

UNIVERSITÉ DE NANTES
FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE 2008

N°65

THÈSE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par

Pierre-Yves JUVIN

Présentée et soutenue publiquement le 16 Décembre 2008

Développement d'un aérosol de poudre sèche

Président du jury: M. Merle, Professeur de Pharmacie Galénique

Directeur de thèse : Mme Gautier, Maître de Conférences de Pharmacie Galénique

Membre du jury : Mme Perdereau, Docteur en pharmacie, Chef de Projet Galénique, Novartis

Sommaire

1. INTRODUCTION GENERALE SUR L'INHALATION ET LA VOIE PULMONAIRE	6
1.1. INTRODUCTION.....	6
1.2. LA VOIE LA PLUS UTILISEE EN AMBULATOIRE : LA VOIE ORALE.....	7
1.3. UNE VOIE INTERESSANTE : LA VOIE PULMONAIRE	7
1.3.1. Anatomie du système respiratoire.....	7
1.3.2. Délivrance de particules dans les poumons.....	9
1.3.3. Utilisation et avantages de la voie pulmonaire	10
2. AEROSOLS DE POUDRE SECHE ET INSTRUMENTATIONS UTILISES DANS L'INHALATION	12
2.1. HISTORIQUE DE L'INHALATION ET DES INHALATEURS	12
2.2. AEROSOLS DE POUDRE SECHE	23
2.2.1. Introduction	23
2.2.2. Inhalateurs passifs.....	24
2.2.2.1. Inhalateurs à dose unitaire.....	24
2.2.2.2. Inhalateur à multiples doses unitaires	25
2.2.2.3. Inhalateurs à réservoirs	25
2.2.3. Inhalateurs actifs	27
2.2.3.1. Exemple 1 : Nektar Pulmonary Inhaler	27
2.2.3.2. Exemple 2 : Inhalateur de poudre sèche de Microdose	28
2.3. ANALYSE <i>IN VITRO</i> ET CORRELATION <i>IN VIVO</i>	30
2.3.1. Introduction	30
2.3.2. Appareils utilisés – Tests <i>in vitro</i>	30
2.3.2.1. Introduction	30
2.3.2.2. Principe de fonctionnement.....	32
2.3.2.3. Caractéristiques d'un impacteur	33
2.3.2.4. Analyse des résultats	36
2.3.3. Relation <i>in vitro</i> – <i>in vivo</i>	38
2.3.4. Conclusion.....	44
3. DE LA PARTICULE AU REMPLISSAGE	46
3.1. FACTEURS INFLUENÇANT LA PERFORMANCE DES AEROSOLS DE POUDRE SECHE	46
3.1.1. Caractéristiques de la délivrance par voie pulmonaire.....	46
3.1.1.1. Mécanisme de dépôt dans les poumons	46
3.1.1.2. Les formulations utilisées sont très cohésives.....	47
3.1.2. Interactions entre particules.....	48
3.1.2.1. Introduction	48
3.1.2.2. Forces de Van der Waals.....	49
3.1.2.3. Les forces électrostatiques	51
3.1.2.4. Les forces capillaires.....	52
3.1.3. Facteurs influençant l'adhésion et l'aérosolisation	53
3.1.3.1. Taille des particules.....	53
3.1.3.2. Forme et rugosité des particules.....	53
3.1.3.3. Energie de surface.....	54
3.1.3.4. Humidité relative.....	55
3.1.3.5. Etat cristallin	55
3.2. PROCÉDES D'OBTENTION DE PARTICULES POUR AEROSOLS DE POUDRE SECHE.....	56
3.2.1. Introduction	56
3.2.2. Techniques utilisées dans l'industrie	57
3.2.2.1. Broyage	57
3.2.2.2. Séchage par atomisation.....	60
3.2.3. Procédés en cours de développement	65

3.2.3.1.	Atomisation combinée à la lyophilisation (Spray freeze drying)	65
3.2.3.2.	Technologies utilisant les fluides supercritiques	67
3.2.3.3.	Sono - cristallisation.....	69
3.2.3.4.	Emulsion/évaporation	70
3.2.3.5.	Coacervation	71
3.3.	FORMULATIONS D'AEROSOLS DE POUDRE SECHE	73
3.3.1.	<i>Ajout de Lactose</i>	73
3.3.2.	<i>Addition de fines particules</i>	76
3.3.3.	<i>Ajout d'agent de lubrification</i>	78
3.3.4.	<i>Formation d'agglomérats</i>	79
3.3.5.	<i>Formation de larges particules poreuses</i>	79
3.4.	MELANGE ET REMPLISSAGE EN CONDITIONNEMENT PRIMAIRE.....	81
3.4.1.	<i>Mélange</i>	81
3.4.1.1.	Introduction	81
3.4.1.2.	Mélange par retournement	82
3.4.1.3.	Mélangeurs à forts cisaillements	83
3.4.1.4.	Enrobage à sec	84
3.4.1.5.	Conclusion	85
3.4.2.	<i>Techniques de remplissage</i>	86
3.4.2.1.	Technique utilisant un système d'air comprimé.....	86
3.4.2.2.	Technique utilisant la vibration	87
3.4.2.3.	Conclusion	87
4.	AEROSOL DE POUDRE SECHE : QU'EN EST IL AUJOURD'HUI EN FRANCE ET QU'EN SERA-T-IL DEMAIN ?	89
4.1.	AEROSOLS DE POUDRE SECHE : QUELS PRODUITS SUR QUELS MARCHES EN FRANCE?.....	89
4.1.1.	<i>Introduction</i>	89
4.1.2.	<i>Aérosols de poudres sèches en France</i>	90
4.1.2.1.	Domaines thérapeutiques	90
4.1.2.2.	Inhalateurs commercialisés	92
4.1.3.	<i>Conclusion</i>	93
4.2.	QUELLES SONT LES ORIENTATIONS FUTURES POSSIBLES DES INHALATEURS DE POUDRE SECHE ?.....	94
4.2.1.	<i>Introduction</i>	94
4.2.2.	<i>Dispositifs d'inhalation</i>	94
4.2.3.	<i>Procédé</i>	95
4.2.4.	<i>Nouveaux types de particules utilisés</i>	97
4.2.4.1.	Nano particules	97
4.2.4.2.	Liposomes	98
4.2.5.	<i>Type de molécules administrées</i>	99
4.2.6.	<i>Conclusion</i>	99
5.	CONCLUSION GENERALE	101
6.	ANNEXES	103
7.	BIBLIOGRAPHIE.....	108

Abréviations

ACI	Andersen Cascade Impactor
AFM	Atomic Force Microscopy
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
APS	Aérosol de poudre sèche
BPCO	Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive
CFC	Chloro Fluoro Carbone
DPI	Dry Powder Inhaler
FDA	Food and Drug Administration
FEV₁	Forced Expiratory Volume in one second
FPD	Fine Particle Dose
FPF	Fine Particle Fraction
HFA	Hydro Fluoro Alcane
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
MCB	MechanoChemicalBonding
MDI	Metered Dose Inhaler
MSLI	Multi Stage Liquid Impinger
NGI	Next Generation Impactor
PA	Principe Actif
pMDI	pressurized Metered Dose Inhaler
SAS	Super critical fluid Anti Solvent
SEDS	Solution Enhanced Dispersion by Supercritical fluid
TSI	Twin Stage Impinger
VEMS	Volume Expiratoire Maximal par Seconde
UV	Ultra Violet

Partie I

Introduction générale sur l'inhalation et la voie pulmonaire

1. Introduction générale sur l'inhalation et la voie pulmonaire

1.1. Introduction

Pour avoir une activité, il est nécessaire d'introduire les médicaments dans l'organisme pour qu'ils atteignent leurs cibles. Les différentes façons de les faire entrer dans l'organisme sont nombreuses. Chaque voie est adaptée à une utilisation particulière et cette adaptation résulte précisément des caractéristiques de la voie d'administration. Donc, pour faire le bon choix, il est important de connaître les avantages, les inconvénients de chacune des modalités d'entrée dans l'organisme.

Très globalement, les voies d'entrée des médicaments sont séparées en deux catégories :

- celles qui ne touchent pas à l'intégrité des barrières de l'organisme, qui empruntent des cheminements ne nécessitant pas d'effraction (per os par exemple)
- celles qui, inversement, traversent les frontières délimitant l'individu au moyen d'une effraction de la barrière naturelle constituée par la peau, les muqueuses. (intraveineuse par exemple).

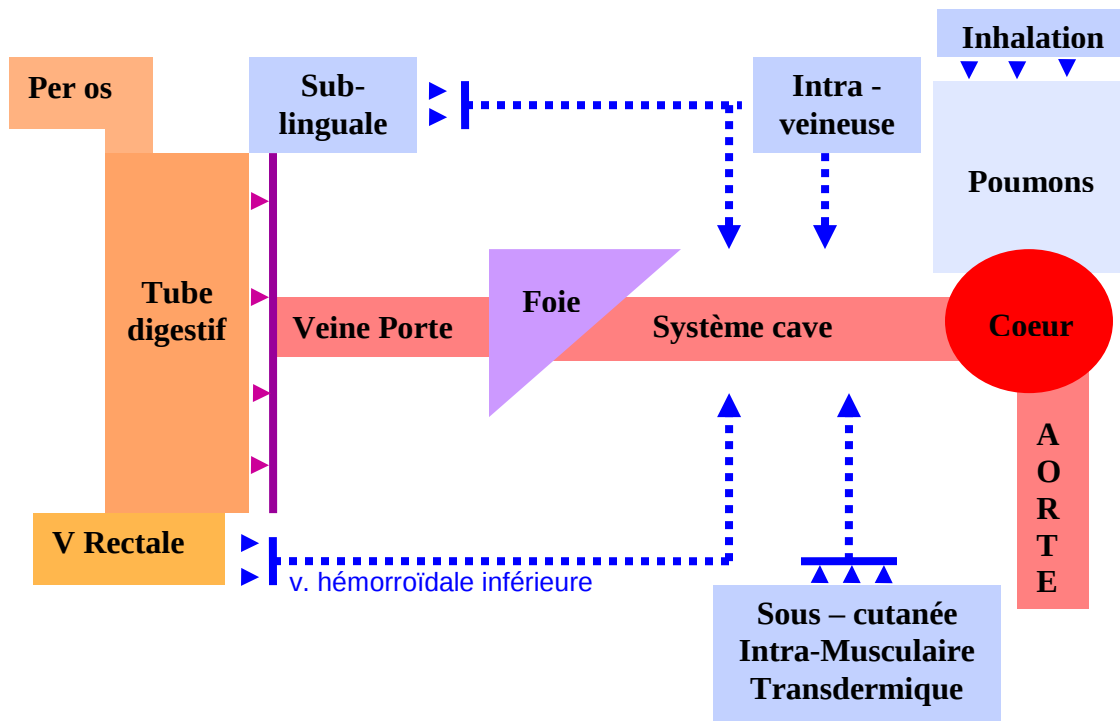


Figure 1.1.1 Différentes voies d'administration des médicaments

1.2. La voie la plus utilisée en ambulatoire : la voie orale

La voie orale est, aujourd'hui, la plus classique voie d'administration des médicaments. Le médicament est dégluti et résorbé le long du trajet digestif. Cette voie est pratique car elle utilise la voie naturelle de l'alimentation et ne nécessite aucun apprentissage particulier. Elle peut prendre en compte des quantités importantes sous réserve de la tolérance du médicament. Elle peut être mise en œuvre très facilement, à titre ambulatoire, et est répétable sans problème particulier.

A côté de ses avantages incontestables, la voie orale présente certaines particularités qui peuvent en limiter l'emploi : des limites liées au médicament qui peut être mal toléré lors de la prise, transformé, dégradé par les enzymes intestinales. C'est en particulier le cas pour toutes les substances protéiques qui sont hydrolysées par des peptidases intestinales. Les limites sont aussi liées à l'état du patient, qui doit être conscient, vigilant, bien que des administrations puissent se faire par sonde gastrique. La résorption des médicaments à travers la barrière intestinale est influencée par le fonctionnement digestif. Une anomalie de ce fonctionnement, comme les vomissements ou la diarrhée, affecte de façon importante cette résorption. La voie digestive est également la voie de l'alimentation. La coexistence d'alimentation et de prise médicamenteuse peut être un élément intéressant mais peut aussi être un élément péjoratif, limitant la résorption du médicament. De plus, il y a toujours un certain délai d'action.

Enfin, le dernier élément négatif qui n'est pas des moindres, est que la voie orale est soumise au phénomène de l'effet de premier passage hépatique. Le médicament résorbé au niveau entéral est acheminé vers le foie par les veines mésentériques puis par la veine porte. Il va traverser le foie pour passer dans la circulation générale dans les veines sus hépatiques puis la veine cave. En passant au niveau du foie, certains médicaments sont bio transformés et les dérivés formés peuvent être inactifs. Cet effet de passage hépatique constitue donc, dans un certain nombre de cas, une diminution de l'action attendue d'un médicament au regard de la quantité administrée. Parfois, il arrive que cet effet de premier passage soit complet et qu'un médicament administré par voie entérale soit totalement inactivé au passage hépatique, condamnant cette voie d'administration des médicaments (Bessard 2005).

Pour contourner les inconvénients de la voie orale, les scientifiques ont développé leur recherche sur d'autres voies d'administration. Parmi celles-ci, la voie pulmonaire offre de très belles perspectives.

1.3. Une voie intéressante : la voie pulmonaire

1.3.1. Anatomie du système respiratoire

L'arbre respiratoire est ainsi nommé parce qu'il ressemble à un arbre à l'envers. Il comprend:

- **les voies aériennes supérieures**
 - le nez
 - la bouche
 - l'arrière-gorge : oro-pharynx
 - le larynx : carrefour situé entre la bouche et l'oesophage. C'est là que les voies respiratoires croisent les voies digestives.
- **la trachée**

C'est un gros conduit constitué d'une vingtaine d'anneaux cartilagineux (le cartilage est à la fois rigide et flexible). Elle permet le passage de l'air vers les poumons. La trachée se prolonge par les bronches.

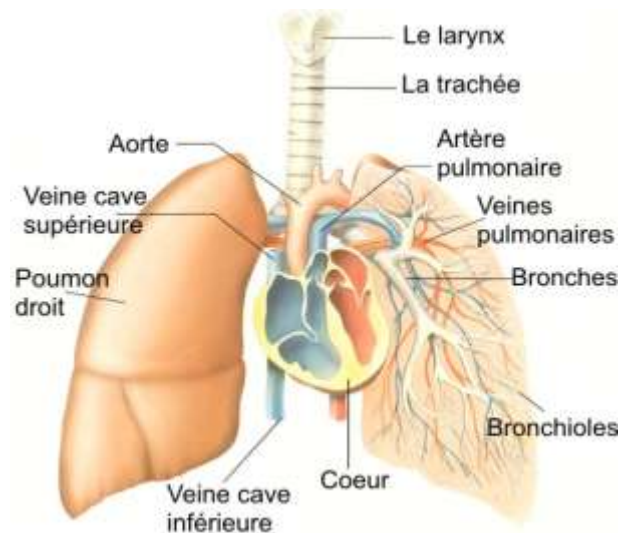


Figure 1.3.1 : Représentation de l'arbre respiratoire¹

- **les bronches**

Deux **bronches principales** desservent le poumon droit et le poumon gauche. Chacune de ces bronches se subdivise en arrivant aux poumons (au niveau du hile) en bronches lobaires puis segmentaires. Par la suite, elles se divisent en bronches de plus en plus petites, jusqu'aux bronchioles.
- **les bronchioles**

Elles n'ont pas de cartilage, sont fines comme des cheveux et se terminent par de minuscules sacs plein d'air : les alvéoles pulmonaires.
- **les alvéoles pulmonaires**

Elles sont au nombre d'environ 200 millions et représenteraient une surface de 100m² si elles étaient étalées. Les alvéoles se gonflent au cours de l'inspiration et

¹ <http://www.scarabus.info/Images/Sciences/Anatomie/respiration/poumon2.jpg>

diminuent de calibre en se vidant lors de l'expiration. Les capillaires pulmonaires sont des petits vaisseaux qui entourent l'alvéole. C'est à travers leurs parois que se font les échanges gazeux.

1.3.2. Délivrance de particules dans les poumons

L'anatomie du système respiratoire lui confère une grande particularité. Au fur et à mesure que l'on descend l'arbre respiratoire (bouche → alvéoles pulmonaires), le diamètre des conduits diminue progressivement. Les alvéoles pulmonaires ont un diamètre d'environ 200 μm . Il faut donc, pour délivrer un médicament dans les poumons, s'assurer que les particules de principe actif sont suffisamment petites pour atteindre leur cible. Le ministère français de la santé indique que les particules dont le diamètre est supérieur à 5 μm se déposent dans l'arbre respiratoire, mais elles sont drainées vers le carrefour aéro-digestif et finalement dégluties¹. La taille des particules de principe actif est donc un facteur important qui conditionne la déposition des particules dans les poumons. La commission internationale de protection radiologique a d'ailleurs validé un modèle mathématique caractérisant le dépôt des particules dans les poumons en fonction de leur taille (figure 1.3.2) (Kobrich *et al* 1994).

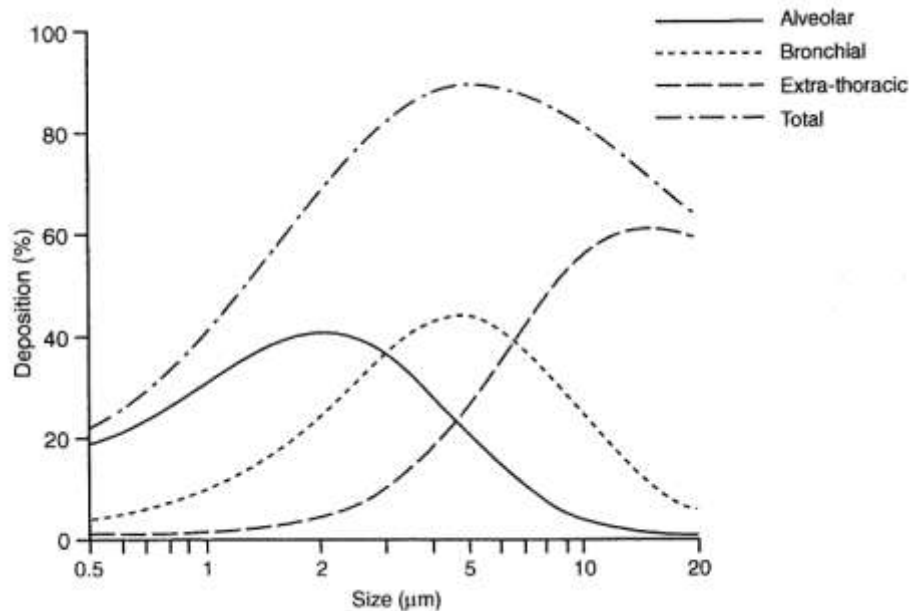


Figure 1.3.2 Lieu de dépôt des particules dans les poumons en fonction de leur diamètre (Kobrich *et al* 1994).

Ce modèle montre que la majorité des particules dont le diamètre d'environ 5 μm va se déposer dans les bronches pendant que celles dont le diamètre est inférieur à 2,5 μm iront dans les alvéoles pulmonaires. Au-dessus de 5 μm les particules ont tendance à se déposer dans les zones extra thoraciques (Kobrich *et al* 1994).

¹ Site du ministère de la santé : www.sante.gouv.fr :
<http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/saturn/2saturn2.htm>

1.3.3. Utilisation et avantages de la voie pulmonaire

C'est une voie d'absorption rapide et quasi-totale car elle évite le foie. Le médicament absorbé au niveau du poumon, passe dans l'oreillette gauche et le ventricule gauche, et ensuite dans la circulation générale. La voie pulmonaire est utilisée aujourd'hui pour des traitements locaux et systémiques :

- pour un traitement local bronchique mais avec possibilité d'absorption partielle et d'effets généraux. Les formes utilisées sont les aérosols véhiculant des médicaments tels que antibiotiques, mucolytiques, β -mimétiques, atropiniques, corticoïdes. Pour administrer par voie bronchique des produits qui sont à l'état liquide ou solide, on a recours à un certain nombre de dispositifs comme les nébuliseurs, les aérosols-doseurs pressurisés ou sprays, les inhalateurs de poudre sèche et les aérosols-doseurs autodéclenchés.
- pour un traitement général : gaz médicaux et anesthésiques généraux par inhalation. L'oxygène, le monoxyde d'azote et le protoxyde d'azote qui sont sous forme gazeuse s'administrent naturellement par voie pulmonaire. Les anesthésiques type fluothane, liquides facilement volatils, s'administrent par inhalation. La surface d'échange très grande offerte par les poumons et les alvéoles en particulier fait de la voie pulmonaire une voie intéressante pour des traitements systémiques. L'absorption sera rapide et efficace car le médicament évitera l'effet de premier passage hépatique.

Il existe plusieurs avantages de la voie pulmonaire (Rau 2005), résultant notamment, de l'intérêt d'éviter le métabolisme de premier passage intestinal et hépatique.

- les doses thérapeutiques délivrées sont plus faibles que par voie orale : ex : dose orale d'albuterol entre 2 et 4 mg alors que la dose inhalée est d'environ 0,2 mg
- l'effet d'action est rapide : 5 minutes au lieu de 30 minutes par voie orale
- pour un traitement local, le principe actif est directement délivré au niveau de la cible : les poumons.
- la voie pulmonaire est indolore, contrairement aux voies par effraction telle la voie intraveineuse.

Après cette introduction à la voie pulmonaire, l'objectif de ce travail est de présenter le développement d'un aérosol de poudre sèche. Une prochaine partie consistera à montrer comment l'inhalation s'est orientée vers les aérosols de poudre sèche. Ces derniers seront présentés ainsi que l'instrumentation analytique spécifique à cette voie d'administration. Ensuite, cette étude décrira le cheminement qui conduit de la particule de principe actif à l'étape de remplissage. Enfin, avant de conclure, la dernière partie sera consacrée à l'analyse de la place des aérosols de poudres sèche en France et aux différentes orientations que cette voie d'administration prend pour le futur.

Partie II

Aérosols de poudre sèche et instrumentations utilisés dans l'inhalation

2. Aérosols de poudre sèche et instrumentations utilisés dans l'inhalation

2.1. Historique de l'inhalation et des inhalateurs

Les nombreuses avancées considérables observées ces dernières décennies sur les dispositifs d'inhalation (Dubus 2006) pourraient faire penser que l'inhalation thérapeutique est une approche récente d'administration des médicaments. Cependant, cela serait négliger des centaines voire des milliers d'années d'histoire.

L'utilisation de l'inhalation à visée thérapeutique remonte sans doute à 2000 av JC en Inde. Le but était de traiter l'asthme et autres divers problèmes pulmonaires. Les composés fumés étaient essentiellement des mélanges d'herbes appartenant au genre *datura* (famille des Solanacées). Celui-ci contient des alcaloïdes aux propriétés broncho-dilatatrices. Les racines de *datura* étaient broyées conjointement avec du gingembre ou poivre pour en faire une pâte que l'on pouvait sécher et ensuite fumer à l'aide d'une pipe. (Gandevia 1975)

Vers 1500 av JC, les égyptiens inhalaient la vapeur de jusquiame noire (*hyoscyamus niger*, famille des Solanacées) après l'avoir jetée sur une brique chauffée. Comme son nom scientifique l'indique, cette plante contient de l'hyoscyamine qui possède des propriétés parasympholytiques.

Dans l'antiquité grecque, le savant Hippocrate (460-377 av JC) préconisait l'inhalation de vapeurs d'herbes et résines mélangées à du vinaigre et de l'huile dans un simple récipient. Ces vapeurs pouvaient être inhalées à l'aide d'un roseau qui passait au travers du couvercle du pot. Dans le même temps, les populations d'Amérique centrale et du Sud ont découvert, il y a environ 2000 ans, l'usage thérapeutique et récréationnel du tabac et autres plantes. Pour cela, ils ont confectionné des pipes très souvent ornementées (figures 2.1.1 et 2.1.2)



Figure 2.1.1 : Pipes à tabac d'Amérique du Sud
(Source : www.inhalatorium.com, avec l'aimable autorisation de Mark Sanders)



Figure 2.1.2 : Inhalateur arica retrouvé dans la région nord Chili - sud Pérou
(Source : www.inhalatorium.com, avec l'aimable autorisation de Mark Sanders)

Au moyen âge, le scientifique et philosophe espagnol Maimonides (1135 – 1204) recommande dans son livre « *Traité sur l'asthme* » l'inhalation de fumées provoquées par la combustion d'herbes médicinales telles que le datura, la jusquiame ou la belladone.

