포성 섬유증(cystic fibrosis), 당뇨, 신경질환들의 치료제로서도 흡입약물이 개발되고 있다¹¹.

흡입약물의 전달 시스템은 주로 pMDI, DPI 및 네블라이저이었지만 최근에 새로운 흡입기인 soft mist inhaler (SMI)가 추가되었고 디바이스와 formulation의 innovation으로 각광을 받고 있다¹². 네블라이저도 지속적인 발전과 향상이 되고 있으며 기존의 제트(jet) 또는 초음파를 사용한 것과 비교할 때 vibrating mesh 디바이스를 사용한 네블라이저가 훨씬 효율적인 약물전달을 가능하게 하였다¹³. 위에서 열거한 것처럼 흡입기의 innovation은 계속 지속되고 있지만 아직도 더 발전할 수 있는 여지와 기회가 있고 이에 본 종설에서 살펴보고자 한다.

2. Innovation in device engineering and design

pMDI는 HFA 추진제가 도입되면서 innovation의 절정이 있는 후 최근 20년 동안에는 크게 발전은 없었으나, 환자의 폐기능이나 흡입능력에 상관없이 일정한 약물이 분출될 수 있는 정량 밸브의 개발이나 dose counter 개선, breath-actuated device, 방출된 약물 입자크기의 분포에 대한 조절 향상 등 더 개선이 필요한 부분이 있다. 또한 소아와 고령 환자들에 특화된 pMDI 개발도 필요해 보인다¹⁴. pMDI formulation의 가장 큰 개선점 중의 하나는 에어로졸 입자를 더 작게 만들어 직경 2 mm 미만의 소기도까지 도달할 수 있게 한 점이다. 소기도는 천식과 COPD에서 만성 염증이 있다고 알려진 중요한 장소로 인식되고 있어^{15,16}, 효과적인 치료를 위해서는 약물이 소기도와 대기도에 모두 골고루 전달되는 것이 중요하다¹⁷.

최근 흡입기 디자인 부분에서의 가장 큰 innovation은 아마도 SMI (soft mist inhaler)의 개발로 생각한다¹⁸. SMI의 약물 전달 시스템은 추진제 없이 압축된 스프링의 물리적 에너지만을 이용하여 약물 용액을 uniblock을 통과시킨 후 정교한 각도로 충돌시켜서 안개와 같은 흡입가능한 에어로졸로 변화시킨다. Multi-dose이고 pMDI의 장점인 휴대성과 사용 편의성이 있으며 환자의 흡입 노력과 무관하게 에어로졸을 만든다. 또한 SMI는 네블라이저의 장점도 일부 가지고 있는데, 1.5초 이상 천천히 움직이는 미세입자(mist)를 생성하여 환자가 쉽게 흡입할 수 있게 해 준다. 만약 환자가 천천히 깊게 들이쉬는 흡입법을 잘 준수하면 상기도에 유의한 침착 없이 약물 입자가 소기도를 포함한 폐 전체에 잘 도달할 수 있을 가능성이 높다. Respimat 디바이스(Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany)는 현재 시장에서 유일한 SMI로 향후 효율적인 전달체계의 장점을 무기로 추가로 SMI 기반 흡입제들이 개발될 가능성이 있으며 디지털 버전도 이에 포함된다¹⁸.

현재 “extrafine particle” 에어로졸 사용에 대한 관심이 증가하고 있는데 이는 mass median aerodynamic diameter가 2.1 μ m 이하인 약물입자로¹⁹, 천식과 COPD 환자의 소기도까지 도달하여 치료하는 것을 목표로 하고 있다²⁰. 소기도질환은 천식환자의 ~40%에서 관찰되며²¹, COPD 환자의 ~60%에서 관찰된다²². NEXThaler (Chiesi, Parma, Italy)는 처음으로 개발된 extrafine DPI ICS/LABA 복합제이다²³. 흡입하는 동안 cyclone chamber 내에서 extrafine particle인 약물과 보다 큰 carrier particle이 분리되는 원리이다. 약물 방출은 환자의 최소 흡입유량이 35 L/min에 도달해야 작동이 되고 cyclone 내에서 약물이 carrier particle로부터 분리(de-aggregation)된다. Dose protector는 충분하지 않은 흡입에 의해서는 방출되지 않게 보호되고 있어서 약물의 full dose가 적절한 흡입속도가 되었을 때만 방출되어 효율적인 폐 전달을 도와준다. 또한, 흡입기에는 full dose 피드백 시스템이 있어 환자에게 성공적으로 전체 흡입약물이 전달된 것을 알려 준다.

