

Les systèmes d'inhalation en 2006

Aerosol delivery systems in 2006

J.-C. Dubus^{a,*}, E. Bosdure^a, V. Andrieu^b

^a Unité de médecine infantile et EA3287-IFR125, CHU Timone-Enfants, 13385 Marseille cedex 05, France

^b Laboratoire de pharmacie galénique, faculté de pharmacie, 13385 Marseille cedex 05, France

Disponible sur internet le 26 septembre 2006

Résumé

Les systèmes d'inhalation font l'objet d'avancées considérables. Les aérosols doseurs pressurisés ne seront bientôt plus propulsés que par l'hydrofluoroalkane-134a. Certains d'entre eux s'équipent d'un compteur de doses. De nouveaux dispositifs, mécaniques ou électrostatiques, sont prochainement attendus. Les chambres d'inhalation sont de plus en plus nombreuses et une est même verticale. Les inhalateurs de poudre sèche cherchent essentiellement à s'affranchir du débit inspiratoire du patient pour une délivrance directe de la poudre dont la production et la formulation font l'objet de nombreuses recherches. Les nébuliseurs progressent eux aussi avec mise à disposition des nouveaux nébuliseurs à tamis qui sont petits, silencieux, et rapides. D'autres appareillages cherchent quant à eux à contrôler la façon de respirer du patient le temps de la nébulisation. Couplés avec l'inhalation de particules médicamenteuses sous forme de fibres, ils pourraient représenter le dispositif idéal pour une efficacité optimale.

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Aerosol delivery systems have progressed considerably in recent years. Soon, only hydrofluoroalkane-134a will be used as propellant in pressurized metered-dose inhalers. Some of them are now equipped with a dose counter. New mechanical and electrostatic devices will soon be available. A large variety of inhalation chambers is also becoming available; now, even a vertical one exists. The challenge for manufacturers of dry powder inhalers is to design devices that deliver the powder directly into the airways, thereby reducing the patient's need for inspiratory effort; they are working actively on the formulation and production of such devices. Small, silent membrane-vibrating nebulizers with rapid delivery are becoming available. Other devices are being designed to control the patient's respiration totally during nebulization; when used with inhaled fibrous aerosol particles, these devices may be the ideal aerosol delivery systems with optimal efficacy.

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Inhalation ; Enfant ; Maladie respiratoire ; Traitement

Keywords: Nebulizers; Asthma; Inhalation treatment; Respiratory disease

1. Introduction

Depuis quelques années l'administration de médicaments par voie inhalée est courante dans des pathologies respiratoires comme l'asthme, la mucoviscidose, la bronchopathie obstructive chronique. Seuls quelques produits autorisés sont actuelle-

ment utilisés, mais, ne serait-ce que dans la mucoviscidose, le mannitol en poudre sèche, le sérum salé hypertonique à 7 %, l'azithromycine, l'aztreonam, la ciclosporine, les dextrans, le bicarbonate de sodium en nébulisation, l'amikacine sous forme liposomale font l'objet de publications récentes [1–3]. Le poumon devient également une voie thérapeutique dans des pathologies extraréspiratoires comme l'hypertension artérielle pulmonaire ou le diabète [4]. Il semble même possible d'utiliser très prochainement la voie inhalée en vaccinologie et en thérapie génique. Autrement dit la voie inhalée explose...

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jean-christophe.dubus@ap-hm.fr (J.-C. Dubus).

L'efficacité d'un traitement inhalé repose sur la quantité de médicament déposée au site à traiter. Après avoir longtemps pensé qu'en cas d'échec les fautes étaient le patient et sa technique d'inhalation, les réflexions se sont portées sur le médicament lui-même (amélioration des processus de production, travail sur la formulation du médicament inhalé, limitation des forces de cohésion entre un médicament en poudre et son vecteur, développement de la nanotechnologie, etc.) et, bien sûr, sur les dispositifs d'inhalation. Les trois dispositifs (aérosols doseurs pressurisés et ses dérivés, inhalateurs de poudre sèche, nébuliseurs) ont bénéficié en quelques années d'avancées tout à fait remarquables.

2. Aérosols doseurs pressurisés et leurs dérivés

L'efficacité d'un aérosol doseur pressurisé est conditionnée, entre autres, par le médicament contenu, le fait qu'il soit en solution ou en suspension, le gaz propulseur, la pression d'évaporation, les agents tensioactifs, les forces électrostatiques générées lors de l'atomisation, la valve doseuse, le design du contenant, la taille de son orifice d'atomisation et de celle de son cône de sortie [5]. Cela rend compte de l'extrême complexité du couple dispositif-médicament.