Par la suite, les scientifiques et médecins ont voulu maîtriser un peu plus ce procédé d'inhalation par la création de dispositifs de plus en plus sophistiqués. La première illustration retrouvée du schéma d'un inhalateur date de 1654 dans le livre de Christopher Bennet « *Theatri Tabidorum* » (figure 2.1.3). On peut remarquer la troublante ressemblance avec le modèle actuel Turbohaler décrit dans le chapitre suivant.

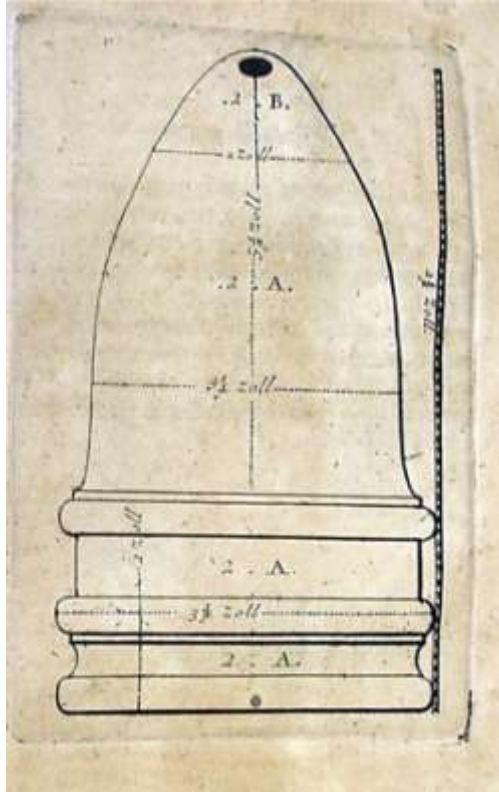


Figure 2.1.3 : Schéma de l'inhalateur de Christopher Bennet
(Source : www.inhalatorium.com, avec l'aimable autorisation de Mark Sanders)

En 1767, l'inhalation a été décrite par Philip Stern (Stern 1767) comme étant le seul moyen de directement délivrer des molécules actives dans les poumons. Dès lors, ce domaine va connaître un intérêt croissant. Le mot inhalateur va apparaître pour la première fois en 1778 dans le livre de John Mudge « *A radical and Expeditious Cure for a recent Catarrhus caught* ». Dans son ouvrage, il présente son invention faite en céramique (figure 2.1.4).



Figure 2.1.4 : Inhalateur inventé par Pr John Mudge
(Source : www.inhalatorium.com, avec l'aimable autorisation de Mark Sanders)

L'inhalateur de Mudge est une jarre en étain avec un adaptateur buccal sur le couvercle et une entrée d'air au niveau de la poignée. Lorsque le patient respire, l'air est aspiré à travers la poignée et passe au travers du liquide contenu au fond de la jarre. L'apparition de ce premier inhalateur va favoriser l'essor de la recherche dans ce domaine. A cette époque les efforts de recherche étaient motivés par le traitement de la tuberculose. Sir Charles Scudamore, dans son livre publié en 1834 (Scudamore, 1834), suggère l'inhalation de vapeurs d'iode et de ciguë pour soigner cette maladie. Il s'appuie notamment sur les travaux de nombreux médecins dont Percival, Withering, Sir Alexander Crichton, Gannell et Laennec. Une fois la réputation de l'inhalation comme une voie d'administration efficace faite, cette technique a été utilisée dans d'autres buts tel que l'anesthésie. Cependant l'anesthésie nécessite des inhalateurs encore plus perfectionnés et va profiter des nouvelles découvertes réalisées par les scientifiques français au milieu du XIX^{ème} siècle. En effet, les premiers atomiseurs ou nébuliseurs ont été développés en France vers 1850 pour répondre à la demande engendrée par le phénomène de mode d'inhalation d'eau thermale. Le professeur Auphon Euget-Les-Bains invente le nébuliseur en 1849 et le professeur Jean Sales-Girons en réalise en 1858 une version portable. Il gagna pour cette invention la médaille d'argent de l'Académie des Sciences de Paris. Son inhalateur est constitué d'une pompe à main qui aspire un liquide contenu dans le réservoir et le force à passer à travers une buse de nébulisation (figure 2.1.5).



Figure 2.1.5 : Le pulvérisateur de Sales-Girons
(Source : www.inhalatorium.com, avec l'aimable autorisation de Mark Sanders)

A cette époque, la « thalassothérapie » était très en vogue et cette invention était destinée aux patients qui ne pouvaient pas bénéficier des soins thermaux. Cet inhalateur constitue le premier inhalateur à pression. Il a été rapidement amélioré par Bergsen qui utilisa le premier le système Venturi. Au même moment un autre type d'inhalateur basé sur le même principe Venturi est développé par Dr Siegle. Cependant au lieu d'utiliser de l'air « comprimé » pour disperser et dispenser la molécule active, Siegle utilise la vapeur d'eau. Une plaque chauffante fait bouillir l'eau du réservoir. La vapeur créée passe à travers la solution médicamenteuse et entraîne le principe actif. Le patient, ensuite, inhale grâce à l'embout en verre situé à l'extrémité du dispositif (figure 2.1.6).



Figure 2.1.6 : Nébulisateur à vapeur de Siegle
(Source : www.inhalatorium.com, avec l'aimable autorisation de Mark Sanders)

Cependant, malgré toutes ces innovations, quelques autorités et académies doutent de l'efficacité réelle de ces inhalateurs et du dépôt réel des particules dans les poumons. Il a donc fallu que des expériences scientifiques prouvent la pénétration des particules dans l'arbre respiratoire. La preuve a été apportée par Demarquay par une étude réalisée sur une femme souffrant d'une fistule trachéale. Il a démontré par des tests et réactions chimiques que les particules inhalées atteignent au moins la trachée et donc le début de l'arbre respiratoire (Scudder, 1895). Cette démonstration va renforcer l'engouement et le développement de l'inhalation. Cela, d'autant plus que les médecins commencent à s'intéresser à cette technique pour traiter l'asthme. Le traitement de l'asthme par inhalation est renforcé par Charles Broadbent qui justifie dans son ouvrage (Broadbent, 1862) la dispensation de médicament directement dans les poumons. « Nous combattons l'idée qu'un remède ou combinaison de remèdes (allopathique ou homéopathique) administré par voie orale ait pu ou puisse guérir un cas d'asthme. Puisqu'ils n'atteignent pas le foyer de la maladie, leur action est dispersée dans la circulation systémique et avant d'arriver au niveau des poumons le pouvoir thérapeutique est diminué. ». Cela a favorisé encore plus l'apparition et le développement de nouveaux types d'inhalateurs. En 1863 apparaît l'un des plus fameux inhalateurs en céramique ayant jamais existé : l'inhalateur de Nelson (figure 2.1.7). Dr Scudder dit même dans son traité sur l'inhalation que cet inhalateur est le plus performant de son époque. Le design de ce dispositif suit exactement le même principe que celui de Mudge.



Figure 2.1.7 Inhalateur de Nelson

(Source : www.inhalatorium.com, avec l'aimable autorisation de Mark Sanders)

A Londres en 1864, Newton brevète le premier inhalateur de poudres sèches. En effet, il avait remarqué que les poudres devaient être finement broyées et conservées dans un environnement sec pour pouvoir atteindre l'arbre respiratoire. Ce principe est toujours appliqué de nos jours et est la base même des aérosols de poudres sèches (APS).

La reconnaissance officielle de l'inhalation comme une voie d'administration de principe actif se fait pour la première fois en 1867. La pharmacopée britannique est la première pharmacopée majeure à répertorier 5 types de « médicaments d'inhalation » :

- vapeur *acidi hydrocyanici*
- vapeur *chlori*
- vapeur *coniae*
- vapeur *creasoti*
- vapeur *iodi*

Cela montre l'acceptation par le corps médical de l'inhalation comme une pratique thérapeutique à part entière bien que les substances listées ci-dessus seraient de nos jours considérées comme dangereuses et non appropriées pour l'inhalation. Cette reconnaissance favorise la prolifération d'idées et d'inventions. Parmi celles-ci, il y a la « Carbolic Smoke Ball » brevetée en 1889 par Frederick Roe et présentée comme un « inhalateur facilitant la dispersion, l'inhalation de poudres médicamenteuses ». Le brevet décrit une boule en gomme souple et malléable possédant une grille à l'embout pour casser les agglomérats de poudres. Quand la boule est pressée, un nuage de poudre est formé. L'inhalateur était rechargeable. La « Carbolic Smoke Ball » occupe une place importante dans l'histoire, non seulement en terme d'avancée sur les aérosols de poudres sèches, mais aussi de par toute la publicité qui en a été faite et le retentissant procès qui a suivi. Des nombreuses affiches (Figure 2.1.8) vantaient les vertus de cet inhalateur « miracle » et garantissaient £100 de compensation si un patient contractait la grippe

malgré une bonne utilisation du dispositif. La poudre était un mélange de *Glycyrrhiza galba* et de plante du genre *Helleborus* combinées à du phénol. Cette mixture pouvait guérir la grippe, la toux, les rhumes, maux de gorges, bronchites, extinction de voix, maux de tête etc. Le remède était tellement miracle qu'il pouvait être aussi donné aux chiens.



Figure 2.1.8 : Publicité pour la « Carbolic Smoke Ball »
(Source : www.inhalatorium.com, avec l'aimable autorisation de Mark Sanders)

Cependant, après la plainte d'une patiente ayant contracté la grippe malgré le bon usage de l'inhalateur, le producteur, qui ne voulait dédommager la patiente, a été traduit en justice. Condamné, il dut modifier son annonce car la publicité faite a été considérée comme contrat légal. L'histoire retiendra aussi que cette patiente mourut cinquante ans plus tard... d'une grippe.

A l'image de cette dernière invention, la fin du XIX^{ème} siècle recèle d'idées toutes aussi originales les unes que les autres. Il y a eu notamment l'oreiller – inhalateur (figure 2.1.9).



Figure 2.1.10 : Photographie de l'Aerohaler
(Source : www.inhalatorium.com, avec l'aimable autorisation de Mark Sanders)

Cependant, l'avancée majeure (voire la révolution) dans l'amélioration du design survient en 1955 par l'invention du premier Pressurized Metered Dose Inhaler (pMDI) par les laboratoires Riker Labs connus aujourd'hui sous le nom de 3M Pharmaceuticals. Les chercheurs ont associé un gaz propulseur (le Fréon, nom commercial d'un mélange de Chloro-Fluoro-Carbone 12 et 114) avec une valve doseuse et des solutions de principe actif. L'autorisation de mise sur le marché est donnée par la F.D.A le 9 Mars 1956 et la commercialisation sous le nom de Medihaler-Epi débute le mois suivant. S'en suivent alors différentes déclinaisons de l'inhalateur contenant différents principes actifs dont l'isoproterenol vendus sous le nom de Medihaler-Iso (figure 2.1.11). Le principe actif est dissous dans un solvant (éthanol, eau etc.) Le mélange de gaz liquide comprimé et de CFC force la solution à passer à travers une buse de nébulisation qui disperse la solution en fines gouttelettes.



Figure 2.1.11 : Photographie du Medihaler-Iso
(Source : www.inhalatorium.com, avec l'aimable autorisation de Mark Sanders)

Cependant, des inconvénients imprévus surgissent et ralentissent l'essor des premiers pMDI. En 1971, Bell (Bell 1971) souligne le défaut majeur de cet inhalateur : les patients ont beaucoup de difficultés pour activer le mécanisme de libération du gaz propulseur tout en inspirant de façon lente et profonde. A cela s'ajoutent des problèmes

environnementaux liés à l'utilisation de Chloro-Fluoro-Carbone (CFC). Des nouvelles voies sont alors explorées pour remédier à ces inconvénients. On peut citer par exemple des inhalateurs à ultrasons ou bien encore des pMDI sans CFC. Ces dernières avancées sont fortement concurrencées par la commercialisation par Aventis au début des années 1970 d'un aérosol de poudre sèche : le Spinhaler. Cet inhalateur est très simple d'utilisation. Le patient perce la gélule des deux cotés. L'inspiration du patient provoque la rotation à grande vitesse d'une gélule. Il est alors créé un flux d'air turbulent qui désagrège les particules qui forment alors une fine poudre répondant aux bonnes caractéristiques aérodynamiques pour la pénétration dans les poumons.

Au début du XXI^{ème} siècle, 3 principales voies de recherche sont suivies. Celles-ci ont été motivées par le protocole de Montréal de 1987 qui interdit totalement l'utilisation de gaz à effet nocif sur la couche d'ozone dont les CFC. Bien qu'exemptes de l'application de ce protocole, les industries pharmaceutiques ont rapidement cherché un remplaçant aux gaz CFC. C'est ainsi que les gaz propulseurs de choix de nos jours sont les HydroFluoroAlcanes (HFA). Cette alternative est d'autant plus intéressante car la FDA n'autorisera plus l'utilisation des CFC à partir du 1^{er} Janvier 2009. Ces dernières voies citées ont considérablement progressé au cours des 10 dernières années sur le plan de l'inhalateur et de la formulation. Ces avancées technologiques permettent d'espérer d'intéressantes perspectives pour l'amélioration de la qualité de vie du patient. Le schéma 2.1.1 suivant présente un récapitulatif de l'évolution des inhalateurs au cours du XIX^{ème} siècle.

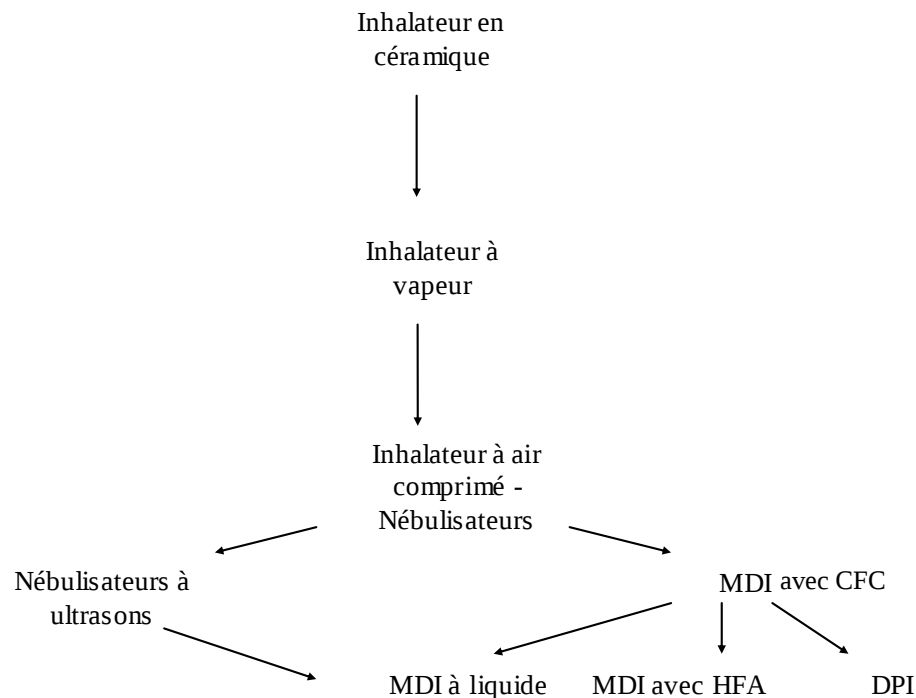


Schéma 2.1.1 : Evolution des aérosols depuis le XIX^{ème} siècle

2.2. Aérosols de poudre sèche

2.2.1. Introduction

L'ère moderne de l'aérosol de poudre sèche a commencé à la fin des années 1960 avec le Spinhaler® d'Aventis. La recherche, depuis lors, a beaucoup investi dans le domaine des inhalateurs de poudre sèche pour améliorer les performances. Cela était nécessaire au vu des premiers résultats du Spinhaler®. La figure 2.2.1 présente le dépôt dans l'arbre respiratoire d'un principe actif avec le Spinhaler®.

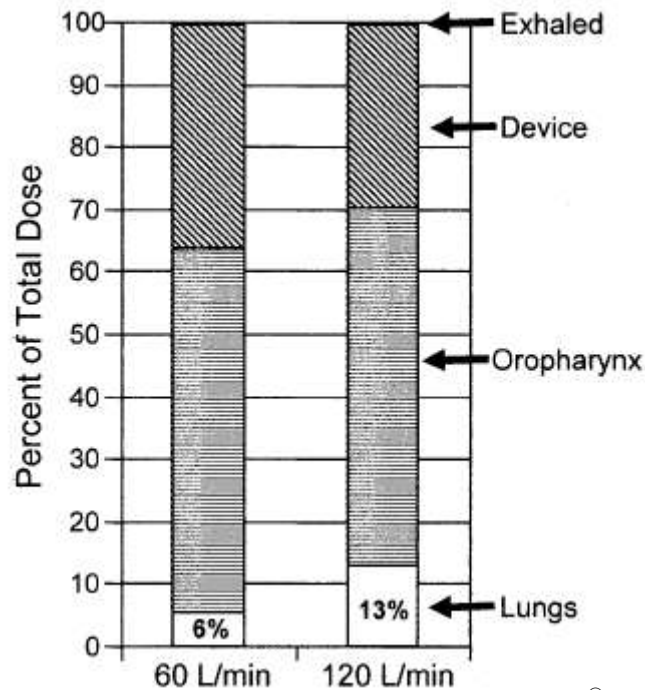


Figure 2.2.1 Dépôt du cromolyn de sodium avec le Spinhaler® à 60 & 120 L/min (Rau, 2005)

Il est frappant de voir que pour un débit « normal » d'inspiration de 60L/min, seulement 6% du principe actif atteint effectivement les poumons. L'essentiel de la molécule reste dans l'oropharynx et est ensuite avalé. Une partie non négligeable reste aussi dans l'inhalateur. C'est pour remédier à ces problèmes que de nombreux types d'inhalateurs de poudre sèche ont été développés. Différents types de dispositifs existent aujourd'hui. Cependant ils ont tous des éléments communs :

- une formulation de poudre sèche
- un mécanisme contenant ou mesurant une dose de principe actif
- un système de désagglomération de la poudre pour individualiser les particules au maximum. Si la formulation présente de gros agrégats dont la taille est supérieure à 5µm alors le principe actif ne sera pas délivré dans les poumons
- un adaptateur buccal

Les différences entre les mécanismes de désagglomération permettent de classer les types d'inhalateurs en 2 grandes catégories :

- Si ce dernier dépend de l'inspiration du patient sans autre aide extérieure, l'inhalateur est considéré comme passif.
- Si un système permet ou aide à la désagglomération de la formulation, l'inhalateur est considéré comme actif (ex : air comprimé)

2.2.2. Inhalateurs passifs

Les aérosols de poudres sèches passifs utilisent l'énergie cinétique de l'air d'inspiration pour individualiser au maximum les particules du lit de poudre. L'aérosolisation de la poudre va ainsi être dépendante de la force d'inspiration du patient. Les inhalateurs passifs peuvent être placés en 3 catégories :

- à dose unitaire
- à multiple doses unitaires
- à réservoir

2.2.2.1. Inhalateurs à dose unitaire

Une dose de principe actif est contenue dans une gélule ou un blister. La gélule ou blister est placé dans l'aérosol de poudre sèche. Ce dernier possède des pics, qui, une fois pressés par le patient, vont percer la gélule ou le blister. L'inspiration par le patient va apporter de l'air à travers les trous créés. L'air va fluidiser le lit de poudre et l'entraîner via l'adaptateur buccal dans le système respiratoire du patient.

La figure 2.2.2 présente l'Aerolizer® (Novartis) Spécialité commercialisée : Foradil®

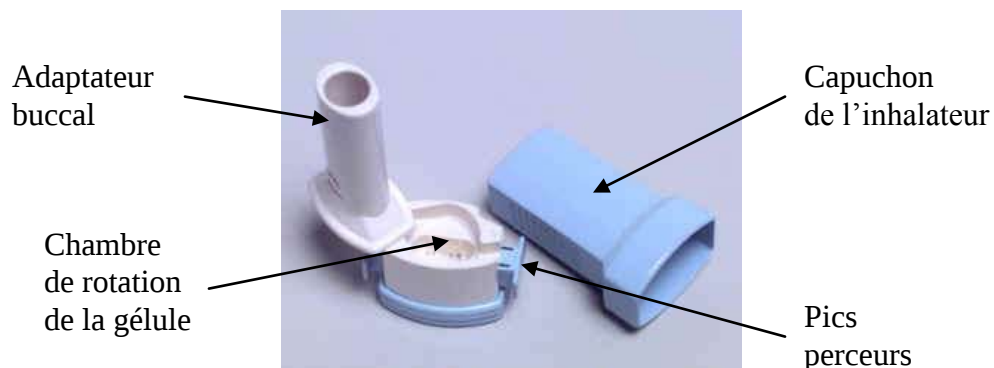


Figure 2.2.2 Aerolizer® ¹

Le patient doit placer la gélule dans le creux de la chambre de rotation. Ensuite, il la perce en pressant les deux boutons latéraux qui activent les pics perceurs. Au moment de l'inspiration, l'air arrivant par les cotés de l'inhalateur va mettre la gélule en rotation dans

¹<http://allergy.peds.arizona.edu/southwest/devices/inhalers-asthma>

la chambre de rotation. Cela va permettre à la poudre d'être entraînée par l'air à travers l'inhalateur jusqu'aux voies respiratoires du patient. Le patient retire la gélule à la fin de l'inspiration et la jette.

2.2.2.2. Inhalateur à multiples doses unitaires

Pour éviter que le patient puisse entrer en contact avec le principe actif une fois l'inspiration réalisée, certains inhalateurs contiennent, en leur sein, de multiples doses. Cela évite au patient d'avoir à placer et à retirer la gélule ou le blister avant et après chaque inhalation.

La figure 2.2.3 présente le Diskus® (GlaxoSmithKline) Spécialité :Serevent®

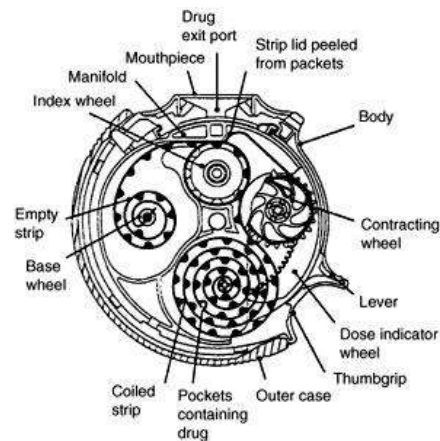


Figure 2.2.3 Photo du Diskus® et diagramme de l'intérieur de l'inhalateur¹

Le Diskus® possède 60 blisters. Ceux-ci sont enroulés en escargot à l'intérieur de l'aérosol. Lorsque que le patient appuie sur le bouton levier avant l'inhalation, le mécanisme de roues dentées place le blister en face de l'adaptateur buccal. Dans le même temps, l'aluminium recouvrant le blister est séparé de celui-ci pour l'ouvrir complètement. Le blister, ici, n'est pas percé mais ouvert. Le patient n'a plus qu'à inspirer. La bande de blisters vides s'enroule elle aussi autour d'une roue dentée dans une autre partie de l'inhalateur.

2.2.2.3. Inhalateurs à réservoirs

Ce type d'aérosols possède, dans un compartiment, la formulation contenant le principe actif. La dose à délivrer n'est pas directement prête. Elle est mesurée par volume lors de l'activation du dispositif par le patient. Cela requiert une formulation très homogène ayant des bonnes propriétés d'écoulement.