일반적으로 DPI formulation에 따라서 특화된 디바이스를 사용하므로 새로운 DPI 디바이스를 디자인할 때는 약물 formulation과의 상호작용을 반드시 고려해야 하며, DPI formulation과 디바이스의 발전은 동시에 이루어져야 한다. 이상적인 DPI 조건으로 9가지가 있는데²⁴, 아직까지 모든 조건을 충족한 DPI는 없다. 더 개선된

DPI와 폭넓은 활용을 위해서 현재도 많은 연구들이 진행 중이다. 초기 DPI 디바이스는 디자인 부분에 약점이 있어 약물전달 효능이 감소하여 천식과 COPD 환자 치료를 위한 충분한 양의 약물이 목표 부위까지 도달하지 못하였다. 최근에는 DPI 디바이스들의 innovation으로 훨씬 효율적인 약물전달이 가능하게 되었고 미세입자, 나노입자, 바이오고분자물의 투여를 위한 플랫폼으로 점점 변화하고 있다¹¹. DPI는 환자의 흡입력에 의해 투여되는 흡입기이기 때문에 환자가 디바이스의 내부 저항을 극복할 수 있는 충분한 유속을 만들지 못하면 약물 입자의 불충분한 분리(de-agglomeration)와 이에 따른 효과 감소로 이어질 수 있다는 것이 가장 염려되는 DPI의 단점이다. 이러한 우려로 인해서 환자의 흡입 노력을 줄여줄 수 있는 저항이 낮은 디바이스들이 개발되어 사용할 수 있게 되었고²⁵, 배터리로 작동하는 추진기와 vibrating piezo-electric crystals를 이용하여 약물 입자를 분리시키는 3세대 “active” power-assisted DPI 디바이스들이 만들어지고 있다⁶.

네블라이저 역시 innovation이 이루어지고 있는데, 휴대용 vibrating mesh device와 소프트웨어를 통한 정교한 약물투여 조절(dosing reliability)이 가능하게 되면서 기존의 압축공기를 이용한 제트 네블라이저 또는 초음파를 이용한 네블라이저를 대체하고 있다. 실제 이러한 개선된 기능을 가진 네블라이저는 천식환자를 치료하는 임상시험에 사용되고 있으며²⁶, 많은 양의 에어로졸 낭비 없이 폐 깊숙이 투여되고 폐동맥 고혈압 환자 치료를 위한 전신적인 투여 방법으로도 사용되고 있다²⁷.

3. Innovation in device chemistry and formulations

처음으로 DPI가 도입된 지 50년 이상이 되었고, 이제는 multi-dose 디바이스가 가용하지만, 아직까지도 캡슐 형태의 1세대 single-dose 디바이스들이 널리 사용되고 있다. 컴퓨터를 사용한 유체 역학과 입자공학기술은 새로운 DPI 흡입기와 흡입약제 개발을 촉발하는 관심분야이다²⁸.

다른 약물 투여 방법들처럼 호흡기를 통한 약물 투여에 있어서 나노입자의 활용은 점점 가속화되고 있다. 특히 용해성이 좋지 않은 약물을 전신 투여해야 하는 경우, 질량에 비해 넓은 표면적을 가진 나노입자를 흡입 투여하면 폐 내 흡수되는 곳에서 빠른 약물 방출과 짧은 시간 내에 고농도에 도달 가능하고 mucociliary clearance 또는 대식세포의 탐식에 의한 제거가 적은 이점이 있다²⁹.