Récemment, une révolution est survenue dans le monde des aérosols doseurs pressurisés lors de remplacement des gaz propulseurs chlorofluorocarbonés (CFC), néfastes pour la couche d'ozone, par le gaz hydrofluoralkane-134a (HFA). Cette « simple » modification a eu comme conséquence soit le remplacement à l'identique de l'ancien médicament par sa forme HFA (Ventoline[®], Becotide[®], Beclojet[®]), soit la disparition pure et simple de certains produits (Bricanyl[®]), soit l'apparition de « nouveaux » médicaments plus performants (QVAR Autohaler[®], Nexxair[®]). Pour ces derniers, la nécessité d'utiliser une solution de dipropionate de beclométhasone, plutôt qu'une suspension, pour une bonne homogénéisation avec le gaz HFA, a permis d'obtenir un diamètre particulaire médian de l'ordre de 1 µm. Le changement de gaz propulseur a donc permis de multiplier par 6 le dépôt pulmonaire périphérique par rapport à un aérosol doseur de dipropionate de beclométhasone en suspension dans un gaz chlorofluorocarboné [6]. Il est intéressant cependant de souligner que l'amélioration de dépôt n'est pas proportionnelle à celle de l'activité anti-inflammatoire puisque cette dernière n'est augmentée que d'un facteur 2.

D'autres avancées méritent d'être soulignées. Il s'agit par exemple de la mise au point de compteurs de doses pour aérosols doseurs pressurisés qui permettent d'éviter le recours à l'hasardeuse technique de l'immersion pour avoir une idée de la vacuité ou non du dispositif. Signalons également que d'autres systèmes d'inhalation à base de liquide, probablement à d'autres fins que le traitement de l'asthme, sont prometteurs [7]. Ce sont les systèmes mécaniques, qui peuvent libérer un aérosol grâce à l'énergie générée par un piston ou un ressort mis en tension lors de la mise en route du système (Respimat[®], AERx[®]), et les systèmes électrostatiques, qui utilisent l'aérosolisation électrohydrodynamique pour transformer un liquide en un spray de fines particules, presque toutes de même taille,

grâce à un champ électrique (Mystic[®]). Le dépôt pulmonaire obtenu avec ces nouveaux inhalateurs peut avoisiner les 80 % de la dose délivrée.

Enfin, concernant les chambres d'inhalation, ce sont surtout celles de petit volume (entre 135 et 350 ml) qui se développent, tant pour le nourrisson que pour le plus grand enfant. Elles possèdent toutes un masque facial et un système à deux ou trois valves souples inspiratoires et expiratoires. Certaines sont en plastique (Aerochamber-Plus[®], AbleSpacer[®], Babyhaler[®]), d'autres sont en matériau antistatique (Aerochamber-Max[®], NES-Spacer[®], Vortex[®]). Avant d'en recommander l'usage, le clinicien doit d'abord s'assurer que ces nouvelles chambres ont démontré leur efficacité avec l'aérosol doseur qu'il souhaite prescrire [8]. Une toute dernière chambre d'inhalation, verticale celle-ci (Idehaler[®]), mérite notre attention. En effet, elle évite une déperdition médicamenteuse sur les parois à l'expiration et améliore donc la quantité de fines particules délivrées. De plus, elle peut se coupler tant à un aérosol doseur pressurisé qu'à un nébuliseur.

3. Inhalateurs de poudre sèche

Le maximum d'attention s'est porté ces dernières années sur le processus même de production de la poudre sèche (broyage à sec, cristallisation par ultrasons ou en flash, précipitation continue...). La formulation a également fait l'objet de beaucoup de recherches avec choix de particules de petite taille, ou de particules poreuses (Pulmospheres[®], AIR[®]), de faible densité, de forme allongée, ou de surface rugueuse pour diminuer les forces de cohésion-adhésion entre la molécule. D'autres vecteurs que le lactose sont pressentis pour limiter les forces particulières mais aussi l'interaction de l'agglomérat avec les forces dispersives de l'air généré dans l'inhalateur [9].

Les travaux sur le design du dispositif poudre sont en revanche moins nombreux. Il faut dire que les différents phénomènes se produisant pendant la phase de dispersion du médicament sont encore mal compris. Par exemple, on ne sait presque rien des interactions, pendant la dispersion, des particules médicamenteuses entre elles ou entre les particules et le dispositif. L'impact de la capsule dans laquelle se situe la poudre est inconnu. Cependant, grâce à la mécanique des fluides, on a pu mettre en évidence que de petites modifications du dispositif avaient de grands effets sur l'efficacité du système. Par exemple, la grille du Rotohaler[®] (ou Diskhaler[®]) semble plus intéressante que celle de l'Aerolizer[®] (ou Cyclohaler[®]) car elle induit moins de turbulences et donc moins d'impaction des particules dans le système.