¹ www.medscape.com

La figure 2.2.4 présente le Turbuhaler® (Astra Zeneca) Spécialités commercialisées : Symbicort®, Pulmicort®, Bricanyl®

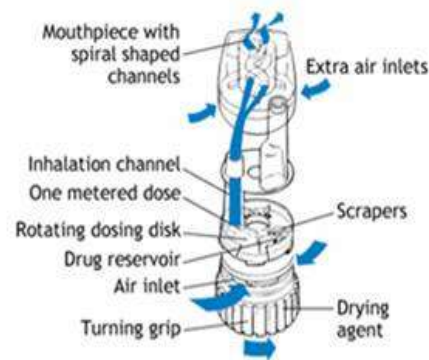


Figure 2.2.4 : Photo du Turbuhaler® et schéma explicatif de son dimensionnement¹

L'utilisation du Turbuhaler® repose en 6 étapes principales :

- Dévisser le capuchon
- Tenir le Turbuhaler® verticalement et tourner la molette vers la droite puis vers la gauche jusqu'à entendre un déclic. Cette étape permet à la poudre de remplir les cylindres doseurs du disque rotatif. Leurs volumes sont dimensionnés de façon à délivrer une dose thérapeutique. La poudre va aussi être placée en ligne du tunnel d'inhalation.
- Expirer profondément par la bouche
- Tenir l'embout buccal dans la bouche en fermant bien les lèvres autour
- Inspirer rapidement et à fond par la bouche
- Maintenir sa respiration au minimum pendant 5 secondes

Le principe de l'inhalateur réservoir, et en particulier du Turbuhaler®, a été critiqué pour sa faible protection vis-à-vis de l'humidité relative. Celle-ci pourrait favoriser l'aggrégation des particules de poudre et altérer la reproductibilité de la dose délivrée (Newman 2004).

L'inconvénient majeur des inhalateurs passifs est justement qu'ils sont passifs. Ils reposent sur le débit d'inhalation du patient pour délivrer la quantité de principe actif dans les poumons. Cela entraîne deux conséquences :

- l'inhalation doit être aussi forte et rapide que possible pour donner une énergie suffisante pour la désagglomération et l'entraînement de la formulation. Cependant, plus l'énergie est grande plus le principe actif a de chances de se déposer au niveau de l'oropharynx et d'être avalé (Brain 1993).
- Les enfants, les patients souffrant d'asthme ou de la BPCO (Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive) peuvent avoir des difficultés pour atteindre

¹ www.asthma.ca

le débit d'air nécessaire à la désagglomération et l'entraînement de la formulation. (Newman 2002)

2.2.3. Inhalateurs actifs

Ces deux limites majeures poussent de plus en plus les industriels à concevoir des inhalateurs actifs. Différents systèmes ont été inventés pour favoriser la désagglomération. Deux exemples sont présentés ci-après :

2.2.3.1. Exemple 1 : Nektar Pulmonary Inhaler

Cet inhalateur a été commercialisé notamment pour la première insuline à inhaler : Exubera®. Le dimensionnement de cet inhalateur fait que le patient n'a qu'un modeste effort à fournir pour inhaler la formulation. L'aérosolisation de la poudre est complètement indépendante du débit d'inspiration. L'inhalateur est composé de 3 parties principales comme le montre la figure 2.2.5 :

- une base contenant une pompe
- un dispositif de dispersion appelé « Transjector »
- une chambre d'aérosolisation au bout de laquelle se trouve l'adaptateur buccal.

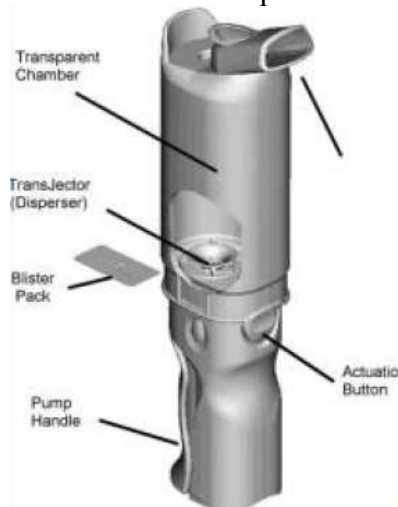


Figure 2.2.5 Diagramme simplifié de l'inhalateur de Nektar Therapeutics (White *et al* 2005)

L'utilisation et le fonctionnement de cet aérosol sont décrits ci-dessous :

- Le patient place le blister contenant une dose de principe actif dans la partie inférieure du « Transjector ».
- Il ouvre et ferme la base contenant la pompe. Cela aspire et comprime l'air
- Il presse ensuite le bouton « Actuation button » qui va percer le blister.
- Cela va dans le même temps libérer de façon soudaine l'air comprimé à travers le « Transjector » vers la chambre d'aérosolisation.
- La différence de pression rapide crée un vide qui va entraîner la poudre et la disperser dans la chambre d'aérosolisation.
- Le patient n'a plus qu'à inhaler pour aspirer le nuage de particules.

Grâce à ce système ingénieux, la dispersion de la formulation est complètement indépendante du débit d'inspiration du patient. L'inconvénient majeur de cet inhalateur est le volume de sa chambre d'aérosolisation (environ 300mL). Cela rend l'aérosol très volumineux (figure 2.2.6) et peut expliquer en partie les ventes insuffisantes d'Exubera® (Mack 2007).



Figure 2.2.6 Photographie de l'aérosol de Nektar pendant utilisation¹

2.2.3.2. Exemple 2 : Inhalateur de poudre sèche de Microdose

Un système autre que l'air comprimé peut être utilisé pour disperser la formulation. L'entreprise américaine Microdose a développé un système électronique pour faciliter l'aérosolisation de la poudre. La poudre de principe actif est contenue dans un blister scellé. Celui-ci est en contact avec un vibreur piézoélectrique. Avant inspiration, le patient perce le blister à l'aide de deux pics perceurs. Lorsque le patient inhale, un détecteur sensible au débit d'air allume automatiquement le vibreur piézoélectrique. Ce dernier va vibrer à hautes fréquences. Les vibrations créées vont désagréger la formulation en particules individuelles alors entraînées dans l'air inhalé (figure 2.2.7).

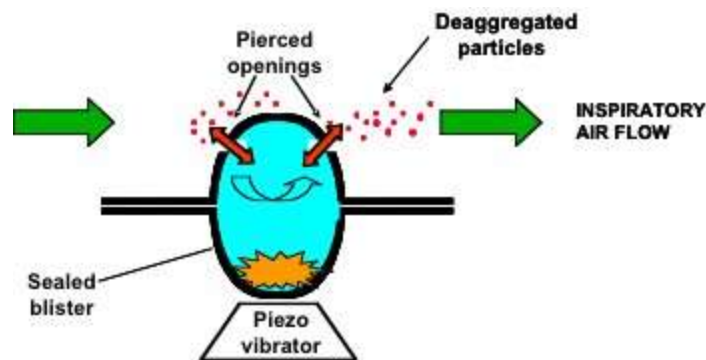


Figure 2.2.7 Principe de fonctionnement de l'aérosol Microdose²

¹ www.nature.com

² http://www.microdose-tech.com/docs/pulmonary_drug.html

Les premiers résultats obtenus par cet inhalateur sont très prometteurs (Brown *et al* 2004) :

- de 50 à 90% du principe actif est délivré dans les poumons
- les résultats sont indépendants du débit d'inspiration dans un intervalle de 15 à 80 L/min
- très bonne reproductibilité de la dose délivrée (Ecart type relatif < 2%)

Des études de développement sont actuellement en cours pour commercialiser un médicament à inhaler utilisant cet aérosol de poudre sèche.

Caractéristiques désirées d'un futur inhalateur de poudre sèche

Bien que l'inhalateur parfait n'existe pas, l'évolution des technologies permet aux scientifiques de créer un aérosol qui répond au maximum des caractéristiques désirables suivantes (Newman 2004) :

- délivrance du principe actif efficace et reproductible
- dosage *in vitro* précis et reproductible
- facile d'utilisation et ergonomie agréable pour le patient
- dépendance minimale par rapport à la technique d'inhalation
- adapté pour différentes doses et principes actifs
- insensible aux conditions ambiantes
- assurance de ne délivrer qu'une dose thérapeutique à la fois
- indique au patient que la dose a bien été inhalée
- bon rapport qualité prix
- solide et portable
- rechargeable ou réutilisable
- non agressif vis-à-vis de l'environnement (ex pas de CFC)

2.3. Analyse *in vitro* et corrélation *in vivo*

2.3.1. Introduction

Avec le développement des aérosols en général, il a rapidement fallu trouver des techniques permettant d'évaluer l'efficacité de ces inhalateurs avant de passer aux phases cliniques. Dans la première partie, il a été indiqué qu'un des paramètres clés de la délivrance de particules dans les poumons est leur taille. Ainsi les techniques vont porter sur la caractérisation de la taille des particules de l'aérosol une fois la fluidisation de la poudre déclenchée. L'une des premières méthodes recensées pour l'analyse des APS est décrite par Dimmick en 1958 (Dimmick *et al* 1958). L'aérosolisation de la poudre est créée dans une boîte cubique noire dans laquelle on enregistre la dispersion du faisceau lumineux. Cette mesure permet ainsi d'obtenir une valeur moyenne de la taille des particules au sein du nuage de poudre. Cependant cela ne donne en aucun cas une information sur le lieu de dépôt du principe actif dans l'arbre respiratoire. C'est pour cela qu'a été décrite en 1969 par Polli *et al* (Polli *et al* 1969) l'utilisation d'un « impacteur » pour déterminer avec plus de précision le parcours des particules à visée thérapeutique dans les poumons. Il s'agit d'un appareil qui recrée *in vitro* les différentes parties des poumons d'un point de vue géométrique. En effet, au fur et à mesure que l'on progresse dans l'arbre respiratoire la taille des conduits (bronches, bronchioles etc.) diminue. Cet appareil est ainsi dimensionné de façon à déterminer *in vitro* le dépôt des particules en fonction de leur taille.

2.3.2. Appareils utilisés – Tests *in vitro*

2.3.2.1. Introduction

Depuis le milieu du XX^{ème} siècle, de nombreux différents types d'appareils ont été utilisés. On les distingue en deux catégories :

- les « impactors » ou « impacteurs » en français : les particules de principe actif sont récupérées sur un réceptacle solide
- les « impingers » qui sont des « impacteurs à liquide » : les particules de principe actif sont récupérées dans une solution liquide.

Les différentes figures ci après présentent les appareils autorisés par les pharmacopées américaine¹ et européenne². Les représentations montrent que ceux-ci sont divisés en différents étages correspondant chacun à un diamètre de particules bien déterminé. Ainsi selon leurs caractéristiques aérodynamiques, les particules vont soit se déposer à un étage ou alors poursuivre le chemin, entraînées par l'air, pour se déposer à un autre étage. L'appareil est démonté et chaque étage est ensuite récupéré et analysé. La figure 2.3.1 montre les types d'impacteurs autorisés par les pharmacopées US et Européenne :

¹ United States Pharmacopeia, US 31 NF 26, 2008, Chapitre <601> Aerosols, Nasal sprays, Metered-Dose Inhalers and Dry Powder Inhaler

² Pharmacopée européenne, 6^{ème} édition, 2008, Chapitre 2.9.18. Préparations pour inhalation- évaluation aérodynamique des particules fines



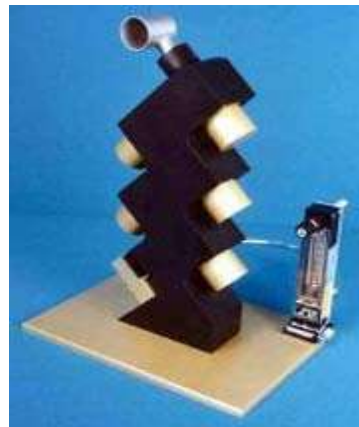
Multi Stage Liquid Impinger (MSLI)



Twin Stage Impinger (TSI)



Andersen Cascade Impactor (ACI)



Marple-Miller Impactor



Next Generation Impactor (NGI)

Figure 2.3.1 : Photos d'impacteurs à liquide¹ et impacteurs² recommandés par les pharmacopées US et Européenne

¹ Sources : www.westechinstruments.com et www.btc.iitb.ac.in

² Sources : www.cropharm.com et www.mspscorp.com,

2.3.2.2. Principe de fonctionnement

L'aérosol de poudre sèche est placé à une extrémité de l'appareil. L'autre extrémité terminale est reliée à une pompe qui crée le vide. Ce vide créé simule la force d'inhalation du patient. La poudre est alors entraînée dans le flux d'air. Les particules en fonction de leurs caractéristiques aérodynamiques vont se déposer aux différents étages de l'appareil.

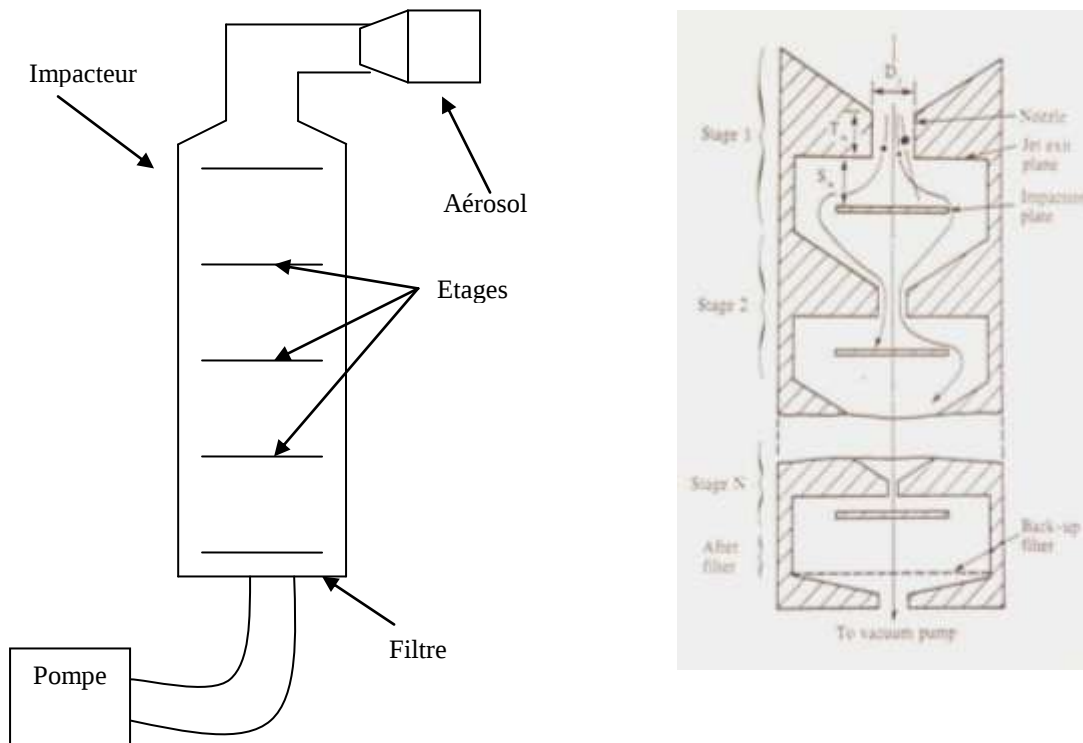


Figure 2.3.2 : Coupes transversales d'un impacteur hors fonctionnement (gauche) et pendant fonctionnement (droite).

Contrairement aux pMDI avec lesquels il est nécessaire de coordonner l'activation du gaz propulseur et l'inspiration, la vaste majorité des APS ne fonctionnent que grâce à la force d'inspiration du patient. Ainsi la dose de principe actif délivrée dépend uniquement de la force et de la durée d'inspiration du patient. Pour simuler *in vitro* une inhalation il faut donc déterminer deux paramètres : le débit et temps d'inhalation. Ceux-ci dépendent en fait de la résistance à l'inspiration offerte par l'aérosol. Plus la résistance est grande, plus le débit et le temps d'inspiration devront être fort et long pour délivrer un volume V d'air.

Détermination du débit d'inhalation Q

Pour établir le débit d'inhalation Q correct qui doit être utilisé, il est d'abord nécessaire de s'assurer que le débit choisi engendre une différence de pression (ΔP) au niveau de l'inhalateur comparable aux résultats *in vivo*. Les pharmacopées européennes et américaines considèrent qu'un ΔP d'environ 4kPa est très représentatif du ΔP créé par les

patients au cours de l'inhalation. En utilisant une valve de contrôle, le débit Q est alors ajusté pour obtenir un ΔP de 4kPa.

Détermination du temps d'inhalation t

Une fois le débit Q établi, il est très simple de déterminer le temps d'inhalation nécessaire pour délivrer le volume V souhaité.

$$t = \frac{V}{Q}$$

avec t : temps de test (seconde), V : volume souhaité (m^3) et Q : débit ($m^3.s^{-1}$)

Il est admis que 4 litres d'air est généralement le volume inspiré par un homme de taille moyenne d'environ 70Kg. La pharmacopée européenne recommande ainsi de calculer le temps de test sur un volume $V = 4L$ (Chapitre 2.9.18) de la Pharmacopée Européenne.

2.3.2.3. Caractéristiques d'un impacteur

Le but de l'analyse par impacteur est de déterminer le profil de dépôt *in vitro* des particules de principe actif en fonction de leurs caractéristiques aérodynamiques. Pour cela chaque étage est dimensionné de façon à correspondre à un diamètre aérodynamique de particule bien particulier. Chaque étage est plus ou moins percé de trous plus ou moins petits.

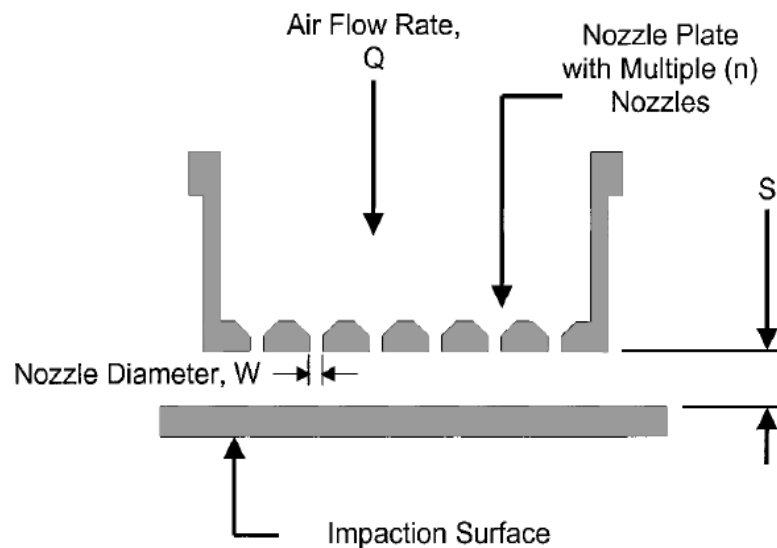


Figure 2.3.3 Schéma typique d'un étage d'un impacteur (Marple *et al*, 2003)

Pour pouvoir efficacement séparer les particules en fonction de leur diamètre aérodynamique le dimensionnement d'un étage doit répondre à deux critères très stricts :

1 - Le nombre de Reynolds du flux d'air à travers les trous doit être compris entre 500 et 3000. (Le régime ne doit pas être trop turbulent) (Marple *et al* 1974)

$$Re = \frac{\rho W v}{\mu} = \frac{4\rho Q}{n\pi\mu W}$$

avec :

ρ : masse volumique de l'air

W : diamètre de l'orifice

v : vitesse moyenne de l'air au niveau de l'orifice

μ : viscosité de l'air

Q : débit de l'air

n : nombre d'orifices à l'étage considéré

2 - La distance orifice/réceptacle doit être 1 à 10 fois supérieure au diamètre d'un orifice. (Marple *et al* 1974)

$$1 \leq \frac{S}{W} \leq 10$$

avec S : distance orifice – étage

Par ailleurs, le comportement d'une particule dans un fluide en mouvement est décrit par le nombre de Stokes.

$$St = \frac{\rho_p C d_p^2 v}{9\mu W} = \frac{4QC_{ae} d_{ae}^2}{9n\pi\mu W^3}$$

avec :

ρ_p : masse volumique de la particule

C : Facteur de lissage de Cunningham

C_{ae} : Facteur de lissage de Cunningham pour une particule de diamètre d_{ae}

d_p : diamètre de la particule

d_{ae} : diamètre aérodynamique

v : vitesse moyenne de l'air au niveau de l'orifice

μ : viscosité de l'air

Q : débit de l'air

n : nombre d'orifices à l'étage considéré

W : diamètre des orifices à l'étage considéré

Si le nombre de Stokes est très supérieur à 1 alors les particules vont continuer en ligne droite lorsque le fluide contournera l'obstacle.

Si le nombre de Stokes est très inférieur à 1 alors les particules vont suivre la trajectoire du fluide et contourner les obstacles avec lui.

On définit d_{50} comme étant le diamètre aérodynamique pour lequel 50% des particules sont entraînées par le fluide et 50% sont collectées sur le réceptacle. Ce d_{50} est appelé diamètre de coupure. Il correspond au diamètre caractéristique de chaque étage. Il a été expérimentalement montré que pour d_{50} donné le nombre de Stokes est plus ou moins constant et de valeur : $St^{0.5} = 0.495$ (Rader 1985). Ainsi pour dimensionner chaque étage pour un diamètre de coupure spécifique, il suffit de résoudre l'équation du nombre de Stokes. Le résultat obtenu est fonction de la taille W et du nombre n d'orifices pour un débit donné. Il reste alors à choisir les bonnes combinaisons de n et W pour que les conditions 1 et 2 soient vérifiées.

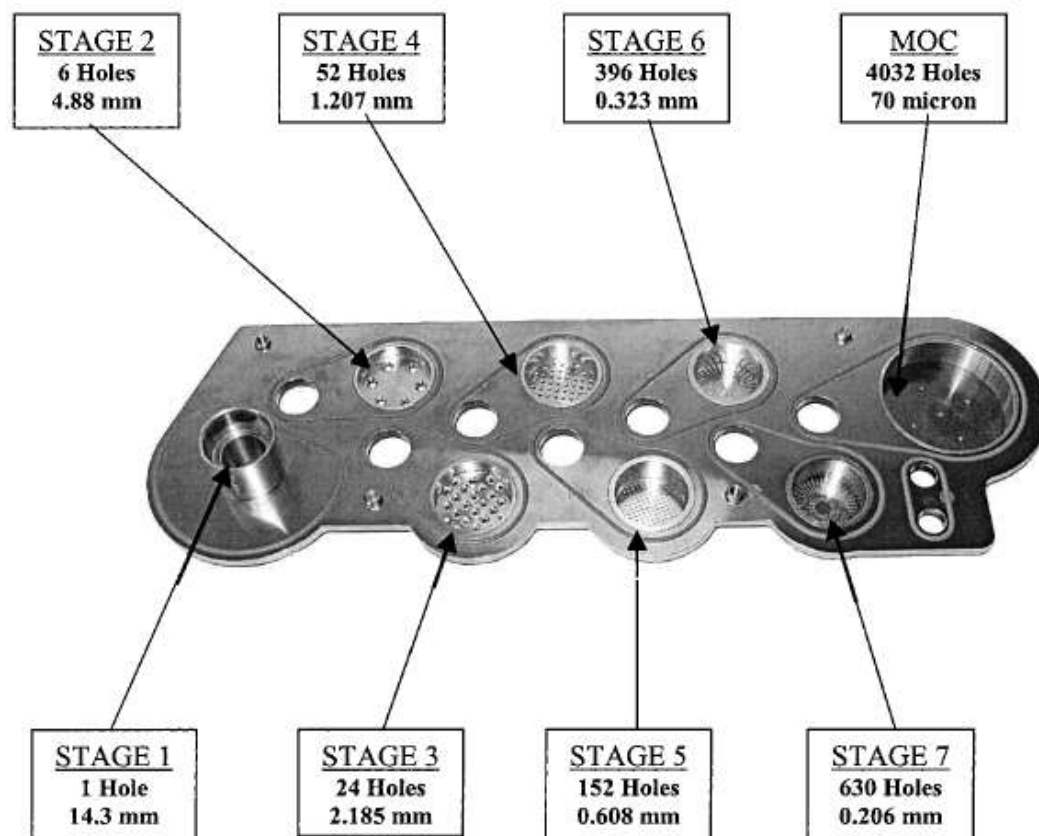


Figure 2.3.4 : Exemple de dimensionnement d'un Next Generation Impactor (Marple *et al*, 2003)

Comme mentionné précédemment le débit d'inhalation dépend de la résistance offerte par l'inhalateur au moment de l'inspiration. Ce débit n'est donc a priori pas connu et par conséquent le diamètre de coupure d_{50} non plus. C'est pour cela que pour chaque nouvel

inhalateur étudié, le débit va changer et il faudra recalculer les diamètres de coupures de chaque étage.