DPI formulation에 포함되어 있는 작은 약물 입자들은 서로 엉겨 붙는 응집력이 커서 에어로졸화 되는 것이 어려운데, 이를 극복하기 위해서 상대적으로 입자 크기가 큰 약물운반체인 락토스가 첨가제로 섞여 있다³⁰. 파우더 형태의 항생제 등 고용량으로 투여해야 하는 흡입약물을 개발 및 적용하기 위해서는 부피를 많이 차지하는 크기가 큰 약물운반체가 없어도 되는 DPI formulation이 필요하고, 혁신적인 약물분리 기전과 확산 메커니즘이 필요하게 되었다³¹. 고도화된 단일 입자 공학 기술의 도움으로 흡입하는 동안의 파우더 입자 확산과 입자간 상호작용 기전을 이해할 수 있게 되었고, 이를 조절 가능하게 하기 위한 많은 연구들이 수행되고 있다²⁸. 이러한 노력과 발전들로 인해 많은 carrier-free DPI formulation이 개발되었는데, micronized particles의 soft aggregates 형태인 spheroids, spray drying 방법을 이용한 지질 또는 아미노산의 coated particles, technosphere powder 기술(MannKind Corporation, Westlake Village, CA, USA)을 이용한 흡입 인슐린과 porous particle technology가 포함된다.

최근에 Circassia 제약회사에 인수된 Prosonix (Oxford, UK)사에서 개발한 단일 입자 공학 테크놀로지는 UMAX (Ultrasound Mediated Amorphous to Crystalline transition) 프로세스라는 기술로 흡입 LABA, ICS 및 LAMA와 같은 흡입 약제입자들을 생성하기 위한 micronization 공법에 필적한 대체 방법이다³². 제조사 측은 *in vitro* 실험에서 UMAX formulation이 기존의 micronized 약물들과 비교하여 동등하거나 우월하다고 주장하고 있다.

Technosphere 기술(Afrezza; MannKind Corporation)은 폐를 통해서 인슐린을 전신투여하기 위한 혁신적인 방법이다. 주요 구성성분은 새로운 첨가제인 fumaryl diketopiperazine으로 구형의 크리스털 같은 표면적이 넓은 입자가 매트릭스를 형성하고 있다³³. 흡입 파우더 형태인 technosphere 입자들은 표면적이 넓어 인슐린이

잘 부착되어 쉽게 폐에 도달 가능하고 PH가 6 이상에서 용해도가 높아 빠르게 녹는다. 결국 흡입 후 즉시 흡수되면서 수 분 안에 최고 혈중농도에 이른다. 약물 운반체 입자들도 충분히 작아서 흡입이 잘 되고 흡입 전에 약물과 분리될 필요가 없는 장점이 있다.

Porous particle을 이용한 흡입치료는 또 하나의 각광받는 기술인데 향후 더욱 발전할 가능성이 있다. 사실 이러한 large porous particle (LPP) 테크놀로지는 20년 전에 처음 보고되었으나 최근에 다시 주목받고 있다^{34,35}. LPP는 주로 spray drying or spray freeze drying 기술과³⁵ supercritical fluids의 급속 팽창으로 생성되며³⁶, 밀도가 낮은($<0.1 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$) 큰 입자($5 \sim 30 \mu\text{m}$)로서 국소 및 전신적 투여에 모두 활용 가능하다. 입자크기는 크지만 가벼워서 실질적인 aerodynamic diameter는 작아($\leq 4.7 \mu\text{m}$) 폐 깊숙이 침투가 가능하고 대식세포에 의한 탐식이 어려워 지속적인 약물 방출이 가능하다. 나노입자를 포함한 “hybrid” LPP 개념이 Tsapis 등에 의해 소개되었으며³⁷, 기도 내에 투여된 얇은 벽을 가진 큰 LPP로부터 나노입자 약물이 장기간 방출되는 유용한 특성을 갖게 된다. 즉, 미세입자들이 LPP 안에 encapsulated됨으로써 작은 약물입자들 사이의 접촉면을 감소시켜서 응집을 줄이고 흐름을 향상시켜서 고용량의 약물 투여가 가능하다.

Spray drying 기법으로 만들어진 PulmoSpheres (Inhale Therapeutic Systems Inc., San Carlos, CA, USA)는 LPP 기술과 비슷한 porous particle 테크놀로지를 사용하나 입자 크기가 더 작으면서 LPP 에어로졸의 장점을 동시에 가지고 있는 특성을 보인다. TOBI Podhaler 디바이스(Novartis Pharmaceuticals, Basel, Switzerland)에 사용되었으며, 낭포성 섬유증 환자의 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*) 감염을 치료하기 위해서 tobramycin을 흡입 투여하기 위한 방법으로 이용되었다. 흡입 항생제 치료는 최근 광범위한 연구와 개발 덕분에 가능하게 되었는데³⁸, 흡입치료에 의한 항생제 투여는 직접 감염부위에 고용량의 항생제가 도달할 수 있게 하여 효과적이면서 전신 부작용을 줄일 수 있는 기회를 제공한다. 흡입 항생제 투여 후 폐내 농도는 정맥투여 시보다 30배 높다고 동물실험에서 보고되었다³⁹. Tobramycin 외에도 colistin, aztreonam 및 levofloxacin formulation으로 낭포성 섬유증 환자의 폐감염 치료로 승인이 되었고 다른 흡입 항생제들도 현재 개발 중에 있다³⁸.