Actuellement, tous les inhalateurs de poudre, y compris les plus récents comme le Handihaler[®], le Novolizer[®] ou le Twisthaler[®], sont des systèmes passifs, dépendants du débit inspiratoire du patient pour que la poudre soit délivrée. La nouvelle génération de dispositifs poudre cherche donc à s'affranchir de ce problème [10]. Le FlowCaps[®] est un système auto-déclenché multidoses délivrant le médicament pour un effort inspiratoire minime, de l'ordre de 20 l/min. En fait, l'inhalation

crée une dépression dans la capsule renfermant la poudre, puis l'air s'engouffre et crée une sorte de cyclone permettant la dispersion de la poudre à l'extérieur de la capsule. Le Spiros[®] S2 System fonctionne à un débit de 15–30 l/min. Le mouvement d'air généré disperse la poudre dans une chambre de turbulence où des petites billes tourbillonnent et cassent les agglomérats. Enfin, le Nektar Pulmonary Inhaler[®] est un dispositif conçu pour ne pas avoir besoin du débit inspiratoire du patient. La délivrance de la poudre est déclenchée par un petit bolus d'air comprimé stocké dans le dispositif et s'effectue directement dans une chambre d'inhalation. Le seul inconvénient de ce système est son relatif encombrement.

4. Nébuliseurs

La nébulisation est en pleine renaissance grâce à l'apparition de ce que l'on appelle les « smart » nébuliseurs [11]. Ces appareillages ont été conçus pour relever plusieurs défis : améliorer la délivrance du médicament, en contrôler la dose délivrée, diminuer le temps de nébulisation, être plus petits et moins bruyants, prédire les pertes extrathoraciques (et par là même la dose délivrée aux poumons), cibler le lieu de dépôt (voies centrales pour les bronchodilatateurs, alvéoles pour l'insuline, mucus pour les antibiotiques et mucomodificateurs), et surtout utiliser ou contrôler la façon de respirer du patient.

De façon récente, a été mise sur le marché une nouvelle génération de nébuliseurs dont le principe repose sur le passage d'une solution au travers d'un tamis vibrant (e-Flow rapid[®], Atomisor Pocket[®]). Le diamètre des trous du tamis, la fréquence des vibrations et les propriétés physicochimiques du produit à nébuliser font varier la taille des particules obtenues [12]. Le temps de nébulisation est très court, allant de trois à six minutes en moyenne, la vitesse de l'aérosol faible (1 m/s), le volume à nébuliser petit et le volume résiduel nul ou presque. Ces dispositifs sont petits, peuvent tenir dans la main, ne font pas de bruit. Cependant, en raison des performances de ces nébuliseurs, il faut considérer que la nébulisation devient « active » et qu'elle nécessite une réelle participation du patient à la différence de la nébulisation plus conventionnelle.

D'autres nouveautés sont en attente. L'AeroEclipse[®] est un nébuliseur à effet Venturi, équipé de valves, pour lequel la nébulisation ne débute que lorsqu'un mécanisme à ressort est déclenché, c'est-à-dire lorsque le débit inspiratoire du patient dépasse 8 l/min [13]. La nébulisation cesse à l'expiration, permettant une limitation très considérable de la déperdition médicamenteuse en comparaison avec d'autres nébuliseurs pneumatiques.

Le Prodose AAD[®] System est le successeur de l'Halolite[®], le nébuliseur dit « intelligent ». Il s'agit d'un nébuliseur permettant une aérosolthérapie adaptative, fondée sur la façon d'inhaler du patient. La délivrance se fait uniquement pendant la moitié du temps inspiratoire, cette période étant calculée par un microprocesseur analysant les trois premiers cycles respiratoires du patient. Alors que la dose délivrée par l'Halolite[®] était la même pour tous les médicaments, celle de Prodose

AAD[®] System s'adapte à chaque produit grâce à un disque de données, livré avec le médicament, permettant une dose pour un médicament donné. Ce nébuliseur a aussi la possibilité d'enregistrer la quantité de médicament délivrée, l'adhérence du patient au traitement, sa compliance par rapport aux instructions. Un tel appareillage semble favoriser la prise médicamenteuse chez les jeunes enfants [14]. Un inconvénient majeur est cependant sa durée de nébulisation qui est allongée puisque la délivrance se fait seulement sur une partie de l'inspiration.