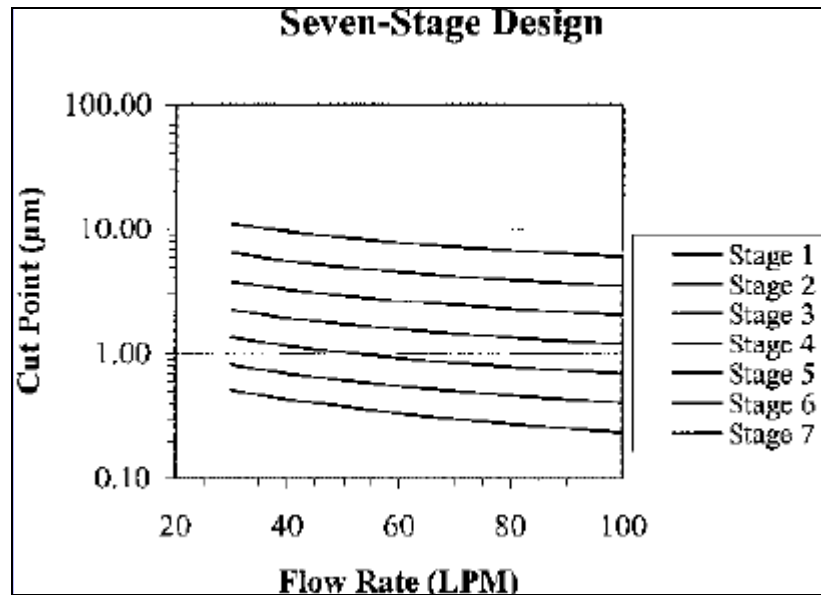


Figure 2.3.5 : Diamètre de coupure théorique des étages d'un Next Generation Impactor en fonction du débit (Marple *et al* 2003)

2.3.2.4. Analyse des résultats

Chaque partie du dispositif (inhalateur, étages, filtres etc.) est récupérée et la quantité de principe actif recueillie à chaque endroit est quantifiée par différentes techniques telles que HPLC UV-Visible etc. Le résultat obtenu est un profil de la quantité de principe actif déposé en fonction du diamètre aérodynamique ou de l'étage correspondant.

Prenons l'exemple (Copley 2007) d'une formulation contenant 50µg de principe actif A. L'analyse par Next Generation Impactor se fait à un débit de 30L/min. Les résultats sont regroupés dans la figure 2.3.6.

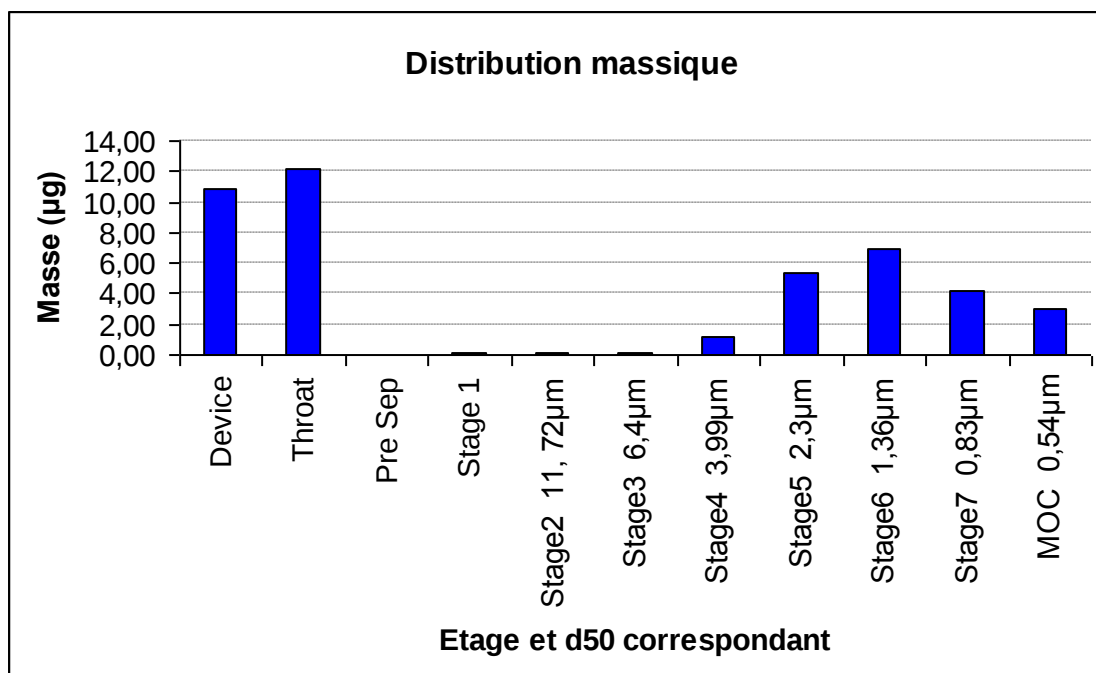


Figure 2.3.6 : Exemple de profil obtenu par analyse par Next Generation Impactor

Dans cet exemple, une grande quantité de principe actif (23µg sur un total de 50µg) se trouve au niveau des premiers étages du NGI. Cela signifie que lors de l'inhalation ces 23µg de molécule active se situeront au niveau de l'inhalateur et dans la bouche et gorge du patient. Le but final de cette analyse est de déterminer la quantité de principe actif qui atteindra les poumons profonds. Cette quantité reflète la performance de l'aérosol de poudre sèche. Elle est nommée FPD ou FPF.

FPD : Fine Particle Dose. C'est la masse totale des particules dont le diamètre aérodynamique est inférieur à 5µm (Pharmacopée Européenne 2008, Chapitre 2.9.18)

FPF : Fine Particle Fraction $FPF\% = \frac{FPD}{\text{masse initiale de PA}} \times 100$

La FPD peut être déduite de la courbe cumulative de dépôt, comme le montre la figure 2.3.7.

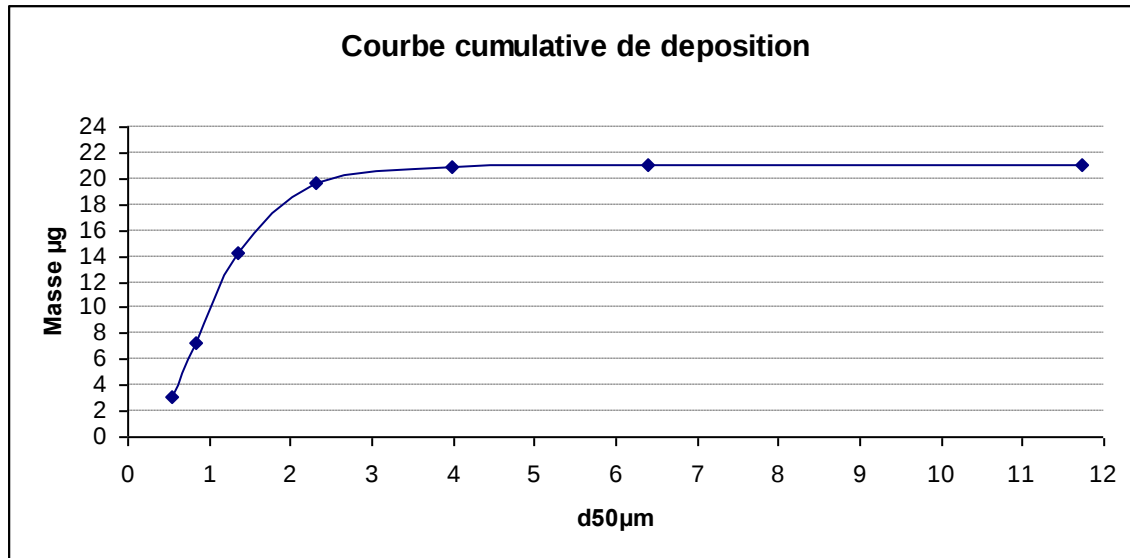


Figure 2.3.7 : Exemple de courbe cumulative de dépôt obtenue après analyse par NGI

Pour cet exemple la FPD est d'environ 21µg et la FPF est d'environ 42%. Plus les FPD et FPF seront grandes plus la dose délivrée dans les poumons sera importante et plus l'aérosol de poudre sèche sera considéré comme performant.

2.3.3. Relation *in vitro* – *in vivo*

Il est tentant de considérer un impacteur comme une forme de simulation de l'appareil respiratoire. Cependant, il existe deux limites majeures à une telle approche :

- les appareils fonctionnent à débit d'air constant pour conserver les diamètres de coupure constants. Cela ne représente pas la variation du flux d'air inspiré/expiré lors d'un mouvement de respiration.
- les tests ne s'effectuent pas dans des conditions de température et d'humidité relative équivalentes à celles que l'on peut trouver dans les poumons.

La prise de conscience des lacunes des impacteurs a amené les scientifiques à conduire des études sur la pertinence de la simulation de l'arbre respiratoire par ces appareils. Dunbar et Mitchell (Dunbar et Mitchell, 2005) ont récemment montré la faible correspondance entre la théorie et les résultats *in vivo*. Ils ont superposé les courbes de collection de principe actif des différents diamètres de coupure des différents étages d'un ACI avec les courbes de collection de principe actif dans plusieurs régions de l'appareil respiratoire (extra thoracique, bronches, bronchioles, alvéoles) (figure 2.3.8).

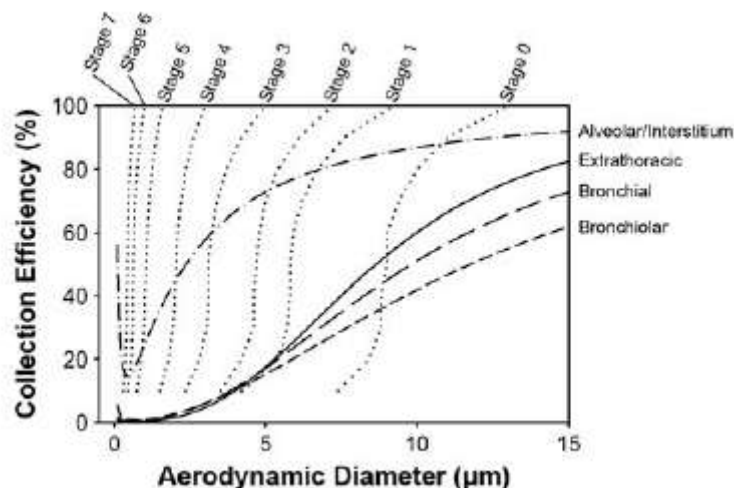


Figure 2.3.8 Courbes de collection du principe actif d'un Andersen Cascade Impactor et régions morphologiques des poumons (Source Dunbar et Mitchell, 2005)

Comme le montre la figure 2.3.8, l'adéquation entre l'*in vitro* et l'*in vivo* est notablement imparfaite. En effet, un nombre non négligeable de particules possédant un diamètre aérodynamique supérieur à 5 μm atteignent les alvéoles et bronchioles. (~ 20 % et ~40% respectivement). Il est donc difficile, à partir de résultats *in vitro*, de définir l'endroit exact de dépôt du principe actif dans les poumons. Pourtant la théorie et les recommandations officielles des autorités de santé suggèrent de ne prendre ne compte que les particules dont le diamètre aérodynamique est inférieur à 5 - 6 μm.

Malgré ces imperfections, les autorités demandent dans les dossiers d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) des résultats compris dans un strict intervalle de spécification en termes de diamètre aérodynamique. Ceci est notamment basé sur le syllogisme suivant : puisque le diamètre aérodynamique est la caractéristique déterminante du dépôt de la formulation dans les poumons et que le dépôt dans les poumons influence fortement la réponse thérapeutique, le diamètre aérodynamique doit pouvoir prédire la réponse clinique des aérosols de poudre sèche (Howarth, 2001). Pourtant, concernant les aérosols de poudre sèche, il y a un manque flagrant d'indice prouvant la corrélation entre l'effet thérapeutique et le diamètre aérodynamique. Mitchell *et al* (Mitchell *et al*, 2007) n'ont recensé en 2007 que 7 études entre 1982 et 2005 comparant le diamètre aérodynamique et la réponse thérapeutique. Quatre études parmi ces 7 sont consacrées aux aérosols de poudre sèche. Le tableau 2.3.9 suivant résume les 4 études menées sur les APS.

Aérosol	Principe actif / Dosage	FPD ou FPF	Population étudiée	Résultats
Turbuhaler	Terbutaline, dosage jusqu'à 2mg	3 FPD suivant les différents dosages : 5, 40 et 90 µg	12 asthmatiques	Meilleure réponse thérapeutique (mesurée par FEV ₁) pour une FPD de 90µg par rapport à 5µg. Pas de différence entre 90µg et 40µg ni entre 40µg et 5µg (Personn, 1990)
Aérosol de poudre sèche interne	Albuterol, 400µg	FPF de 25 à 40%	12 asthmatiques et 12 volontaires sains	Aucune corrélation entre la FPF déterminée <i>in vitro</i> et la réponse thérapeutique (Srichana, 2005)
Novolizer	Salbutamol, dosage de 50µg à 400µg	FPF de 18 à 47%	12 asthmatiques	Même réponse thérapeutique quelque soit la dose et la FPF (Weda 2002)
Novolizer	Salbutamol De 400 à 1600µg	FPF de 10 à 51%	6 asthmatiques	Effets secondaires (chute du taux de potassium dans le sang) fortement corrélés à la dose et FPF (Weda 2004)

Tableau 2.3.9 Tableau résumé des 4 études comparant la réponse thérapeutique aux résultats *in vitro* d'un aérosol de poudre sèche

Bien qu'il ne fasse aucun doute que le diamètre aérodynamique influence la réponse thérapeutique aux aérosols de poudre sèche, l'importance de la variation de ce diamètre est trop peu comprise même pour des molécules largement utilisées telles que les broncho-dilatateurs (exemple : Salbutamol). Pourtant, la 4^{ème} étude suggère une évidente corrélation entre les effets secondaires et le diamètre aérodynamique. Cela indique que le taux de principe actif qui n'atteindra pas sa cible entraînera des effets indésirables. Il est donc crucial de considérer non plus le dépôt pulmonaire total mais le dépôt régional pulmonaire. Carstairs *et al* (Carstairs *et al*, 1985) et Mak *et al* (Mak *et al* 1990) ont montré que les récepteurs aux principes actifs utilisés comme broncho-dilatateurs dans les maladies respiratoires (telles que l'asthme et la Broncho-Pneumopathie-Chronique-Obstructive BPCO) ne sont pas répartis de la même façon dans l'arbre respiratoire (figure 2.3.10). Il ne suffit donc pas juste de délivrer le principe actif dans les poumons, mais de le délivrer au bon endroit dans les poumons.

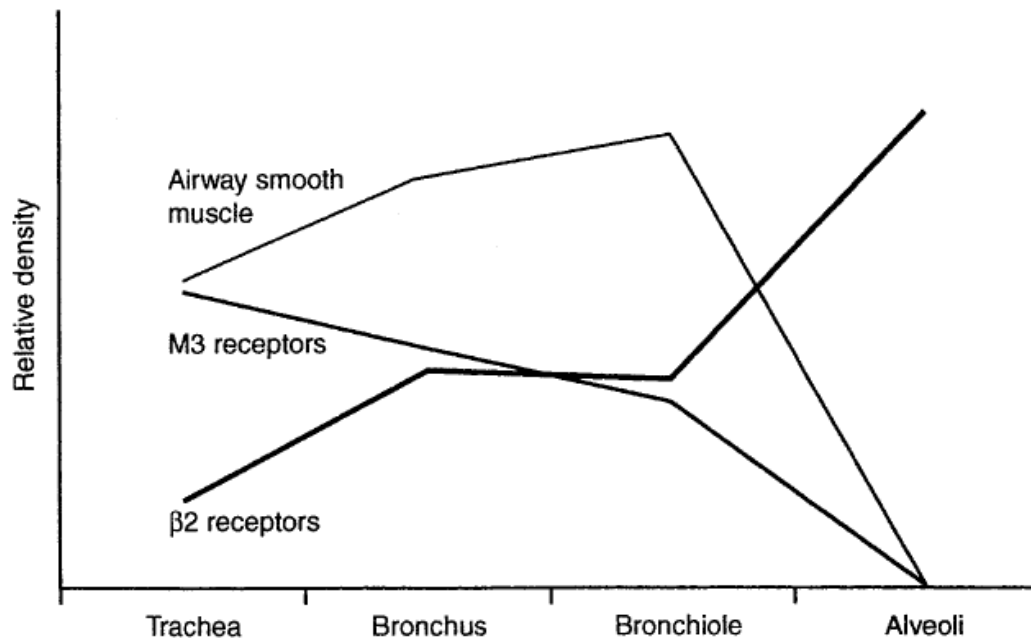


Figure 2.3.10 : Répartition des muscles lisses, récepteurs muscariniques M3 et récepteurs beta2 dans les poumons humains (Howarth, 2001)

Les principaux broncho-dilatateurs utilisés dans le traitement de l'asthme sont :

- les $\beta 2$ mimétiques qui vont agir sur les récepteurs $\beta 2$ du système sympathique
- les anti-cholinergiques qui vont agir comme antagonistes des récepteurs muscariniques M3

De par la figure 2.3.10, un $\beta 2$ mimétique devra aller profondément dans les poumons et atteindre les alvéoles pour avoir un effet maximal, alors qu'un anti-cholinergique n'aura qu'un intérêt faible à atteindre les alvéoles pulmonaires car les récepteurs M3 se situent dans la partie supérieure de l'arbre respiratoire. Une étude de Zanen et Lammers (Zanen et Lammers 1994) sur le salbutamol ($\beta 2$ mimétique) a montré que la taille idéale des particules de principe actif était de $2,8\mu\text{m}$ pour avoir un effet de broncho dilatation maximale (mesurée par le VEMS Volume Expiratoire Maximal par Seconde ou FEV en

anglais). Une taille supérieure comme 5 μ m est trop grande pour que le maximum de récepteurs β_2 soit atteint alors qu'une taille plus petite comme 1,5 μ m laisse les particules soumises à l'expiration (figure 2.3.11).

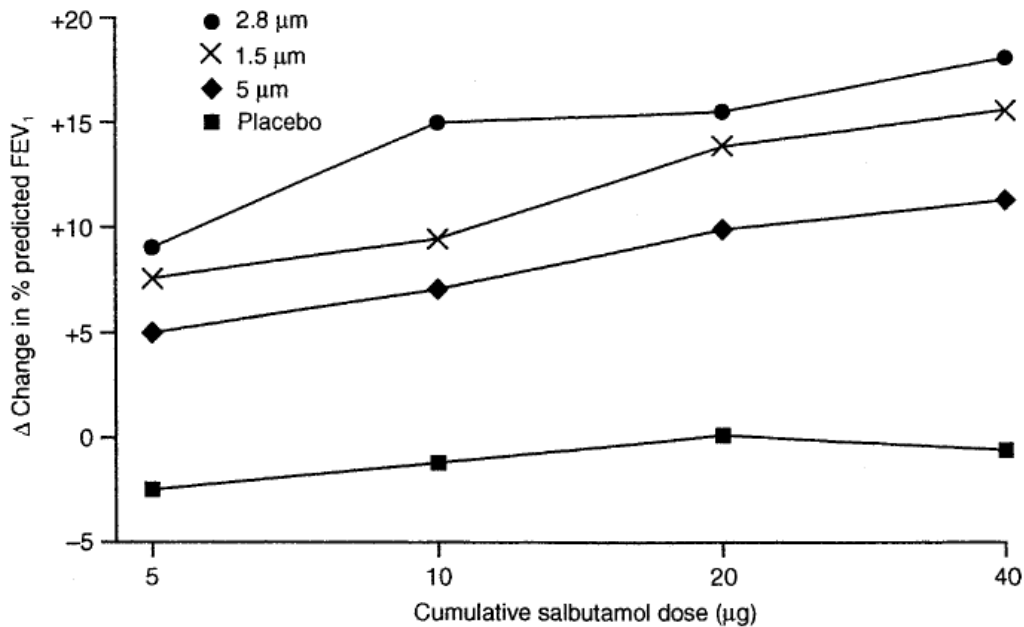


Figure 2.3.11 : Comparaison des effets de la taille des particules de salbutamol sur le Volume Expiratoire Maximal par Seconde (Zanen et Lammers 1994)

La taille des particules influe donc fortement sur leur endroit de dépôt dans les poumons ce qui affectera l'effet thérapeutique et les effets secondaires. Pour confirmer cela Zanen et Lammers ont comparé deux formulations du même principe actif β_2 mimétique : le fenoterol (Zanen *et al*, 1999). Une formulation est constituée de particules possédant une étroite distribution de taille centrée autour de 2,8 μ m (mono dispersée) alors que la seconde possède des particules ayant une large distribution de taille (poly dispersée). Les 2 principaux résultats sont les suivants :

- 180 μ g de fenoterol mono dispersé donne la même broncho dilatation (évaluée par VEMS) que 800 μ g de fenoterol poly dispersé
- les particules n'atteignant pas les récepteurs β_2 pulmonaires passent dans le sang et engendrent des effets indésirables. Dans la formulation contenant 800 μ g de fenoterol, beaucoup de particules passent dans la circulation systémique et provoquent des effets non souhaités tels que la réduction du taux de potassium dans le sang et une action sur le tremor musculaire (figure 2.3.12).

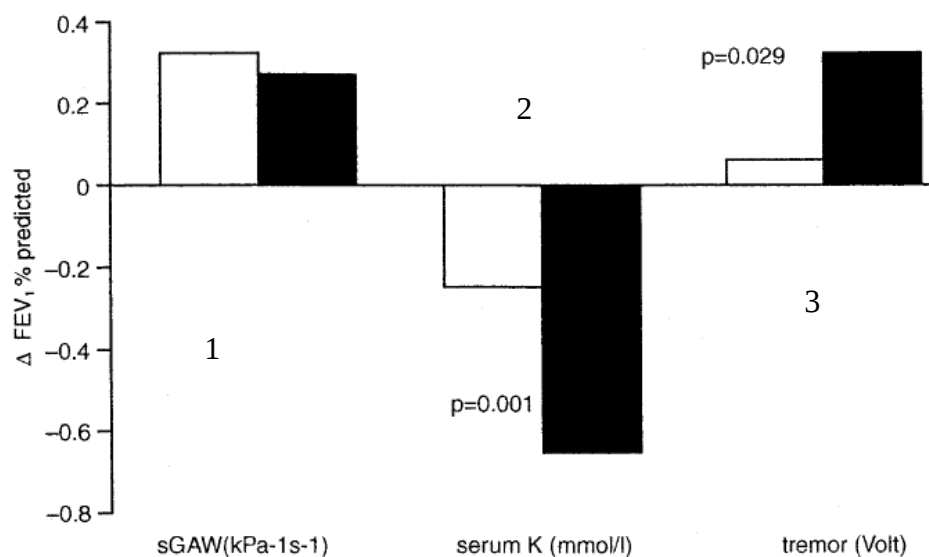


Figure 2.3.12 : Comparaison des effets de deux formulations de fenoterol sur la conductance dans les voies respiratoires (1), le taux de potassium dans le sang (2) et l'effet sur le tremor musculaire (3). En blanc formulation mono dispersée et en noir formulation poly dispersée (Zanen et Lammers 1999)

Ainsi de par les précédentes études il apparaît évident que la taille des particules va conditionner leur efficacité thérapeutique via leur endroit de dépôt au niveau des poumons. En fonction du type de principe actif et d'inhalateur, cibler de façon précise la taille idéale des particules permet d'améliorer l'efficacité thérapeutique et diminuer les effets secondaires. Pritchard (Pritchard, 2001) a, par exemple, déterminé pour les corticostéroïdes inhalés en fonction de la taille des particules l'endroit de dépôt, l'efficacité thérapeutique locale attendue et le taux d'absorption systémique (tableau 2.3.13).

Taille des particules (µm)	Dépôt local	Efficacité thérapeutique attendue	Absorption systémique
> 6	Bouche, début de l'œsophage	Pas d'efficacité	Absorption via le tractus gastro intestinal possible
2-6	Parties haute et centrale de l'arbre respiratoire	Efficacité maximale	Absorption notoire via les poumons
<2	Alvéoles pulmonaires	Faible efficacité	Grande absorption systémique

Tableau 2.3.13 : Dépôt régional de corticostéroïdes inhalés et leurs effets

Encore une fois, en prenant l'exemple des corticostéroïdes inhalés largement répandus dans le traitement des maladies respiratoires, ce tableau indique que le dépôt local du principe actif régule l'efficacité thérapeutique, l'absorption systémique et donc les effets

indésirables. Cette dernière remarque pointe du doigt la voie déjà exploitée du traitement de maladies non respiratoires par voie pulmonaire. En effet, un principe actif délivré de façon précise dans les alvéoles pulmonaires va passer dans la circulation systémique pour aller exercer son action.