4. Innovation in digital technology associated with inhalers

디지털 기술은 매우 빠른 속도로 발전하고 있고, 특히 휴대폰을 이용한 기술은 사람들이 자신의 건강 상태를 감시하기 용이하여 각광받고 있다. 천식을 관리하는 도구 47개를 포함하여 천식과 관련한 휴대폰 앱이 100개가 넘는다고 발표되었고⁴⁰, 자가관리를 도와주고 환자의 치료 순응도를 높이는 데 기여할 것으로 기대되고 있다. 흡입기 사용 감시 기기(electronic monitoring devices for inhalers)는 환자 치료 순응도에 관한 구체적이고 객관적인 정보를 제공하는데, 환자들의 주관적인 보고가 정확하지 않다는 점에서 이 앱들은 치료적 결정을 내리는 데 중요하게 여겨지고 있다. 치료 순응도가 떨어지는 것을 객관적인 방법으로 의사가 정확하게 알면 불필요한 약물의 추가를 막고 환자의 병원 방문 횟수를 줄일 수 있다. 이러한 기술을 적용하는 데 있어 가장 문제가 되는 것은 가격이었지만, 최근 건강관리에서 원격감시가 중요 요소로 여겨지면서⁴¹, 이러한 기술이 점차 공공화됨에 따라 가격은 내려가고 있는 추세이다⁴². 1980년대부터 흡입기 사용 감시 장비가 도입되어 지금까지도 약물 순응도를 평가하기 위해 개발 중이다⁴³. Turbuhaler Inhalation Computer, Electronic Diskhaler, Diskus Adherence Logger는 모든 흡입 날짜와 시간을 기록하여 기구 사용을 객관적으로 감시하고자 했고, SmartMist는 흡입의 방법과 순응도를 함께 인식할 수 있어 smart inhaler 디자인에 획기적인 발전의 사례로 소개되고 있다⁴³.

흡입기 내부에 마이크로프로세서를 병합하는 경우가 증가하면서 환자의 호흡 패턴을 분석하여 폐에 전달되는 약물 용량을 더욱 정확하게 조정하는 것이 가능해질 것이라고도 기대되고 있다⁴⁴. 소위 말하는 “intelligent” 네블라이저 역시 그 활용의 한 예로, AKITA 시스템은 전자 SmartCard를 이용하여 환자의 호흡패턴과 연관시켜 기기를 조절할 수 있는데 jet 네블라이저(AKITA JET; Vectura GmbH, Caating, Germany)와 새로운 mesh 네블라이저(AKITA APIXNEB, AKITA2 APIXNEB; PARI Pharma GmbH, Crafelfing, Germany) 모두 이 방식을 적용할 수 있다. 비슷한 구조로 I-neb adaptive aerosol delivery system (Philips Respironics, Murrysville, PA, USA)이

있는데, 이 기기는 vibrating mesh 네블라이저가 들이쉴 때만 aerosol을 전달한다⁴⁵.

MyAirCoach는 유럽연합의 지원 하에 천식 환자들이 자신의 상태를 관리할 수 있는 시스템을 개발 중으로 현재 그 효용성을 평가하기 위한 임상 시험을 진행 중이다. 이 시스템은 “smart” 흡입기와 환자의 휴대폰이나 태블릿PC의 앱을 연동하여 현재 시판중인 자가관리 기구들보다 더 정교하게 만들어질 전망으로, smart 흡입기는 환자가 얼마나 투약을 잘 하고 있는지 기록하는 센서를 보유하고 있어 환자 본인조차도 인지하지 못하는 작은 변화까지 감지하는 것을 목표로 하고 있다. 디지털 기술은 환자와의 소통 및 환자의 자가관리를 향상시키고 치료 순응도 감시를 용이하게 한다는 측면에서 차세대의 흡입기 발전에 큰 역할을 차지할 것으로 보인다⁴³.