Le programme AKITA[®] franchit encore une étape supplémentaire dans le contrôle de la respiration du patient [15]. Il calcule de façon individuelle la fréquence respiratoire et le volume total nécessaires pour l'inhalation et stocke ces informations. L'appareil indique alors au patient comment inhaler, quand arrêter d'inhaler, quand faire une pause respiratoire. En contrôlant la respiration, AKITA[®], même utilisé avec des nébuliseurs pneumatiques classiques, augmente la quantité délivrée et permet un meilleur ciblage des zones pulmonaires, en particulier les zones les plus périphériques. Couplé avec l'inhalation de « smart » particules, en particulier sous forme de toutes petites fibres pour améliorer la pénétration dans l'arbre respiratoire, il est facile dès lors d'imaginer le traitement individuel optimisé de demain. Il suffira alors simplement d'ajouter aux données respiratoires celles de la scintigraphie pulmonaire simplifiée préthérapeutique et/ou de l'IRM déterminant le diamètre oropharyngé pour délivrer le produit désiré au site souhaité [11].

5. Conclusion

Les dispositifs d'inhalation ont fait l'objet de très nombreux progrès cette dernière décennie, tant au niveau du contenant que du contenu. Sans conteste, alors qu'ils étaient délaissés au profit des autres dispositifs, ce sont les nébuliseurs qui ont le plus progressé, permettant peut-être d'imaginer le couple médicament–dispositif idéal de demain. Cependant, même avec des dispositifs de plus en plus performants, il faut garder à l'esprit qu'en matière de voie inhalée le succès revient pour 10 % au traitement et pour 90 % à l'éducation du patient [16].

Références

- [1] Daviskas E, Anderson SD. Hyperosmolar agents and clearance of mucus in the diseased airway. *J Aerosol Med* 2006;19:100–9.
- [2] Iacono AT, Johnson BA, Grgurich WF, Youssef JG, Corcoran TE, Seiler DA, et al. A randomized trial of inhaled cyclosporine in lung-transplant recipients. *N Engl J Med* 2006;354:141–50.
- [3] Hickey AJ, Lu D, Ashley ED, Stout J. Inhaled azithromycin therapy. *J Aerosol Med* 2006;19:54–60.
- [4] Dunn C, Curran MP. Inhaled human insulin (Exubera): a review of its use in adult patients with diabetes mellitus. *Drugs* 2006;66:1013–32.
- [5] Smyth HDC. The influence of formulation variables on the performance of alternative propellant-driven metered-dose inhalers. *Adv Drug Deliv Rev* 2003;55:807–28.
- [6] Devadason SG, Huang T, Walker S, Troedson R, Le Souëf PN. Distribution of technetium-99m-labelled QVAR[®] delivered using an Autohaler[®] device in children. *Eur Respir J* 2003;21:1007–11.

- [7] Dubus JC, Luc C. Inhalation chez l'enfant : quoi de neuf ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2003;43:446–9.
- [8] Voerung V, Andrieu V, Bun H, Reynier JP, Dubus JC. A new small volume holding chamber for asthmatic children: comparison with Babyhaler® spacer. *Pediatr. Allergy Immunol.* (in press).
- [9] Chan HK. Dry powder aerosol delivery systems: current and future research directions. *J Aerosol Med* 2006;19:21–37.
- [10] Chan HK, Chew NYK. Novel alternative methods for the delivery of drugs for the treatment of asthma. *Adv Drug Deliv Rev* 2003;55:793–803.
- [11] Lange CF, Finlay WH. Liquid atomising nebulizing and other methods of producing aerosols. *J Aerosol Med* 2006;19:28–35.
- [12] Schuepp KG, Jauernig J, Janssens HM, Tiddens HA, Straub DA, Stangl R, et al. In vitro determination of the optimal particle size for nebulized aerosol delivery to infants. *J Aerosol Med* 2005;18:225–35.
- [13] Rau JL, Ari A, Restrepo RD. Performance comparison of nebulizer designs: constant output, breath-enhanced, and dosimetric. *Respir Care* 2004;49:174–9.
- [14] Iqbal S, Ritson S, Prince I, Denyer J, Everard ML. Drug delivery and adherence in young children. *Pediatr Pulmonol* 2004;37:311–7.
- [15] Brand P, Beckmann H, Maas Enriquez M, Meyer T, Mullinger B, Sommerer K, et al. Peripheral deposition of alpha1-protease inhibitor using commercial inhalation devices. *Eur Respir J* 2003;22:263–7.
- [16] Fink JB. Inhalers in asthma management: is demonstration the key to compliance? *Respir Care* 2005;50:598–600.