2.3.4. Conclusion

La relation entre les tests *in vitro* et les effets thérapeutiques est complexe et n'est pas toujours directe. Cela va essentiellement dépendre du type de principe actif et de la localisation de ses cibles dans les poumons. Bien que surestimé par les tests *in vitro*, le dépôt total dans les poumons peut être plus ou moins apprécié par ceux-ci (Newman 1998). Une étude plus approfondie de la localisation du principe actif dans l'arbre respiratoire par gamma scintigraphie par exemple, peut contribuer de façon forte à la prise de décision et à l'amélioration du développement d'inhalateur (Newman 2000).

Partie 3

De la particule au remplissage

3. De la particule au remplissage

Ce troisième chapitre explore toute la partie du développement liée aux poudres sèches contenues dans les APS. Les facteurs influençant la performance des aérosols de poudre sèche sont présentés dans un premier temps afin de comprendre les paramètres critiques considérés pour le dimensionnement des procédés utilisés. Ensuite, les principaux types de formulation seront étudiés avant d'expliquer les deux grands principes de remplissage.

3.1. Facteurs influençant la performance des aérosols de poudre sèche

3.1.1. Caractéristiques de la délivrance par voie pulmonaire

3.1.1.1. Mécanisme de dépôt dans les poumons

Pour obtenir un effet thérapeutique, les particules inhalées doivent parcourir le chemin tortueux de l'arbre respiratoire pour se déposer au niveau des alvéoles pulmonaires (aussi appelées « les poumons profonds »). Au niveau supérieur de l'arbre respiratoire, le dépôt est régi par les impacts des particules dus à leur inertie. Dans les parties plus profondes des poumons le dépôt des particules est gouverné par la sédimentation et donc la force de gravitation. Le dépôt par diffusion est surtout important pour les particules dont le diamètre est inférieur à $0,5\mu\text{m}$ (figure 3.1.1).

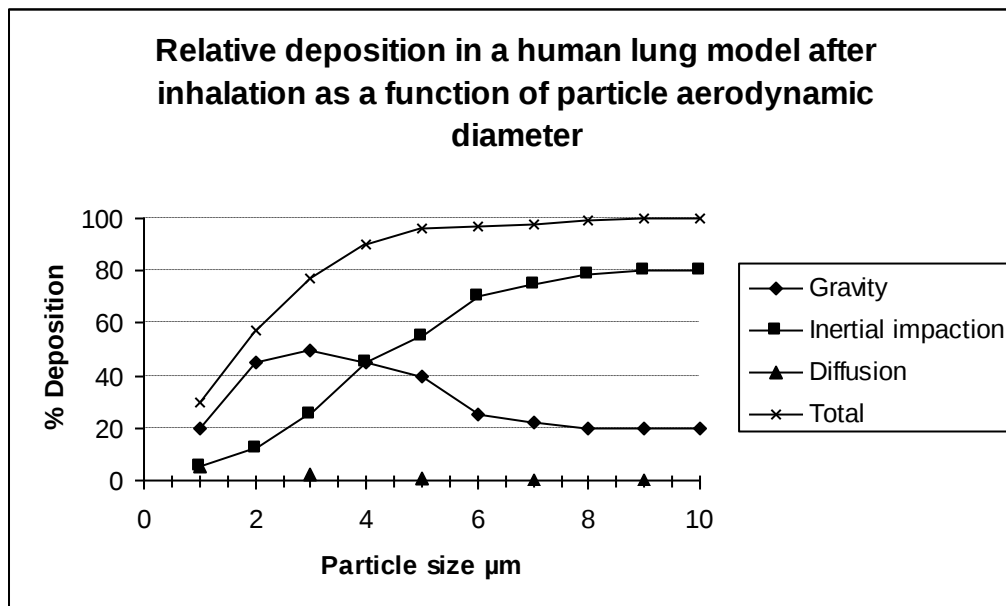


Figure 3.1.1 Dépôt relatif des particules en fonction de leur diamètre aérodynamique (Reproduction d'après Gerrity *et al* 1979)

La figure 3.1.1 montre que l'inertie des particules et la gravité sont les deux facteurs importants à considérer pour des particules dont le diamètre aérodynamique est supérieur

à 1µm. Il est défini comme le diamètre d'une sphère de masse volumique standard (1g.cm⁻³) qui possède la même vitesse terminale de sédimentation que la particule considérée.

$$d_a = d_{ve} \sqrt{\frac{1 \times \rho_p \times C_{c \ d_{ve}}}{\chi \times \rho_0 \times C_{c \ d_a}}}$$

d_a : diamètre aérodynamique

d_{ve} : diamètre en volume équivalent

ρ_p : masse volumique de la particule considérée

ρ_0 : masse volumique standard (1g.cm⁻³)

χ : facteur dynamique de forme (égal à 1 si la particule est parfaitement sphérique)

C_c : facteur de correction de lissage de Cunningham

Cependant, même si la plupart des particules de poudres pharmaceutiques ne sont pas sphériques, il est communément admis que des particules ayant un diamètre géométrique entre 1 et 5µm peuvent atteindre les poumons profonds (Bates *et al* 1966). Les deux mécanismes principaux affectant leur dépôt sont donc l'impaction inertielle et la sédimentation par gravité.

3.1.1.2. Les formulations utilisées sont très cohésives

Malheureusement, de si petites particules engendrent de nombreux problèmes. En effet, une telle réduction de taille augmente considérablement la surface de contact entre les particules (figure 3.1.2).

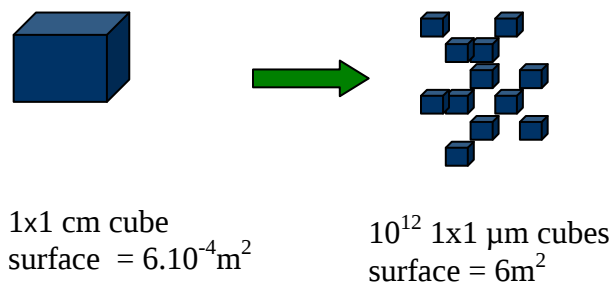


Figure 3.1.2 Exemple de réduction de diamètre et augmentation de surface

Il en résulte que la poudre est très cohésive à cause de la grande surface de contact offerte. De telles poudres sont alors difficiles à séparer, ont de mauvaises propriétés d'écoulement et d'homogénéité. Cela n'est pas seulement un problème pour l'aérosolisation mais aussi pour la production à grande échelle car elles sont très difficilement manipulables. Développer un APS est donc un challenge à la fois pour trouver une formulation qui convient à l'aérosolisation et la production à l'échelle industrielle. Tous les APS passifs utilisent le principe de création d'un flux d'air turbulent

¹ Hinds, W.C, Properties, behaviour and measurement of airborne particles, Aerosol Technology, (1999)

pour disperser la formulation. L'aérosolisation, la désaggrégation et la dispersion de la formulation sont amorcées par l'inspiration du patient. Ces derniers mécanismes sont fortement influencés par les propriétés physico-chimiques de la formulation.

3.1.2. Interactions entre particules

3.1.2.1. Introduction

Les interactions entre particules sont dues à des liaisons physiques nettement moins importantes que les liaisons covalentes. Bien que plus faibles, elles jouent malgré tout un rôle important dans les formulations. On peut classer ces interactions en 2 grandes catégories :

- l'adhésion : ensemble des forces existant entre particules de natures chimiques différentes
- la cohésion : ensemble des forces existant entre particules de même nature chimique

Les interactions entre particules dans les formulations pharmaceutiques sont les résultantes d'une combinaison de différentes forces :

- les forces de Van Der Waals
- les forces électrostatiques (Coulomb)
- les forces capillaires

L'importance et l'influence de chaque force vont dépendre des propriétés physico-chimiques de la poudre, du procédé utilisé et des conditions extérieures. La figure 3.1.3 montre l'importance des ces trois forces en fonction de la distance entre les particules. Les particules d'aérosols de poudres sèches étant très petites, la distance les séparant les unes des autres est également faible. Ce diagramme est donc très utile pour comprendre les phénomènes physiques prépondérants dans une telle formulation.

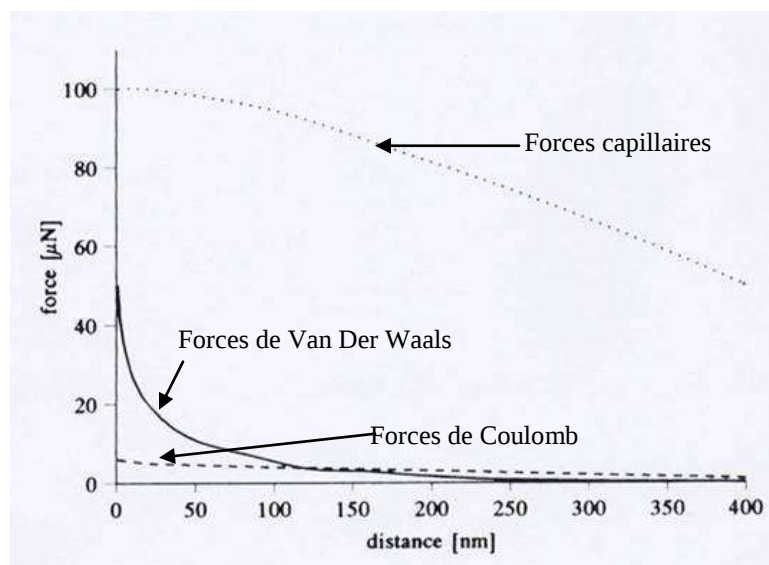


Figure 3.1.3 Importance des forces de Van der Waals, capillaires et de Coulomb dans l'interaction particule - particule. (Podczek 1998)

Si l'humidité relative est importante, les forces capillaires sont prédominantes et vont entraîner la formation de ponts stables entre particules. En revanche dans une atmosphère sèche, les forces de Van der Waals vont gouverner les interactions particules – particules. Enfin, au cours d'un procédé (transport, broyage etc.) les particules peuvent se charger ou se décharger et dans ce cas il faudra prendre en compte les forces électrostatiques.

Ces forces sont dominantes seulement pour les petites particules puisque la gravité tend à devenir la principale force avec l'augmentation de masse et donc de taille en général. Plus la taille des grains est faible, plus les forces de capillarité et de Van der Waals sont significatives par rapport à la gravité (figure 3.1.4). Même pour des particules de taille caractéristique égale au millimètre, l'action de la pesanteur est compensée par les forces capillaires et de Van der Waals. On peut ainsi considérer que la gravitation joue un rôle négligeable sur les poudres sèches pour aérosols.

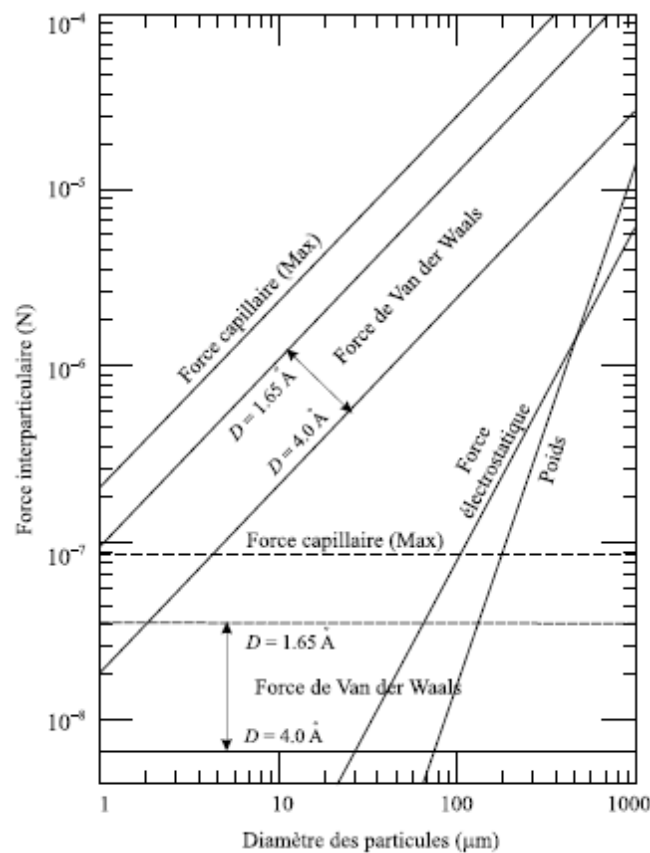


Figure 3.1.4 Evolution comparée des forces de Van der Waals, de la force capillaire, de la force électrostatique et de la force gravitaire en fonction de la taille des particules (Soulié, 2005)

3.1.2.2. Forces de Van der Waals

Les liaisons de Van der Waals sont des interactions électriques de faible intensité entre atomes ou molécules. Elles sont cependant d'une importance considérable pour expliquer la plupart des comportements vu leur nombre très important. Elles sont très fortes lorsque

la distance entre les particules est faible et diminuent lorsque celle-ci devient plus grande. Elles sont constituées de 3 types de forces :

- **Les forces de Keesom** (force d'orientation) ou interaction dipôle permanent / dipôle permanent.

Elles sont généralement liées à l'électronégativité et apparaissent entre au moins deux molécules polaires. Elles jouent une grande part dans l'agencement des molécules les unes par rapport aux autres. Pour vaincre les forces de Keesom, il faut en général apporter une énergie allant de 0,5 à 3 kJ.mol⁻¹.

- **Les forces de Debye** (forces d'induction) ou interaction dipôle permanent / dipôle induit

Les forces de Debye sont les forces intermoléculaires résultant de l'interaction entre un dipôle permanent et un dipôle induit. Les atomes et molécules sont polarisables ; la polarisabilité résulte de la déformation du nuage électronique suite la présence d'un champ électrique créé par le voisinage d'une molécule. Pour vaincre les forces de Debye, il faut en général apporter une énergie allant de 0,02 à 0,5 kJ.mol⁻¹.

- **Les forces de London-Van der Waals** (forces de dispersion) ou interaction dipôle induit / dipôle induit

Ces forces existent à cause du mouvement aléatoire des électrons qui engendre un léger moment dipolaire temporaire. Ce moment dipolaire induit peut alors interagir avec un autre moment dipolaire induit de la même façon. L'énergie potentielle d'interaction (en Joule) entre deux molécules 1 et 2 peut alors, selon la théorie de London, s'écrire de la façon suivante :

$$E = -\frac{1}{d^6} \left[\frac{3}{4} \cdot \frac{h \cdot \nu \cdot \alpha_1 \cdot \alpha_2}{4 \cdot \pi \cdot \epsilon_0^2} \right]$$

d : distance moyenne entre les deux molécules

h : constante Planck (6,626.10⁻³⁴ J.s)

ν : fréquence électronique d'absorption

α : polarisabilité électrique

ε₀ : permittivité diélectrique du vide (8,854.10⁻¹² C².m⁻¹.J⁻¹)

A partir de cette énergie d'interaction, Debye a établi une approximation de la force d'interaction entre deux sphères. Grâce à l'approximation de Debye, la force d'interaction peut s'exprimer en fonction des rayons R1 et R2 des deux sphères :

$$F_{\text{interaction}} = \frac{R1 \cdot R2}{R1 + R2} \cdot 2\pi \cdot W_p \cdot d$$

où $W_p(d)$ est le potentiel d'interaction entre les deux particules. Dans le cas de 2 sphères en contact on peut assimiler le potentiel d'interaction à deux fois l'énergie de surface des sphères.

$$W_p \cdot d = 2\gamma$$

avec γ : énergie de surface

L'équation devient alors :

$$F_{\text{interaction}} = 4\pi\gamma \frac{R1 \cdot R2}{R1 + R2}$$

Différentes approches et amélioration de l'équation d'adhésion entre deux composés ont été proposées par Hamaker et Lifshitz. Celles-ci mettent en jeu les mêmes facteurs que ceux énoncés précédemment. Au final, les forces de Van Der Waals sont donc très intimement liées à la distance entre les particules, leurs tailles et leurs énergies de surface. Comme dans un mélange pharmaceutique la distance entre les particules est très faible, ces forces de Van der Waals prennent toute leur importance et le formulateur devra porter une attention toute particulière sur les énergies de surface et taille des particules pour optimiser sa formulation.

3.1.2.3. Les forces électrostatiques

L'électrostatique traite des charges électriques stables et des forces qu'elles exercent entre elles, c'est-à-dire de leurs interactions. Augustin de Coulomb, en 1774, a été le premier à décrire ces interactions. Comme la loi de Coulomb l'indique, il remarqua que ces forces diminuent quand la distance entre particules augmente et qu'elles dépendent des charges de chaque entité.

$$F_e = \frac{q_1 \cdot q_2}{4\pi\epsilon_0 d^2}$$

q_i : charge de l'entité considérée

ϵ_0 : permittivité du vide

d : distance entre les deux particules

Bien que faible, la force électrostatique est souvent un élément à prendre en compte dans les procédés pharmaceutiques. Les procédés de broyage, de mélange intensif etc. entraînent des frottements, frictions d'autant plus que l'énergie fournie provoque d'importantes collisions entre particules (Staniforth, 1994). Il en résulte que les particules peuvent se charger ou décharger : c'est la tribo-électrification. La force électrostatique qui en résulte peut alors être attractive ou répulsive. (Figure 3.1.5)

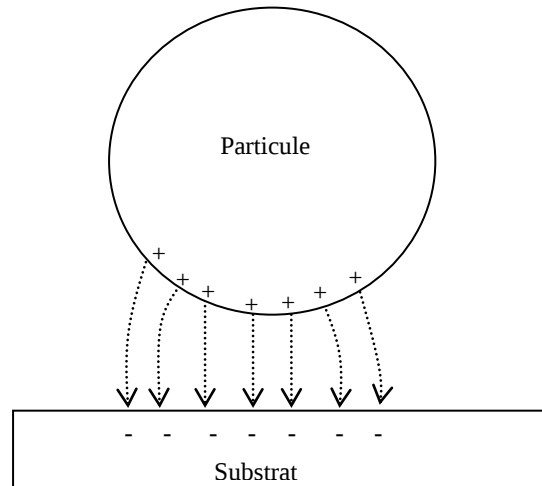


Figure 3.1.5 Représentation d'une attraction électrostatique

Bien que les excipients soient en général isolants, les forces électrostatiques sont reconnues pour avoir une grande importance lorsque l'on parle de poudres pharmaceutiques. Si l'air ambiant présente une faible humidité relative, elles sont considérées comme significatives pour l'adhésion et l'attraction de particules alors que les forces de Van Der Waals sont responsables du maintien de cet arrangement lorsque les forces électrostatiques se sont dissipées. Il est même parfois considéré que les forces électrostatiques peuvent minimiser la ségrégation au sein de mélange (Staniforth et Rees, 1982).

3.1.2.4. Les forces capillaires

Les interactions capillaires dépendent beaucoup de la pression partielle de vapeur d'eau de l'environnement extérieur et des caractéristiques physico-chimiques des entités considérées (notamment l'hydrophobicité et la taille des particules). Si les conditions sont réunies, il peut se former un pont liquide entre les deux particules qui va aboutir à une forte interaction (figure 3.1.6).

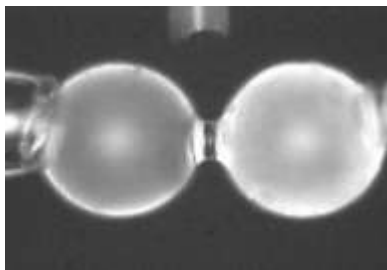


Figure 3.1.6 Photographie d'un pont liquide entre deux particules

La force capillaire d'interaction entre deux particules peut s'exprimer à l'aide de l'équation suivante (Yang, 2001) :

$$F_{capillaire} = \pi\gamma\rho_2 \frac{\rho_1 + \rho_2}{\rho_1}$$

avec

γ : tension de surface du liquide

ρ_1 et ρ_2 : rayons principaux de courbure du pont liquide. Ceux-ci sont fonction de la distance entre les deux particules et de l'angle de contact avec le liquide.

Une telle force d'interaction capillaire peut ainsi sérieusement altérer les propriétés de fluidisation des poudres sèches. De plus, un environnement ambiant humide diminue la stabilité de la formulation (Podczek *et al* 1997). Or, comme le montre la figure 3.1.3, les forces capillaires sont généralement les forces prédominantes dans les conditions normales de pression et température. Il est donc nécessaire d'y porter un intérêt particulier lors de la formulation et production d'un aérosol de poudre sèche.

3.1.3. Facteurs influençant l'adhésion et l'aérosolisation

3.1.3.1. Taille des particules

Comme l'ont montré les précédentes équations, les caractéristiques aérodynamiques et les interactions entre particules sont intimement liées au diamètre de celles-ci. Le diamètre aérodynamique et les forces de Van der Waals sont directement liés à la taille géométrique des particules. Les forces capillaires et électrostatiques dépendent de la distance entre elles. Or plus les particules sont petites, plus dans l'ensemble elles sont proches les unes des autres. En conséquence de si fines poudres ont tendance à former des agglomérats cohésifs et/ou à adhérer aux surfaces solides.

3.1.3.2. Forme et rugosité des particules

De par la formule du diamètre aérodynamique, il ressort que la forme et la rugosité des particules sont importantes à prendre en compte. Mais ces caractéristiques jouent aussi un rôle fondamental dans les interactions particule - particule. Alors qu'une particule sphérique aura une petite aire de contact avec une surface plate, une particule cubique va avoir une aire de contact égale au carré de son côté. (Figure 3.1.7)

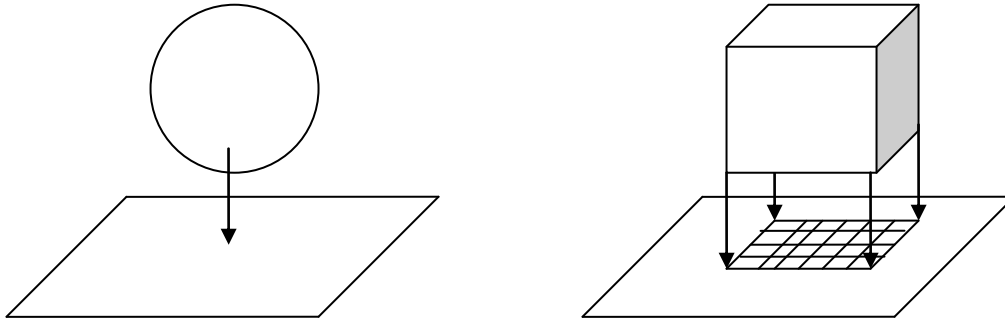


Figure 3.1.7 Surface de contact entre une surface plane et une sphère et entre une surface plane et un cube

Dans le même temps, une légère rugosité va considérablement réduire la surface de contact entre deux solides par rapport à des surfaces parfaitement lisses et non rugueuses (figure 3.1.8).



Figure 3.1.8 Surface de contact entre une surface plane et une sphère et entre une surface plane et une sphère rugueuse

Si un mélange est alors considéré, l'adhésion entre les solides mis en jeu sera moins forte si ceux-ci ont plutôt une forme sphérique avec une surface rugueuse plutôt qu'une forme cubique parfaitement lisse. Cependant, si la rugosité crée des crevasses dont la taille correspond à la taille des particules du principe actif, ces dernières se retrouvent piégées et pourront moins facilement se libérer pour « voyager » dans l'arbre respiratoire.

3.1.3.3. Energie de surface

De par l'équation des forces de London, nous avons vu que l'interaction de Van Der Waals est liée à l'énergie libre de surface du solide. Elle est définie comme le travail qu'il faut fournir pour augmenter l'aire d'une surface solide d'une quantité égale à l'unité. Cependant comme dans un solide les molécules ne sont pas libres de bouger aussi librement que dans un liquide, l'énergie de surface n'est pas distribuée de façon égale sur toute la surface du solide. Malgré cette inhomogénéité, il est communément admis qu'un solide ayant une grande énergie de surface va favoriser le phénomène d'adhésion ou cohésion. La balance entre les interactions principe actif – principe actif et principe actif-excipient est alors cruciale pour une bonne formulation avec un mélange homogène sans ségrégation.