References

1. Maranville S. Entrepreneurship in the business curriculum. *J Educ Bus* 1992;68:27-31.
2. Bhasin K. This is the difference between 'Invention' and 'Innovation' [Internet]. *Business Insider*; 2012 [cited 2019 June 1]. Available from: <https://www.businessinsider.com/this-is-the-difference-between-invention-and-innovation-2012-4>.
3. Biddiscombe MF, Usmani OS. Is there room for further innovation in inhaled therapy for airways disease? *Breathe (Sheff)* 2018;14:216-24.
4. Stein SW, Thiel CG. The history of therapeutic aerosols: a chronological review. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2017;30:20-41.
5. Secretariat O. The montreal protocol on substances that deplete the ozone layer [Internet]. 1987 [cited 2019 June 1]. Available from: https://ozone.unep.org/sites/default/files/Handbooks/MP_Handbook_2019_W.pdf.
6. Lavorini F, Fontana GA, Usmani OS. New inhaler devices - the good, the bad and the ugly. *Respiration* 2014;88:3-15.
7. Stein SW, Sheth P, Hodson PD, Myrdal PB. Advances in metered dose inhaler technology: hardware development. *AAPS PharmSciTech* 2014;15:326-38.
8. Usmani OS. Small-airway disease in asthma: pharmacological considerations. *Curr Opin Pulm Med* 2015;21:55-67.
9. Johal B, Murphy S, Tuohy J, Marshall J. Plume characteristics of two HFA-driven inhaled corticosteroid/long-acting beta2-agonist combination pressurized metered-dose inhalers. *Adv Ther* 2015;32:567-79.
10. Gross NJ, Barnes PJ. New therapies for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:159-66.
11. Hickey AJ. Back to the future: inhaled drug products. *J Pharm Sci* 2013;102:1165-72.
12. Dekhuijzen PN, Lavorini F, Usmani OS. Patients' perspectives and preferences in the choice of inhalers: the case for Respimat[®] or HandiHaler[®]. *Patient Prefer Adherence* 2016;10:1561-72.
13. Ehrmann S. Vibrating mesh nebulisers - can greater drug delivery to the airways and lungs improve respiratory outcomes? *Eur Respir Pulmon Dis* 2018;4:33-43
14. Smith IJ, Bell J, Bowman N, Everard M, Stein S, Weers JG. Inhaler devices: what remains to be done? *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010;23 Suppl 2:S25-37.
15. Usmani OS. Small airways dysfunction in asthma: evaluation and management to improve asthma control. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6:376-88.
16. Bonini M, Usmani OS. The role of the small airways in the pathophysiology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2015;9:281-93.
17. Usmani OS. Treating the small airways. *Respiration* 2012;84:441-53.
18. Fink JB, Colice GL, Hodder R. Inhaler devices for patients with COPD. *COPD* 2013;10:523-35.
19. Hillyer EV, Price DB, Chrystyn H, Martin RJ, Israel E, van Aalderen WMC, et al. Harmonizing the nomenclature for therapeutic aerosol particle size: a proposal. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2018;31:111-3.
20. Lavorini F, Pedersen S, Usmani OS; Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT). Dilemmas, con-