3.1.3.4. Humidité relative

Comme énoncé précédemment, la présence d'eau dans l'atmosphère ambiante peut considérablement modifier les propriétés et donc les performances des aérosols de poudre sèche. L'importance de cet effet va dépendre des conditions extérieures (humidité relative) et de la nature de la poudre utilisée. (Hydrophobe, hydrophile, hygroscopique).

Un composant hydrophile va interagir avec l'eau plus facilement et donc être beaucoup plus sensible à l'humidité relative ambiante qu'une entité hydrophobe. Le contact entre le liquide et la particule va dépendre notamment de la tension interfaciale entre l'eau et la surface considérée. Or cette tension interfaciale dépend elle-même des énergies libres de surface des entités en jeu et du travail d'adhésion entre elles. C'est l'équation de Young-Dupré.

$$\gamma_{SL} = \gamma_L + \gamma_S - W_{SL}$$

γ_{SL} : tension interfaciale solide -liquide

γ_L : énergie libre de surface du liquide

γ_S : énergie libre de surface du solide

W_{SL} : travail d'adhésion solide-liquide

Ainsi selon les énergies de surface des particules de la formulation l'humidité va avoir un impact plus ou moins important sur les performances de la poudre sèche.

L'humidité relative a aussi un impact très important si le principe actif est hygroscopique. L'hygroscopicité est la caractéristique intrinsèque d'un corps à capter l'humidité qui l'entoure. La capture d'eau par le composé peut entraîner sa partielle dissolution et/ou recristallisation qui engendreront la formation irréversible d'agrégats. (Dunbar *et al*, 1998)

3.1.3.5. Etat cristallin

Une très large majorité des principes actifs ou excipients pharmaceutiques contient dans son procédé de fabrication une étape de cristallisation. Elle se définit comme la formation d'un cristal à partir d'une solution. De plus, pour avoir les spécifications requises ces cristaux sont soumis à différents procédés tels que le broyage, mélange etc. Il est donc nécessaire de connaître et comprendre les caractéristiques physico-chimiques du cristal pour optimiser au mieux le développement de l'APS.

Pour obtenir des cristaux à partir d'une solution plusieurs méthodes peuvent être employées mais le but est toujours le même : réduire la solubilité pour passer de l'état liquide (zone sous saturée) à l'état solide le plus stable (zone sursaturée). Les principaux moyens utilisés sont : la diminution de température, l'évaporation du solvant, changement de pH, addition d'un non solvant. (Figure 3.1.9)

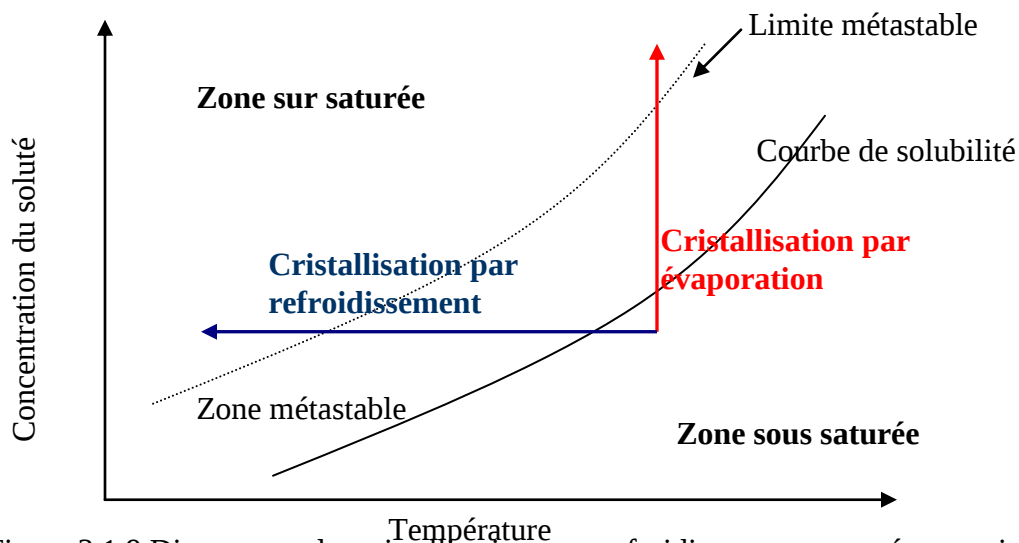


Figure 3.1.9 Diagramme des cristallisations par refroidissement et par évaporation

Beaucoup de composés ont la propriété de cristalliser sous différentes formes : c'est le polymorphisme. Bien que la composition chimique soit la même, différents polymorphes d'un même composé n'auront pas les mêmes propriétés physiques, la même solubilité, la même forme, le même point de fusion etc. Ces derniers facteurs étant très importants pour la formulation et les performances du produit il est donc important de considérer l'état cristallin du principe actif et/ou des excipients. En cristallographie, il existe notamment un état particulier qui est l'état amorphe. L'état amorphe est caractérisé par l'absence de structure ordonnée des atomes dans le solide. De par cette absence d'ordre les atomes sont beaucoup plus « mobiles » et l'état amorphe n'est pas aussi stable qu'une structure cristalline bien ordonnée. Ainsi, les atomes étant beaucoup plus mobiles, les structures amorphes sont plus réactives que les structures cristallines bien définies. Cela a de nombreuses répercussions sur les propriétés physico-chimiques du composé. Si les conditions sont réunies (température, humidité relative etc.) un composé amorphe peut se cristalliser sous une autre forme pour revenir à un état de plus grande stabilité. Ainsi la solubilité et la forme peuvent être changées et considérablement altérer les performances du produit.

3.2. Procédés d'obtention de particules pour aérosols de poudre sèche

3.2.1. Introduction

Dans le but de délivrer le principe actif dans les poumons il est nécessaire de lui donner les meilleures caractéristiques physico-chimiques et aérodynamiques possibles. La principale propriété que doit posséder un principe actif destiné à être inhalé est une taille en général inférieure à $5\mu\text{m}$. La technique la plus couramment utilisée aujourd'hui dans l'industrie pour produire de telles particules est le broyage. La technique de séchage par atomisation est également utilisée mais un seul exemple de médicament a été brièvement

commercialisé. De nombreuses autres techniques sont développées mais aucun produit n'est encore sur le marché.

3.2.2. Techniques utilisées dans l'industrie

3.2.2.1. Broyage

Cette technique est la plus répandue encore aujourd'hui pour la production de poudre destinée à l'inhalation. Essentiellement, 3 types de broyeurs sont utilisés pour microniser le principe actif (Telko et Hickey 2005).

- le broyeur à jet d'air
- le broyeur type « pin-mill »
- le broyeur à billes

Broyeur à jet d'air

Cette technique est la plus répandue des techniques de broyage. Les particules sont micronisées par le phénomène d'attrition. C'est un phénomène d'usure (ici diminution de taille) par choc et impact entre les particules elles mêmes ou entre les particules et les murs de la chambre de broyage. Lorsque les particules à broyer entrent dans la chambre de broyage, elles sont fortement accélérées par des jets d'air haute pression orientés dans différentes directions. Des nombreuses collisions particules – particules et particules – chambre de broyage vont entraîner la diminution de taille de celles-ci. Par ailleurs, l'orientation des jets d'air confère aux particules une trajectoire circulaire en fonction de leur énergie. Les particules larges et non suffisamment broyées sont soumises de par leur masse à une force centrifuge plus importante que les petites particules. Elles ont tendance à rester au niveau des bords extérieurs de la chambre de broyage. Par contre, les plus petites particules ayant une masse plus faible, sont moins entraînées vers l'extérieur de la chambre de broyage et sont collectées au centre de la chambre au niveau du cyclone de récupération. La figure 3.2.1 présente le principe de fonctionnement d'un tel broyeur.

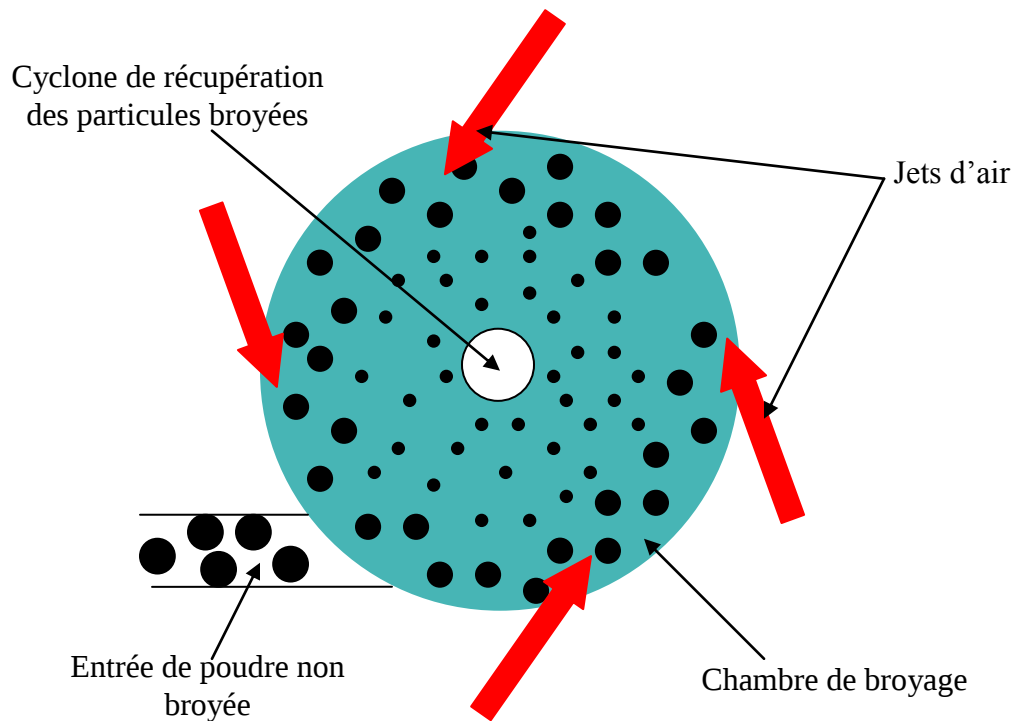


Figure 3.2.1 Schéma de fonctionnement d'un broyeur à jet d'air.

En théorie, tant que les particules n'ont pas le diamètre souhaité (et donc la masse correspondante), elles vont rester dans la chambre de broyage, soumises à de nombreuses collisions jusqu'au moment où elles atteignent la taille désirée. Ainsi, en fonction de la pression des jets d'air et de la vitesse d'alimentation il est possible de modifier l'énergie donnée à chaque particule et ainsi régler le diamètre souhaité. Il est possible d'obtenir des particules de taille inférieure au micromètre.

Le broyeur type pin mill

Ce type de broyeur est composé de deux parties (Figure 3.2.2):

- une partie statique composée de pics concentriques
- une partie rotative composée de pics concentriques

La mise en mouvement de la partie rotative va donner de l'énergie aux particules de poudre. Celles-ci vont entrer en collision entre elles et avec les pics. La réduction de taille se fait ici aussi par attrition.

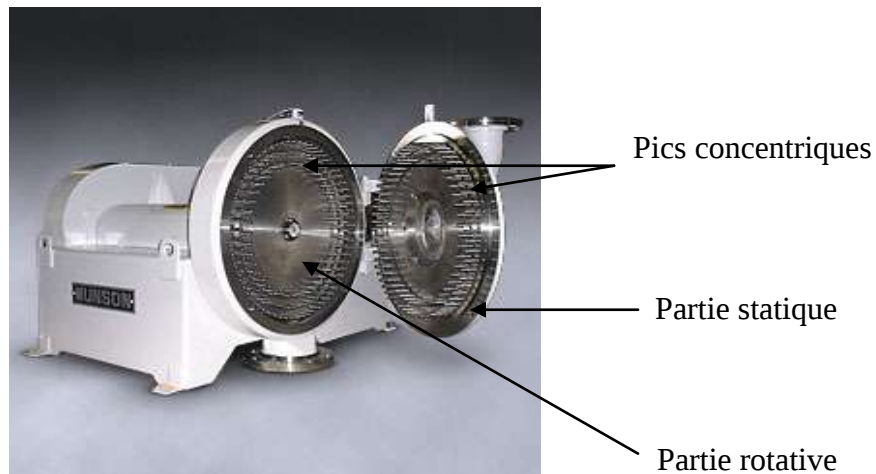


Figure 3.2.2 Photographie du broyeur CIM24SS (broyeur type pin mill¹)

Même si la réduction de taille ne peut aller en dessous du micromètre, l'avantage du broyeur pin mill est sa plus faible consommation énergétique par rapport au broyeur à jet d'air.

Le broyeur à billes

Le principe de broyage est très simple. La chambre rotative de broyage contient des billes ou boules ainsi que la poudre à microniser. La rotation de la chambre va mettre en mouvement les billes et les particules de poudre. Cela va entraîner des collisions qui là encore vont réduire par attrition la taille des particules de principe actif. (Figure 3.2.3)

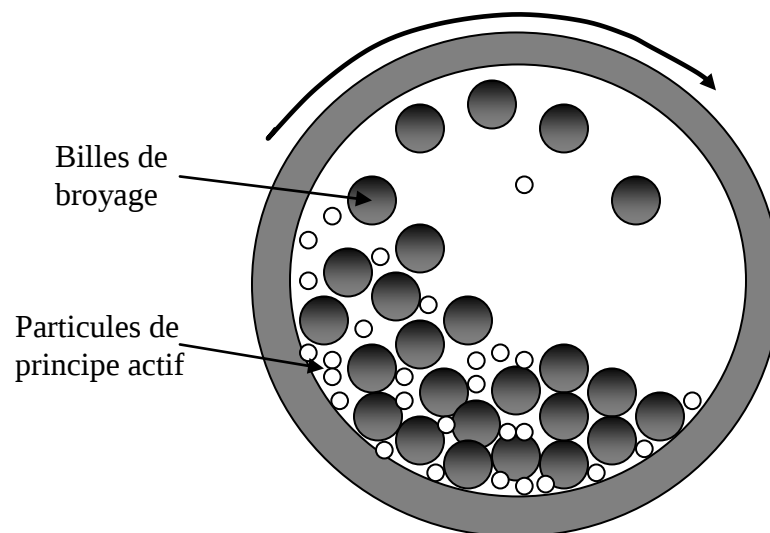


Figure 3.2.3 Schéma d'un broyeur à billes

¹ www.munsonmachinery.com

Malgré sa simplicité, ce procédé est peu utilisé à grande échelle à cause notamment de sa lenteur.

Inconvénients du broyage

L'inconvénient majeur du broyage est le manque de contrôle sur les particules et cela sur plusieurs plans critiques pour l'aérosolisation d'une formulation (Malcolmson 1998):

- sur la distribution de taille des particules
- sur la forme
- sur les propriétés de surfaces des particules
- de par l'énergie et les frottements engendrés, les particules préparées par broyage sont souvent fortement électrostatiques.

Il a aussi été démontré que le broyage augmentait le taux de forme amorphe et de désordre dans la structure cristalline des particules broyées (Ward 1995 et Chikhaliya 2006). Dans une autre étude, Feeley *et al* (Feeley *et al* 1998) ont également montré les changements de propriétés rhéologiques et de surface du salbutamol avant et après broyage. L'énergie libre de surface des lots de salbutamol broyés est supérieure à celle du salbutamol non broyé. De plus, dans cette même étude, les caractéristiques rhéologiques étudiées par le test de l'avalanche montrent que le principe actif broyé a de moins bonnes propriétés d'écoulement que celui non broyé. La production de forme amorphe et de spots à haute énergie libre de surface va considérablement altérer l'aérosolisation et la stabilité de la formulation. Si les conditions environnementales (température et humidité relative notamment) sont favorables, les zones amorphes vont se re-cristalliser et mener à la formation de ponts solides entre les particules et la création d'agréats. Le dépôt dans les poumons va en être affecté et la formulation sera moins performante (Steckel, 2003). Les formes amorphes vont également avoir tendance à absorber plus d'eau et cela va réduire leurs performances *in vitro* et *in vivo*. (Bérard *et al*, 2002)

Enfin, l'énergie fournie aux particules au cours du broyage peut causer un échauffement local des particules. Cela est un très gros problème pour les produits thermolabiles tels que les peptides et les protéines. C'est pour cela que la réduction de taille de produits biologiques ou issus des biotechnologies ne se fait que très rarement par broyage.

Pourtant, la simplicité de ce procédé fait que cette technique est très développée dans l'industrie pharmaceutique et est, encore aujourd'hui, un des procédés de choix pour la réduction de taille de particules.

3.2.2.2. Séchage par atomisation

Principe

Alors que le broyage est un procédé de réduction de taille, le séchage par atomisation forme une particule de poudre à partir d'une solution liquide. La solution de principe actif est d'abord pulvérisée en fines gouttelettes au moyen d'une buse de pulvérisation ou d'une turbine tournant à grande vitesse (atomiseur). L'évaporation est faite dans un courant d'air à co ou contre courant capable d'apporter la chaleur nécessaire à l'évaporation du solvant. Le solvant de l'intérieur de la goutte vient s'évaporer à la

surface de celle-ci. Il se forme progressivement une particule de poudre à la place de la gouttelette. La poudre est ensuite entraînée dans un cyclone de récupération qui va la séparer de l'air (figure 3.2.4).

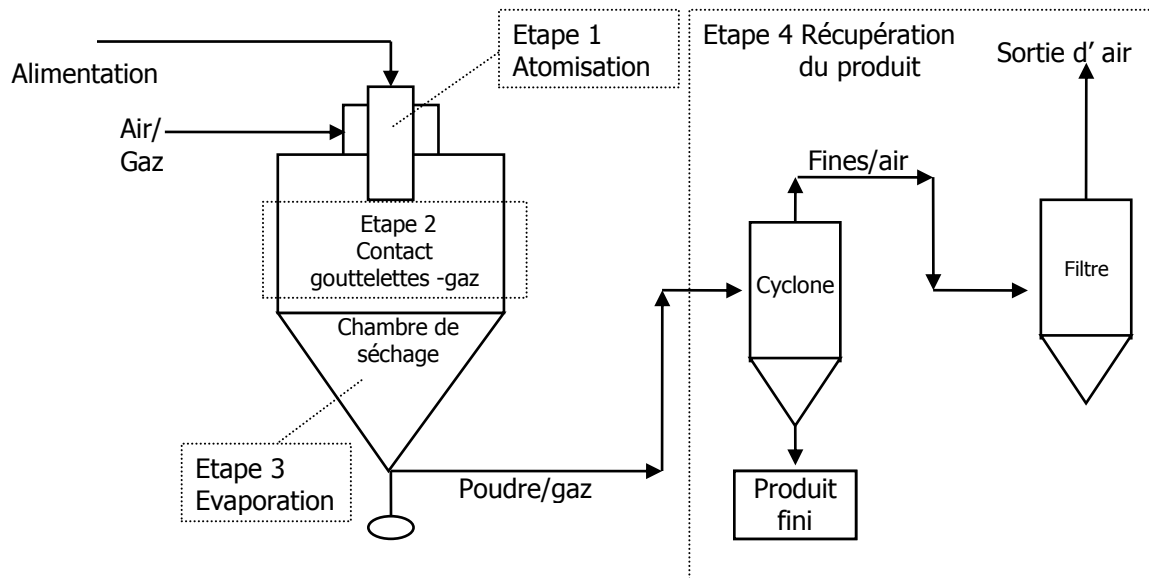


Figure 3.2.4 Schéma du procédé de séchage par atomisation

Il faut noter que, dans ce procédé, tant que la particule est humide en surface, sa température est sensiblement égale à celle de l'air humide car il y a un équilibre dans les transferts de masse et d'énergie. L'évaporation du solvant est rapide et à vitesse constante (1^{ère} phase de séchage). Au fur et à mesure que la couche sèche de la particule augmente et freine le transfert du solvant de la particule vers l'air de séchage. L'évaporation ralentit et la particule s'échauffe (figure 3.2.5).

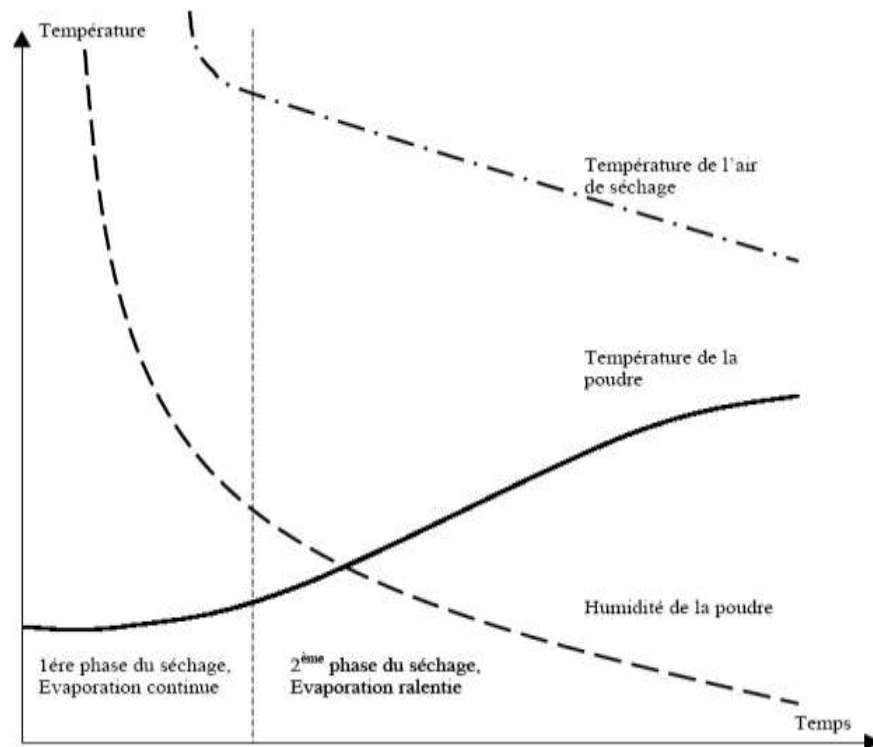


Figure 3.2.5 Répartition schématique des profils de température dans une tour d'atomisation¹

Avantages

Il est très intéressant de remarquer que lors de la 1^{ère} phase de séchage, la température de la poudre n'augmente quasiment pas alors que son humidité décroît très fortement. Cet avantage est mis à profit pour des produits thermo sensibles. En effet, la température réelle du produit sera au cours de cette phase bien inférieure à la température de l'air de séchage qui est bien souvent supérieure à 100°C.

En jouant sur les conditions opératoires du séchage par atomisation il est possible d'avoir un plus grand contrôle sur les caractéristiques des particules que par broyage.

- La taille des particules peut être contrôlée en modifiant l'atomiseur. Par exemple, de grandes particules peuvent être formées en augmentant la taille des trous de la buse de pulvérisation, en augmentant le débit d'alimentation ou en diminuant le débit d'air de séchage (Dunbar *et al*, 1998).
- La forme des particules peut être ajustée en modifiant le type de solvant utilisé (Gilani *et al*, 2005)
- La rugosité des particules peut être aussi modifiée en fonction de la composition de la solution à pulvériser. Par exemple, un ajout de Polysorbate 20 dans la solution à pulvériser augmente la rugosité des particules produites. (Gilani *et al* 2005)

¹ Faux JP, Cours sur le séchage par atomisation, Université de Compiègne

Inconvénients

Le problème majeur de la production de particules par séchage par atomisation est la formation de particules amorphes. En effet, le séchage par atomisation entraîne une évaporation rapide du solvant et donc un passage rapide à l'état solide. Les molécules n'ont pas le temps de s'organiser dans un état cristallin thermodynamiquement stable. C'est la création d'un état amorphe (Figure 3.2.6).

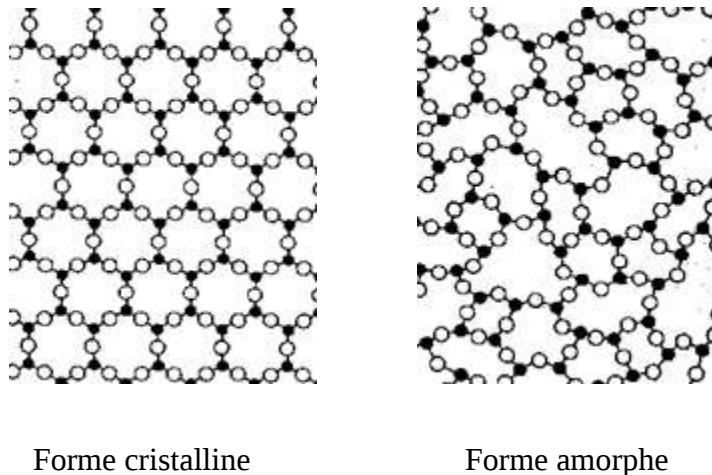


Figure 3.2.6 Schématisation de l'état cristallin et état amorphe

Il a été précédemment abordé les inconvénients liés à la présence de formes amorphes dans la formulation d'aérosols de poudre sèche au niveau de leur stabilité notamment. Ainsi, bien que de nombreuses formulations produites par séchage par atomisation donnent de très bonnes performances d'aérosolisation grâce à leur faible masse volumique et porosité (Vidgren *et al*, 1987, Louey *et al* 2004), et malgré la possibilité d'utiliser des produits thermo sensibles tels que les peptides et protéines (Smith *et al* 2003, Seville *et al*, 2002), les problèmes de stabilité ont considérablement limité l'utilisation de ce procédé pour la commercialisation de nouveaux APS. A ce jour, seul un exemple d'APS produit par séchage par atomisation a été brièvement commercialisé : c'est l'Exubera® développé par Pfizer & Sanofi.

Exemple de l'Exubera®

Exubera® est un médicament que l'on peut qualifier de « révolutionnaire ». Cela pour trois raisons :

- c'est le premier médicament délivré par voie pulmonaire pour obtenir une action systémique. Le principe actif étant l'insuline, Exubera® est indiqué dans le traitement du diabète de type 1 et 2.
- c'est le premier médicament délivré par voie pulmonaire qui a pour principe actif une protéine
- c'est le premier principe actif délivré par voie pulmonaire qui est fabriqué par séchage par atomisation

La solution à pulvériser contient en plus de l'insuline (60%) une matrice composée de sucres (40%) (White *et al*, 2005). Cette matrice a pour but de préserver la protéine au cours du séchage par atomisation et de lui conférer une plus grande stabilité. (Mollmann *et al* 2006) Ceci est notamment dû au fait que les produits résultants d'un séchage par atomisation possèdent des parties amorphes. Les particules d'insuline produites ont une toute une « forme de raisin » (figure 3.2.7).

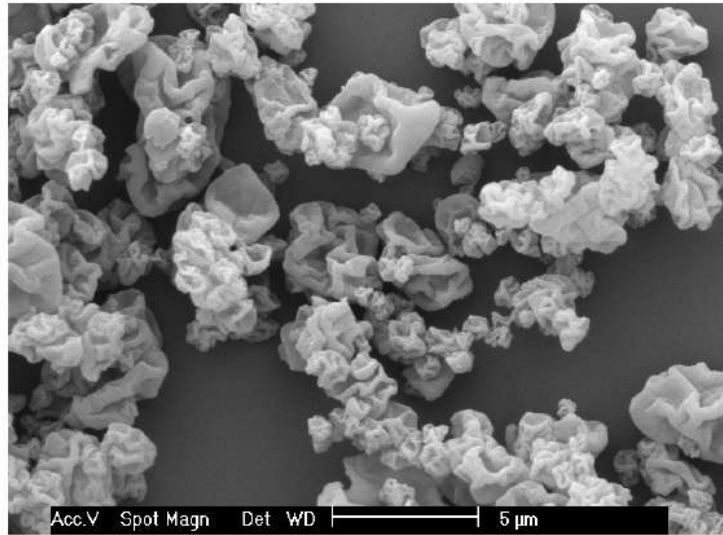


Figure 3.2.7 Image par microscopie optique des particules d'Exubera® (Harper 2006)

Ces particules ont de très intéressantes propriétés physico chimiques :

- leur teneur en eau (masse/masse) est d'environ 2% ce qui confère une température de transition vitreuse d'environ 80°C.
- leur taille moyenne est inférieure à 5 μm
- elles sont stables mêmes sous conditions environnementales extrêmes (humidité relative de 75%, 25°C pendant 36h)
- faible masse volumique (0,2 g.cm⁻³) qui offre un faible diamètre aérodynamique et augmente le dépôt dans les poumons.

Grâce à ses nombreux avantages, Exubera® a obtenu l'autorisation de mise sur le marché par la FDA en Janvier 2006. Malgré, toutes les innovations et l'alternative offerte aux injections quotidiennes d'insuline, Pfizer a arrêté la commercialisation en octobre 2007 pour cause de ventes insuffisantes. Cela a freiné les ardeurs des concurrents de Pfizer. En 2008, Novonordisk et Eli Lilly ont annoncé l'arrêt du développement de leur insuline inhalée.

Bien que l'expérience de l'Exubera® ait été peu concluante, la possibilité de commercialiser un produit biologique avec un procédé différent du broyage ouvre de belles perspectives pour les années à venir. Actuellement de nombreux autres principes actifs biologiques ou issus des biotechnologies et différents procédés sont étudiés pour la délivrance par voie pulmonaire. Les procédés étudiés ont pour but de produire les particules aux caractéristiques aérodynamiques et physico chimiques souhaitées tout en

protégeant au maximum le principe actif. Ceci est crucial pour l'avenir car de plus en plus de principes actifs sont des protéines ou peptides très sensibles aux conditions opératoires des procédés.

3.2.3. Procédés en cours de développement

Les procédés présentés dans ce chapitre sont des procédés actuellement étudiés pour la production de particules d'aérosols de poudre sèches. Ils ne sont pas encore utilisés dans l'industrie pharmaceutique mais cela ne saurait tarder...

3.2.3.1. Atomisation combinée à la lyophilisation (Spray freeze drying)

La solution de principe actif est pulvérisée vers un milieu de congélation (souvent de l'azote liquide). Au contact du milieu de congélation les gouttelettes vont se solidifier en quelques millisecondes (Maa 2000). Une agitation du milieu est, en général, appliquée au système pour éviter une agglomération des particules nouvellement formées. Ensuite, les particules sont séchées par lyophilisation. Lorsque l'on réchauffe de l'eau à l'état solide à très basse pression, l'eau se sublime : c'est-à-dire qu'elle passe directement de l'état solide à l'état gazeux. Ainsi, au cours d'un cycle de lyophilisation (figure 3.2.8) :

- la température est descendue au dessous du point eutectique du solvant (de A → B : congélation)
- la pression est descendue jusqu'à quelques millibars (B → C mise sous vide)
- on apporte de la chaleur pour sublimer la glace (C → D : sublimation)

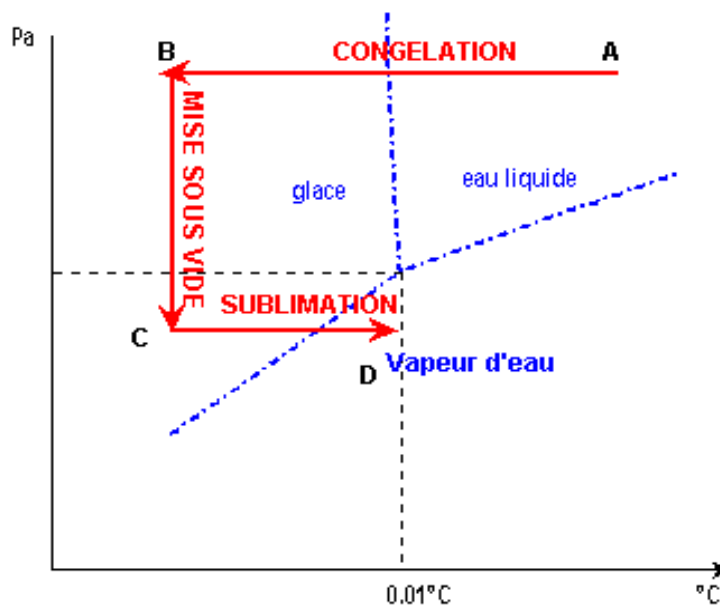


Figure 3.2.8 Cycle de Lyophilisation

Le produit lui-même passe par trois phases qui peuvent être caractérisées par sa température (Figure 3.2.9) :

- la congélation : les produits sont réfrigérés à des températures de l'ordre de -20°C à -80°C . L'eau se transforme alors en glace.
- la dessiccation primaire : la glace libre (interstitielle) se sublime. Tout comme pour le séchage par atomisation, tant que le produit contient de l'eau libre sa température n'augmente pas. Lors de cette phase le produit perd environ 90% de son eau.
- la dessiccation secondaire : cette étape consiste à enlever l'eau "captive" du produit. C'est une étape délicate, car poussée trop loin, elle peut dénaturer le produit. Dans cette étape, le vide est poussé jusqu'aux environs de 5 μbar . On maintient ou on augmente la température du produit (jusqu'à des valeurs positives) pour arracher les dernières molécules d'eau.

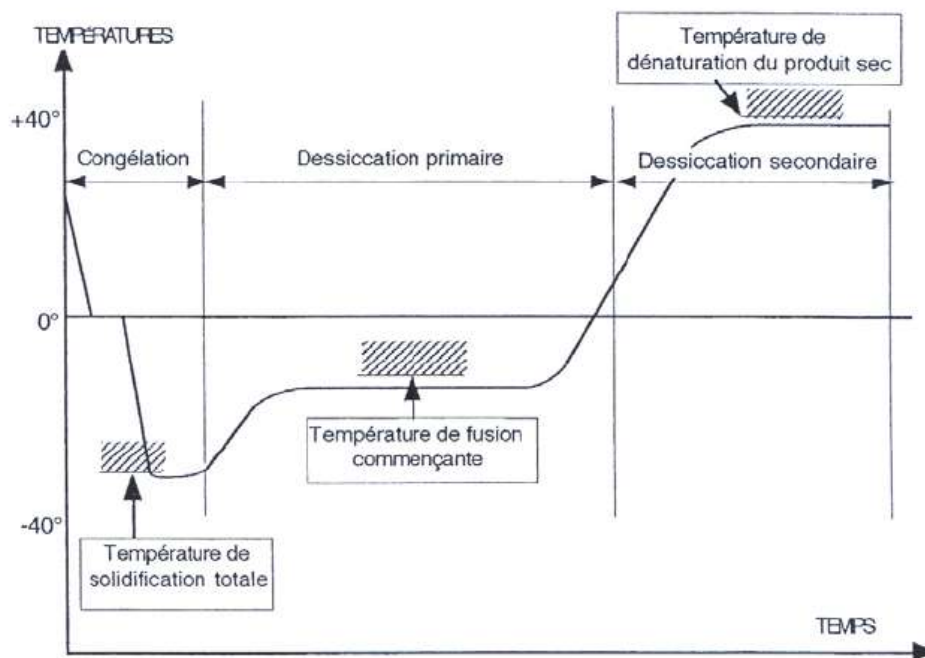


Figure 3.2.9 Température du produit au cours d'un cycle de lyophilisation¹

A la fin du cycle, le produit ne contient plus que 1% à 5% d'eau, ce qui est extrêmement faible.

Les principaux avantages de l'atomisation suivie de la lyophilisation sont :

- du fait du non échauffement du produit lors de l'étape de séchage à froid, le principe actif garde toutes ses propriétés physico chimiques et structurales. Cette technique est donc très utile pour les principes actifs thermo labiles (protéines, enzymes etc.).
- Le produit final est très sec, ce qui offre une très bonne stabilité sous vide dans le temps.

Les principaux inconvénients sont :

- C'est un procédé très cher
- Le passage de la forme liquide à la forme solide étant très rapide, il y a création de formes amorphes.

¹ Brochure Lyofal, www.biomeridies.com/fichier.php?f=FR-f198.pdf

De par son coût, cette méthode n'a été développée que pour des produits à forte valeur ajoutée tels que les anticorps anti IgE ou la désoxyribo-nucléase recombinante humaine (Maa 1999). Elle n'est pas encore utilisée dans l'industrie pour la commercialisation de médicaments destinés à la voie pulmonaire.

3.2.3.2. Technologies utilisant les fluides supercritiques

Les fluides supercritiques sont produits en chauffant un gaz au-dessus de sa température critique ou en comprimant un liquide au-delà de sa pression critique. La température critique d'une substance est la température au-delà de laquelle une phase liquide ne peut pas exister, quelle que soit la pression. La pression de vapeur d'une substance à sa température critique est sa pression critique. Quand elle se trouve à des températures et des pressions au-delà mais proches de sa température et pression critiques (le point critique), une substance est appelée fluide supercritique. Les fluides supercritiques sont caractérisés par des densités, des viscosités, et d'autres propriétés qui sont intermédiaires entre celles de l'état gazeux et liquide de la substance.

Le dioxyde de carbone (CO_2) est le fluide supercritique le plus communément utilisé en raison de sa basse température critique (31°C), ses propriétés inertes, sa faible toxicité et réactivité, et enfin sa haute pureté à faible coût. La figure 3.2.10 présente le diagramme d'état du CO_2 (Perre, 1994).

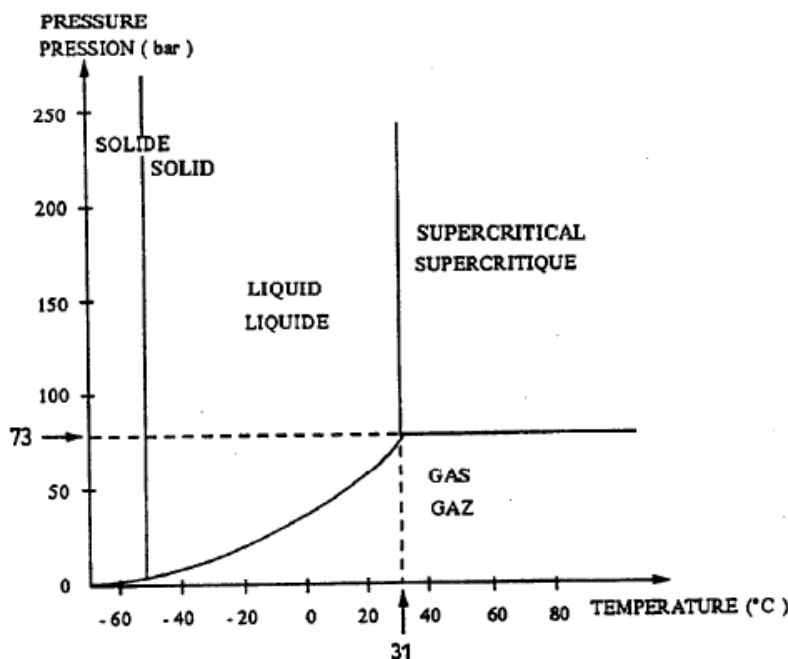


Figure 3.2.10 Diagramme d'état du CO_2 (Perre, 1994)

Beaucoup de principes actifs ont une faible, voire pas de solubilité dans le CO_2 . (Le CO_2 ne dissout pas les composés polaires). Cette propriété est utilisée pour se servir du CO_2

supercritique comme d'un anti solvant qui va aider à la formation des particules. C'est le procédé SAS (Supercritical fluid Anti-Solvent).

Dans le procédé SAS, le principe actif est dissous dans un solvant organique traditionnel. La solution ainsi préparée est pulvérisée dans un courant continu de CO₂ supercritique. Deux transferts de matière ont lieu simultanément : l'évaporation du solvant vers la phase supercritique et l'incorporation d'anti solvant dans la phase liquide. Cela a pour effet de provoquer la sursaturation en phase liquide qui induit la précipitation du solide (Figure 3.2.11).

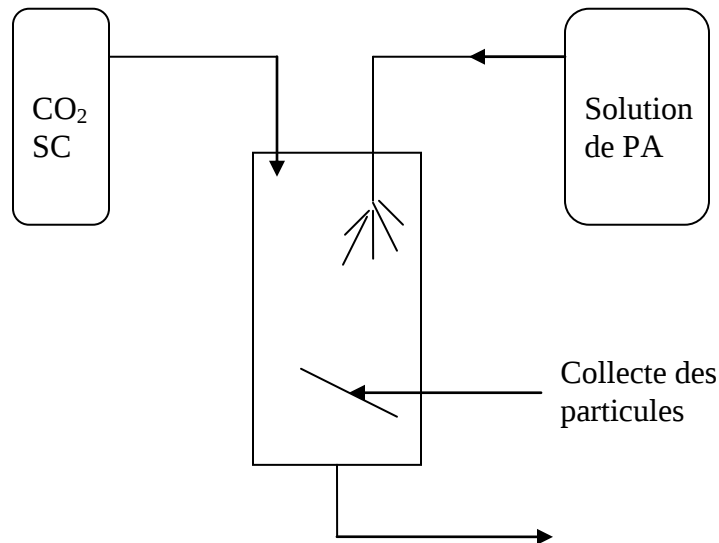


Figure 3.2.11 Schéma du procédé Supercritical fluid Anti-Solvent

Ce procédé n'est possible que si le solvant est miscible au CO₂ et que dans le même temps le soluté n'est pas soluble dans CO₂. Cette technique a été utilisée pour la production de nombreux principes actifs destinés à être inhalés tels que : béclo méthasone, budésonide etc. (Steckel, 1997). Pour augmenter l'efficacité du procédé, il faut augmenter le contact entre la solution de principe actif et le CO₂. Pour cela, le CO₂ supercritique est pré-mélangé avec la solution de principe actif dans une chambre de pré-mélange. C'est le procédé SEDS (Solution Enhanced Dispersion by Supercritical Fluid). Les particules obtenues possèdent, en général, une faible énergie de surface et ont une bien meilleure stabilité que les poudres broyées (Schiavone, 2004). Ainsi, à taille égale les particules produites par SAS ou SEDS donnent de meilleures performances *in vitro* (Richardson, 2002).

Bien que très intéressant pour la température (environ 31°C) à laquelle se forment les particules ce procédé possède quelques inconvénients :

- les particules obtenues exhibent un diamètre aérodynamique aux alentours de 4 à 7 µm. Elles sont un petit peu trop grandes pour avoir une pénétration maximale dans les poumons.
- L'eau est très peu miscible au CO₂. La précipitation à partir de solution aqueuse va nécessiter l'ajout d'un solvant organique, ce qui peut dénaturer certaines protéines.

3.2.3.3. Sono - cristallisation

Ce procédé utilise la cavitation acoustique pour contrôler le phénomène de précipitation. L'application d'ultrasons (20 – 25 Hz) à un milieu liquide soumet ce dernier à une onde de pression périodique. Les dépressions locales engendrées vont entraîner la formation de bulles de vapeur. Ces bulles vont accumuler localement beaucoup d'énergie (avec des températures de 5000 Kelvin et des pressions de $2,0265 \cdot 10^8$ Pascals) jusqu'à leur implosion (figure 3.2.12)

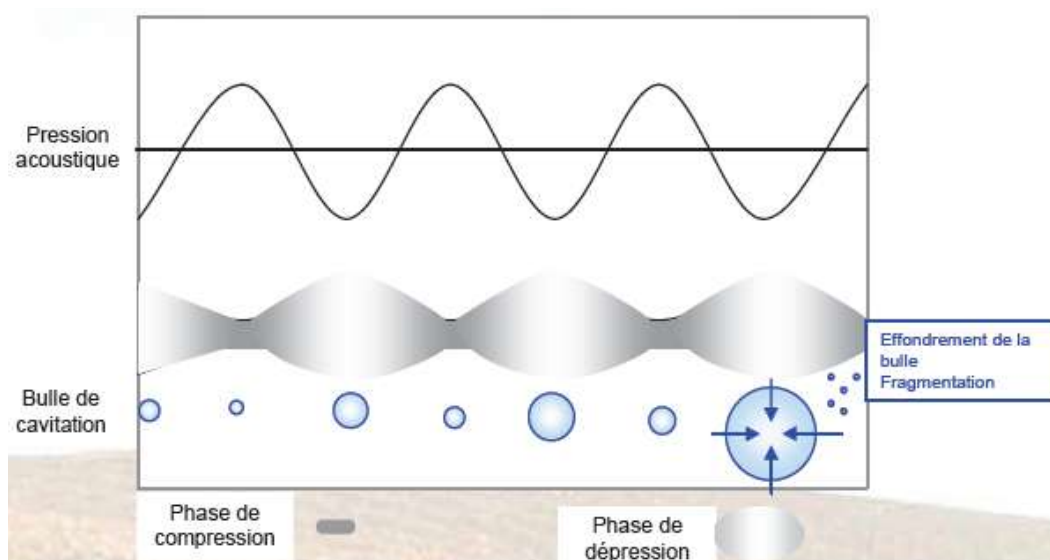


Figure 3.2.12 Evolution d'une bulle de cavitation¹

Or, Chow *et al* (Chow *et al* 2005) ont montré que ce phénomène de cavitation favorise les nucléations primaires et secondaires (nucléation = début de formation des cristaux). Les températures extrêmes atteintes par les bulles entraînent un taux de refroidissement rapide (de 10^{-7} à 10^{-10} K.s⁻¹) (Grossier, 2006) qui joue un rôle significatif dans la sursaturation locale et donc la formation de particule. Le procédé de sono cristallisation comprend 4 parties distinctes : un générateur d'ultra sons, un agitateur, un anti solvant et la solution de principe actif. Figure 3.2.13

¹ <http://www.sitaremediation.fr/innovations/Sonochimie.pdf>

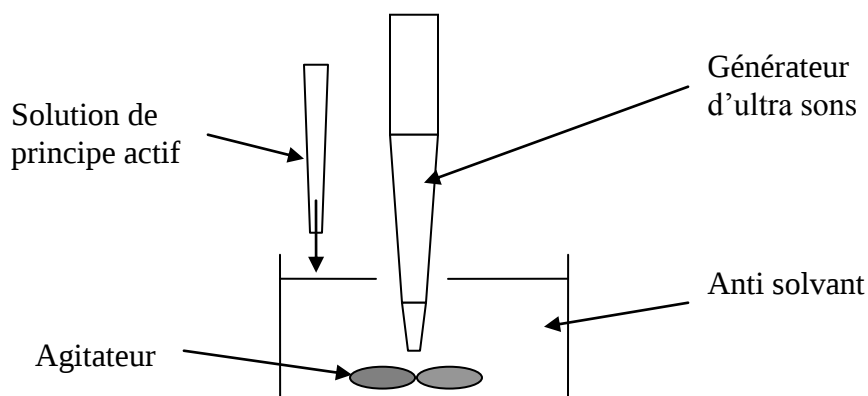


Figure 3.2.13 Schéma du procédé de sono cristallisation

Au contact de l'anti solvant la solubilité du principe actif diminue. Les ultra sons générés vont alors engendrer et contrôler la précipitation du principe actif. Ce procédé a notamment été utilisé pour la production d'anti asthmatiques tels que la fluticasone propionate et salmeterol xinafoate (Lancaster 2000). L'avantage d'une telle technique est le contrôle sur la forme et la taille des cristaux de principe actif obtenus. Les particules obtenues ont une étroite distribution de taille et sont uniformes.

3.2.3.4. Emulsion/évaporation

Cette méthode a, dans le passé, surtout été utilisée pour le développement de produits à libération prolongée ou action retardée. Cependant aujourd'hui, elle est étudiée pour produire des formulations destinées à être inhalées. Cette technique applique le procédé d'émulsion suivi d'une évaporation ou extraction du solvant organique. Elle est essentiellement constituée de 4 étapes (Figure 3.2.14) :

- dissolution ou dispersion du principe actif dans un solvant organique contenant la matrice (en général un polymère)
- émulsion sous agitation de cette phase organique dans la phase continue (souvent aqueuse, émulsion huile dans eau). Les sphères se forment.
- Extraction du solvant par la phase continue ou par évaporation ce qui transforme les gouttes en microsphères solides
- Collecte des microsphères et séchage de celles-ci.