- fusion, and misconceptions related to small airways directed therapy. *Chest* 2017;151:1345-55.
21. Usmani OS, Singh D, Spinola M, Bizzi A, Barnes PJ. The prevalence of small airways disease in adult asthma: a systematic literature review. *Respir Med* 2016;116:19-27.
 22. Grisafulli E, Pisi R, Aiello M, Vigna M, Tzani P, Torres A, et al. Prevalence of small-airway dysfunction among COPD patients with different GOLD stages and its role in the impact of disease. *Respiration* 2017;93:32-41.
 23. 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 beclometasone and formoterol to treat large and small airways in asthma. *Expert Opin Drug Deliv* 2014;11:1497-506.
 24. Islam N, Gladki E. Dry powder inhalers (DPIs)—a review of device reliability and innovation. *Int J Pharm* 2008;360:1-11.
 25. Colthorpe P, Voshaar T, Kieckbusch T, Cuoghi E, Jauernig J. Delivery characteristics of a low-resistance dry-powder inhaler used to deliver the long-acting muscarinic antagonist glycopyrronium. *J Drug Assess* 2013;2:11-6.
 26. Vogelmeier C, Kardos P, Hofmann T, Canisius S, Scheuch G, Muellinger B, et al. Nebulised budesonide using a novel device in patients with oral steroid-dependent asthma. *Eur Respir J* 2015;45:1273-82.
 27. Hill NS, Preston IR, Roberts KE. Inhaled therapies for pulmonary hypertension. *Respir Care* 2015;60:794-802; discussion 802-5.
 28. Hoppentocht M, Hagedoorn P, Frijlink HW, de Boer AH. Technological and practical challenges of dry powder inhalers and formulations. *Adv Drug Deliv Rev* 2014;75:18-31.
 29. Zhang J, Wu L, Chan HK, Watanabe W. Formation, characterization, and fate of inhaled drug nanoparticles. *Adv Drug Deliv Rev* 2011;63:441-55.
 30. Usmani OS, Biddiscombe MF, Barnes PJ. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1497-504.
 31. Healy AM, Amaro MI, Paluch KJ, Tajber L. Dry powders for oral inhalation free of lactose carrier particles. *Adv Drug Deliv Rev* 2014;75:32-52.
 32. Ruecroft G, Parikh D, Jones C. Delivering improved respiratory medicines with industrial ultrasonic particle engineering. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2011;24:A63.
 33. Leone-Bay A, Baughman R, Smutney C, Kocinsky J. Innovation in drug delivery by inhalation [Internet]. ONdrugDELIVERY; 2010 [cited 2019 June 1]. Available from: <https://www.ondrugdelivery.com/wp-content/uploads/2018/11/Nov2010.pdf>
 34. Edwards DA, Hanes J, Caponetti G, Hrkach J, Ben-Jebria A, Eskew ML, et al. Large porous particles for pulmonary drug delivery. *Science* 1997;276:1868-71.
 35. Ogienko AG, Bogdanova EG, Trofimov NA, Myz SA, Ogienko AA, Kolesov BA, et al. Large porous particles for respiratory drug delivery. Glycine-based formulations. *Eur J Pharm Sci* 2017;110:148-56.
 36. Dhanda DS, Tyagi P, Mirvish SS, Kompella UB. Supercritical fluid technology based large porous celecoxib-PLGA microparticles do not induce pulmonary fibrosis and sustain drug delivery and efficacy for several weeks following a single dose. *J Control Release* 2013;168:239-50.
 37. Tsapis N, Bennett D, Jackson B, Weitz DA, Edwards DA. Trojan particles: large porous carriers of nanoparticles for drug delivery. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:12001-5.
 38. Woods A, Rahman KM. Antimicrobial molecules in the lung: formulation challenges and future directions for innovation. *Future Med Chem* 2018;10:575-604.
 39. Goldstein I, Wallet F, Nicolas-Robin A, Ferrari F, Marquette CH, Rouby JJ. Lung deposition and efficiency of nebulized amikacin during *Escherichia coli* pneumonia in ventilated piglets. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1375-81.
 40. Huckvale K, Car M, Morrison C, Car J. Apps for asthma self-management: a systematic assessment of content and tools. *BMC Med* 2012;10:144.
 41. Simpson AJ, Honkoop PJ, Kennington E, Snoeck-Stroband JB, Smith I, East J, et al. Perspectives of patients

- and healthcare professionals on mHealth for asthma self-management. *Eur Respir J* 2017;49.
42. Chan AH, Harrison J, Black PN, Mitchell EA, Foster JM, Fowler SJ. Using electronic monitoring devices to measure inhaler adherence: a practical guide for clinicians. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:335-49.e1-5.
 43. Kikidis D, Konstantinos V, Tzovaras D, Usmani OS. The digital asthma patient: the history and future of inhaler based health monitoring devices. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2016;29:219-32.
 44. Zhou QT, Tang P, Leung SS, Chan JG, Chan HK. Emerging inhalation aerosol devices and strategies: where are we headed? *Adv Drug Deliv Rev* 2014;75:3-17.
 45. Geller DE, Kesser KC. The I-neb Adaptive Aerosol Delivery System enhances delivery of alpha1-antitrypsin with controlled inhalation. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010;23 Suppl 1:S55-9.