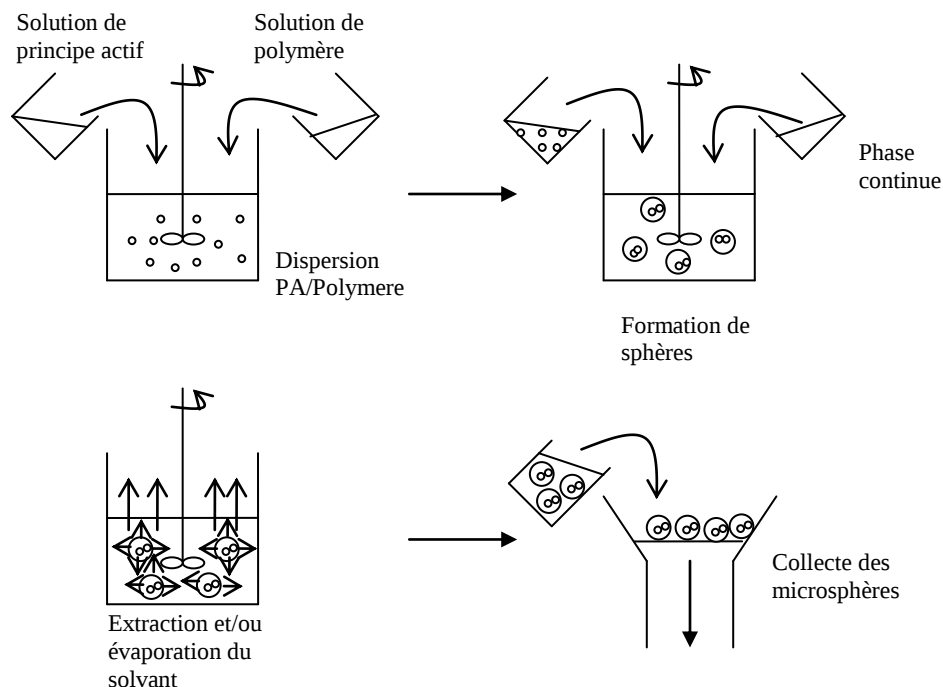


Figure 3.2.14 Schéma des 4 principales étapes du procédé de production de particules par évaporation – extraction

Parmi les polymères utilisés, une attention particulière est portée sur le poly(L-lactide) (PLA), poly(glycolide) (PGA) et poly(lactide-co-glycolide) (PGLA). Différents exemples de formulation à libération prolongée par voie pulmonaire ont été décrits dans la littérature scientifique (Lai *et al*, 1993, El Baseir *et al* 1997). Au début des années 2000, l'intérêt pour la libération prolongée a amené les scientifiques à travailler sur le traitement de la tuberculose. Cette maladie exige souvent un traitement lourd et long. L'observance du patient en est d'autant plus réduite. Des microsphères de rifampicine produites par encapsulation avec du PGLA ont montré une action sur 4 semaines (Sharma *et al* 2001).

Bien que très avantageuse pour notamment la production de médicaments biologiques, cette méthode possède elle aussi plusieurs inconvénients :

- PLA, PGA et PLGA peuvent interférer avec la réponse immunitaire au niveau des poumons (Armstrong *et al* 1996). Certaines études suggèrent désormais l'utilisation d'albumine (Tian *et al*, 2004).
- Elle est longue, complexe à mettre en place et à mettre au point.
- Encapsulation peut être insuffisante (< 15%)
- Variabilité dans la libération prolongée
- Résidu de solvant organique

3.2.3.5. Coacervation

Le principe de la coacervation repose sur la désolvatation ménagée d'un polymère dissous. Elle est induite par addition d'un non solvant ou agent de coacervation du polymère dans un solvant organique contenant un principe actif généralement sous forme

particulière. Sous l'effet de la variation d'un paramètre physico-chimique, le pH par exemple, les forces d'attraction entre les molécules sont plus fortes que celles qui les lient au solvant (il y a désolvatation), et une nouvelle phase apparaît : le coacervat. Il est constitué par des gouttelettes individualisées riches en substances macromoléculaires, qui vont envelopper les particules à la manière d'une capsule.

La coacervation peut se dérouler en quatre phases (Figure 3.2.15) :

- préparation de la solution colloïdale et dispersion de la substance à encapsuler dans cette dernière
- séparation de phase (ou coacervation) et formation d'un système ternaire par variation du pH notamment
- encapsulation de la substance dispersée,
- durcissement de la paroi et séparation des micro-capsules afin d'obtenir des particules solides.

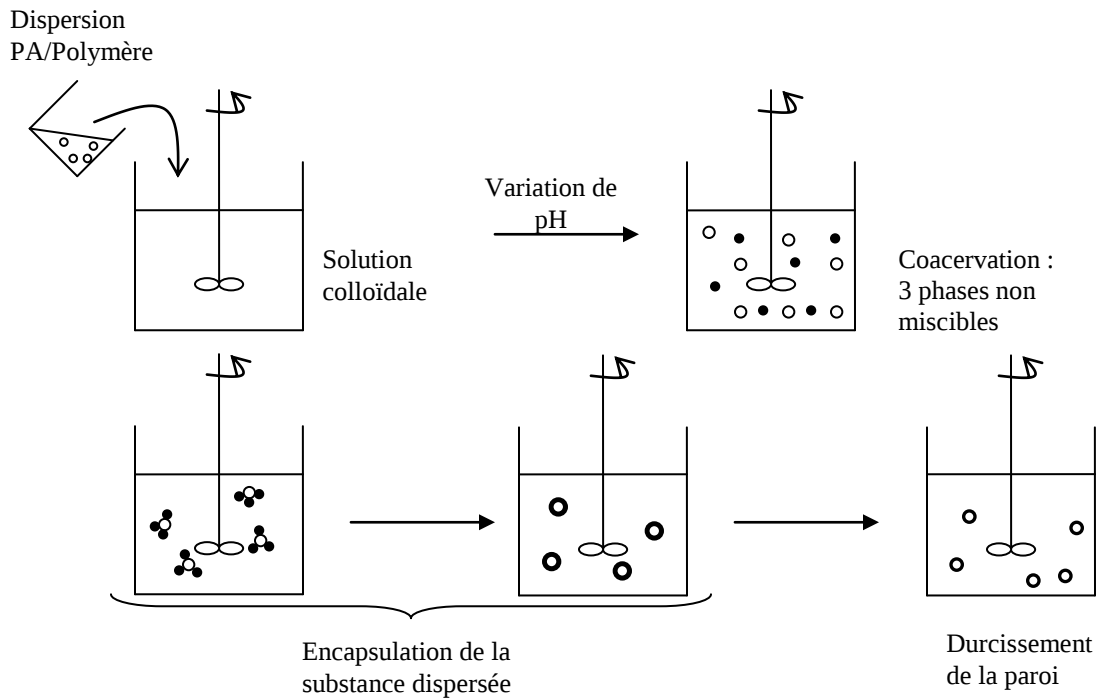


Figure 3.2.15 : Les différentes étapes de la micro encapsulation par coacervation

Deux types de principes actifs destinés à être inhalés ont été produits par coacervation : l'alpha-1-anti trypsin et l'insuline (Brown, 2004). Les résultats observés en terme de performance *in vitro* sont très bons : 73 % FPF, tout en gardant intégralement l'activité des protéines.

Ce procédé présente l'avantage de pouvoir disperser le principe actif en milieu aqueux, ce qui est très intéressant pour les protéines notamment.

3.3. Formulations d'aérosols de poudre sèche

3.3.1. Ajout de Lactose

Comme mentionné précédemment, les particules de principe actif doivent avoir un diamètre inférieur à 5µm. Cette augmentation de surface de contact confère à la poudre de mauvaises propriétés rhéologiques et d'aérosolisation. C'est le paradoxe très connu des aérosols de poudre sèche. Pour résoudre ce problème, la solution la plus communément utilisée est le mélange du principe actif micronisé avec d'autres particules aux propriétés de fluidisation bien meilleures. Ces dernières vont alors conférer à l'ensemble de la formulation de meilleures propriétés rhéologiques et d'aérosolisation. Ce type de particules est appelé « particules porteuses ». Pour la délivrance de médicaments par voie pulmonaire, peu d'excipients dits « porteurs » sont autorisés par les autorités de santé. Le plus communément employé est le lactose de par sa réputation d'excipient inerte.

La fonction d'un excipient « porteur » est simple. Lors du mélange, les particules de principe actif (PA) vont adhérer aux particules de lactose si les énergies libres de surface le permettent. Cette combinaison lactose – PA est plus facilement fluidisée lors de l'inspiration du patient et va entrer dans l'arbre respiratoire. Si la force d'inspiration est suffisante, alors les particules de PA vont se détacher du lactose et poursuivre seules leur chemin vers les alvéoles pulmonaires (Figure 3.3.1).

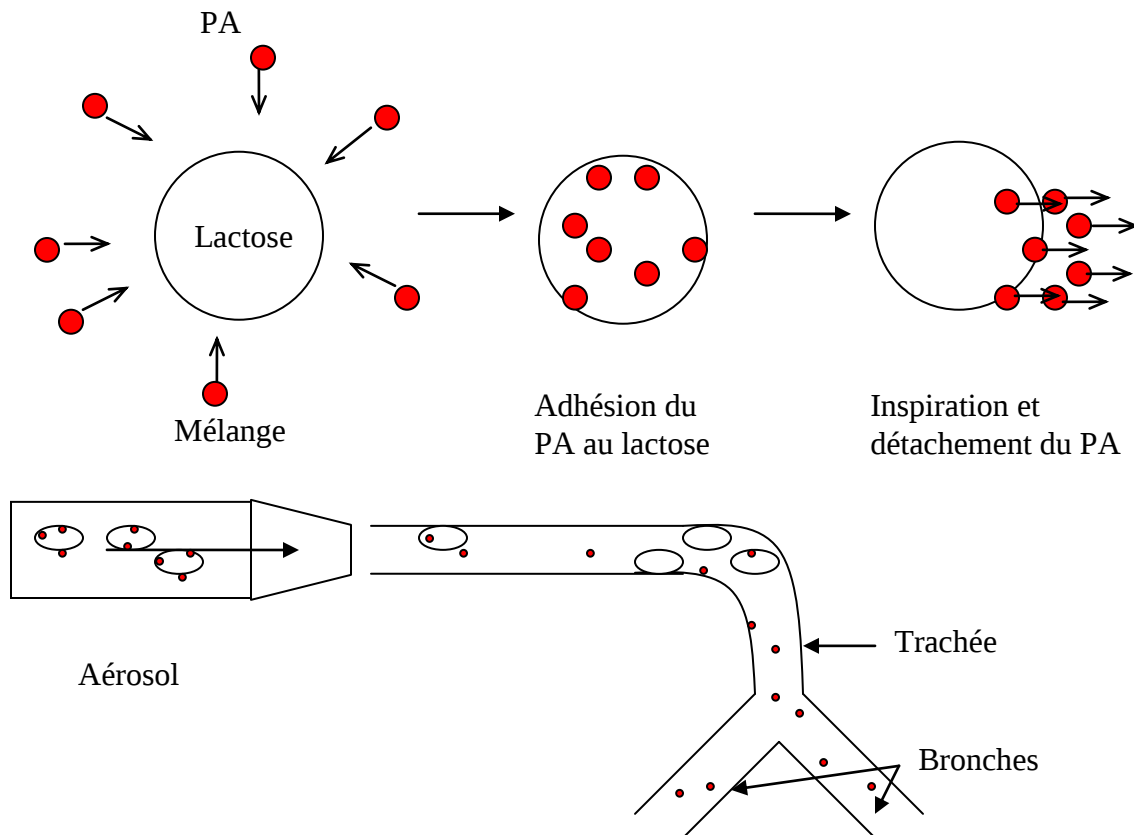


Figure 3.3.1 Principe de fonctionnement d'une « particule porteuse »

Par ce mécanisme idéal, les particules de lactose restent au niveau supérieur de l'arbre respiratoire (bouche, gorge, pharynx et le haut de la trachée) alors que les particules de PA poursuivent seules vers les alvéoles pulmonaires.

Caractéristiques du lactose utilisé

Forme cristalline

De nombreuses études ont été menées pour déterminer quel type de lactose est le plus adapté pour la formulation d'aérosols de poudre sèche. Le lactose est en général préparé par cristallisation. Plusieurs polymorphes existent, mais seule la forme α -monohydrate est utilisée pour sa stabilité supérieure aux autres formes (0,5% de forme amorphe au maximum) et sa géométrie en trapèze. Cette géométrie offre notamment une grande surface d'adhésion pour les particules de PA (figure 3.3.2).



Figure 3.3.2 Microscopie optique de cristaux d'alpha lactose monohydrate¹

Taille

Bell *et al* (Bell *et al*, 1971) ont montré quant à eux que la taille idéale du lactose pour optimiser l'écoulement et la fluidisation se situe dans l'intervalle 63-90 µm.

Rugosité

Différentes études ont montré qu'un lactose avec une grande rugosité entraîne une baisse significative des performances obtenues (Zeng *et al*, 2000). Une des raisons à cela est que les particules de PA ont une plus grande surface d'adhésion offerte et que celles-ci peuvent se retrouver piégées dans les « crevasses » des rugosités (figure 3.3.3). Or Staniforth (Staniforth 1996) a émis l'hypothèse que ces « crevasses » soient des sites à hautes énergies libres de surface appelés sites actifs comme par exemple des spots amorphes.

¹ Brochure Lactohale® :
abstracts.aapspharmaceutica.com/ExpoAAPS07/Data/EC/Event/Exhibitors/432/381cd69b-384d-47d0-a27d-f5fec7b2e704.pdf

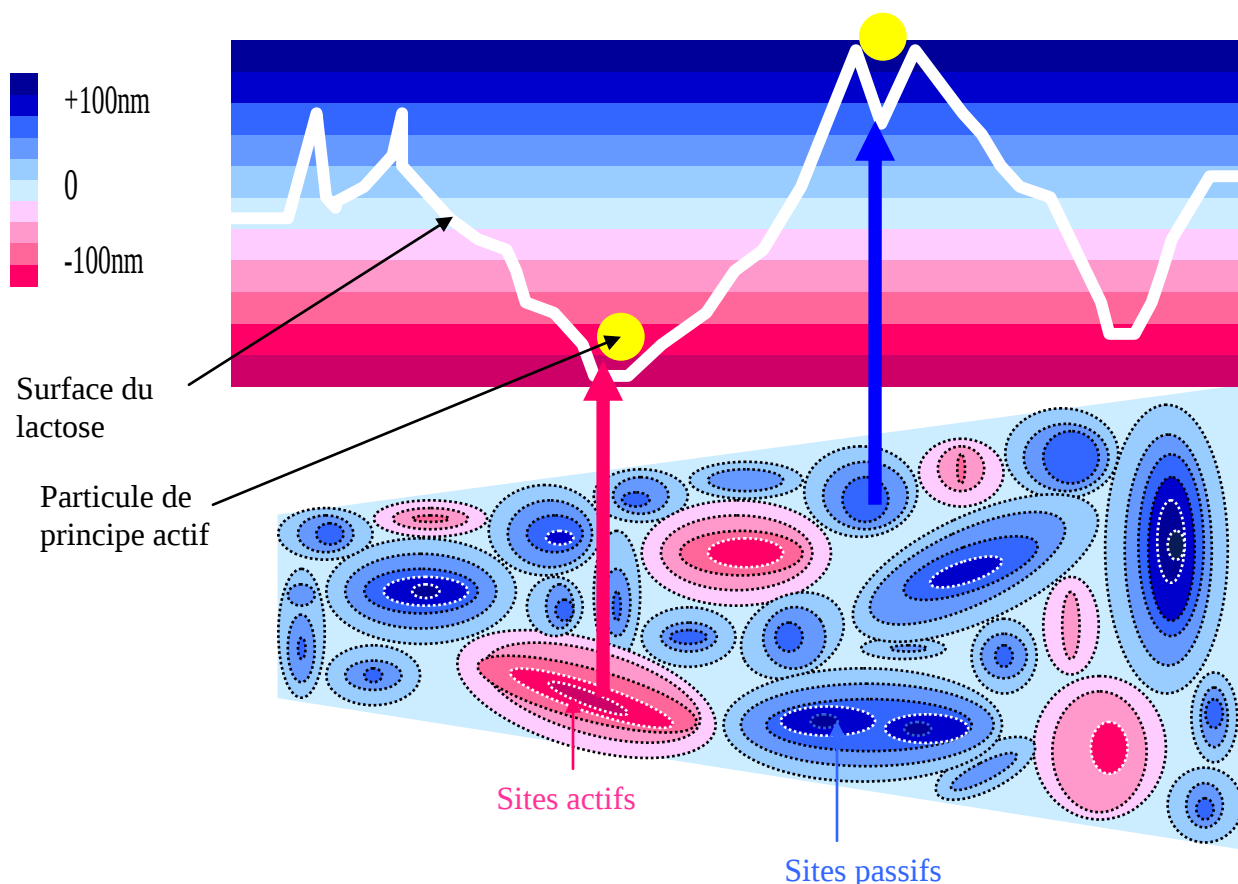


Figure 3.3.3 : Schéma de la théorie des sites actifs. Avec l'aimable autorisation de David AV Morton (Morton, 2006)

Les sites actifs interagiraient de façon intense avec le principe actif et l'empêcheraient de se détacher du lactose au moment de l'inspiration du patient.

3.3.2. Addition de fines particules

Une des solutions alors pour bloquer ces sites actifs est d'ajouter des fines particules d'excipient. Sans aucune exception, il a toujours été prouvé qu'un tel ajout augmentait les performances de l'aérosol de poudre sèche. En effet, ces fines particules d'excipient agissent comme un leurre pour ces sites actifs. Elles vont interagir avec ces derniers. Ainsi les particules de PA ont moins de sites actifs à leur disposition et vont adhérer avec le lactose au niveau des sites à plus faible énergie libre de surface. Zeng *et al* (Zeng *et al*, 1999) ont montré que l'ajout de fines particules de lactose avait un effet significatif sur les performances d'un aérosol de poudre sèche de salbutamol sulfate (figure 3.3.4).

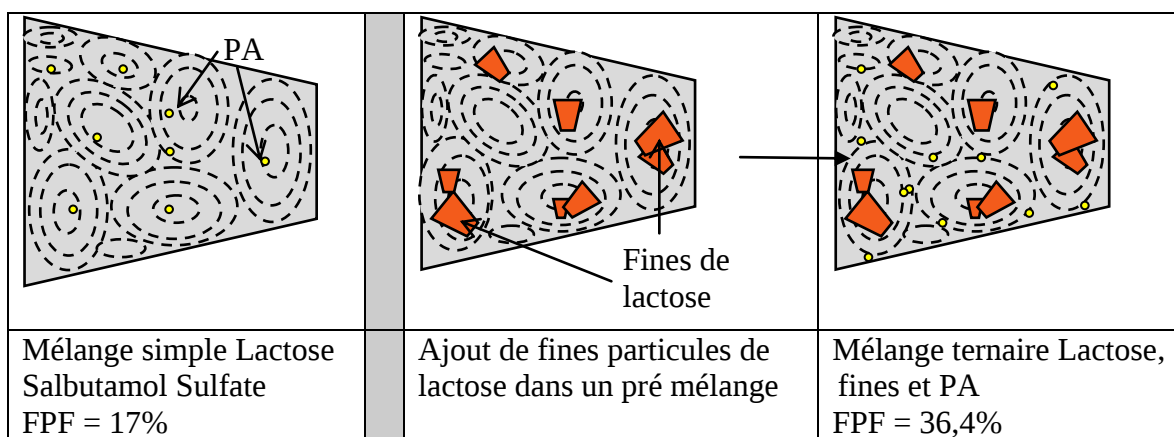


Figure 3.3.4 Principe de l'ajout de fines particules de lactose

Une autre hypothèse permettant l'explication de cette amélioration de performance est la formation de multiplet entre les fines particules de lactose et le principe actif micronisé (Figure 3.3.5). En effet, Louey *et al* (Louey *et al*, 2002) ont observé que l'ordre de mélange entre les 3 entités n'était pas toujours l'explication à cette amélioration. En revanche une analyse par microscopie électronique a permis de mettre en évidence la présence de petits agglomérats entre les fines de lactose et le PA. Ces multipléts seraient assez petits pour être inhalés et ils offriraient une faible liaison entre le lactose et le PA. Dès lors les performances d'aérosolisation sont meilleures.

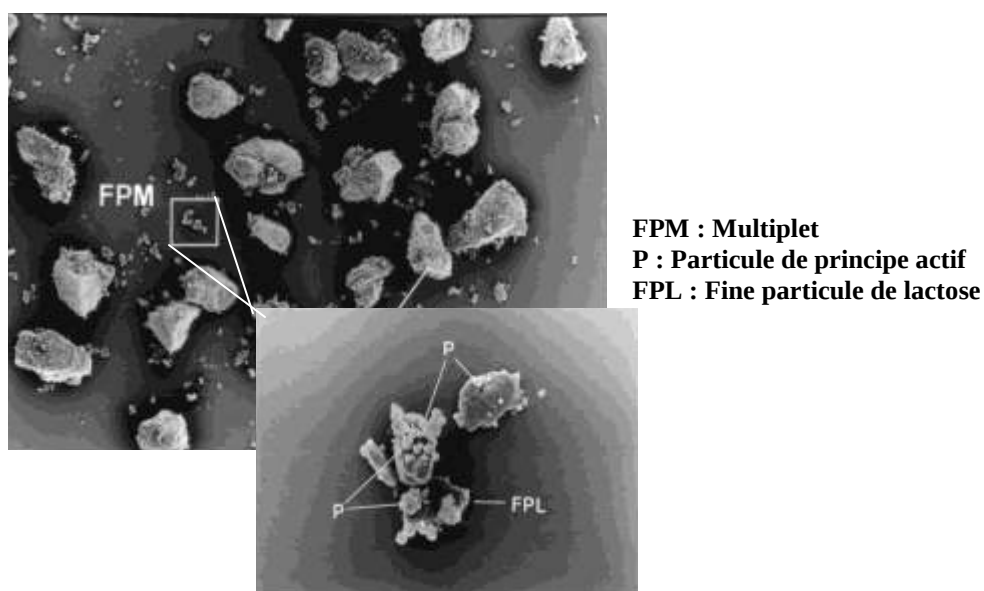


Figure 3.3.5 Microscopie optique de multiplet (Avec l'aimable autorisation de David AV Morton)

3.3.3. Ajout d'agent de lubrification

Une autre façon d'améliorer les performances d'un aérosol de poudre sèche est de diminuer les interactions dues aux importantes énergies libres de surface des composés. Pour cela un agent de lubrification, qui facilite le glissement entre particules, peut être utilisé pour enrober ces dernières afin de recouvrir les sites à haute énergie libre de surface. En 1982, Staniforth (Staniforth *et al*, 1982) a montré que l'enrobage de lactose par du stéarate de magnésium diminuait les interactions de l'excipient avec le principe actif (Acide salicylique). De tels agents d'enrobage comme le stéarate de magnésium, la leucine, des phospholipides sont désormais utilisés pour diminuer les forces d'adhésion entre le principe actif et le lactose. Ceci peut être illustré par l'exemple du sulfate de salbutamol (Begat *et al*, 2005). Sans stéarate de magnésium, une forte adhésion entre le salbutamol et le lactose est observée. Les mesures par Atomic Force Microscopy (AFM) montrent que les forces d'adhésion sont 6,25 fois plus importantes que les forces de cohésion. Cela signifie que le salbutamol a une très forte affinité pour le lactose. Il en résulte un très mauvais détachement du principe actif au lactose. Il est alors procédé à un pré mélange intense par Mechano-Fusion (principe expliqué dans le chapitre suivant) entre le salbutamol et le stéarate de magnésium dans le but d'enrober le principe actif. Il est ensuite effectué un mélange plus doux avec le lactose dans un mélangeur type Turbula. Les mêmes mesures par AFM montrent que les forces d'adhésion ne sont alors que 1,52 fois plus fortes que les forces de cohésion. Cela permet de supposer que le détachement du sulfate de salbutamol se fera plus aisément et que par conséquent les particules de salbutamol pourront aller dans les alvéoles pulmonaires. Cette hypothèse est confirmée par les résultats *in vitro*. Sans stéarate de magnésium seulement 35% de la dose initiale contenue dans l'aérosol atteint les poumons profonds. L'apport d'agent lubrifiant augmente ce pourcentage à 60%.

Il existe aussi un autre avantage non négligeable à l'utilisation d'agent lubrifiant dans la formulation d'un aérosol de poudre sèche. En effet, ces composés sont en général hydrophobes à longue chaîne aliphatique. Le stéarate de magnésium de formule $C_{36}H_{70}MgO_4$ présente deux longues chaînes carbonées qui lui confèrent ses propriétés hydrophobes (Figure 3.3.6).

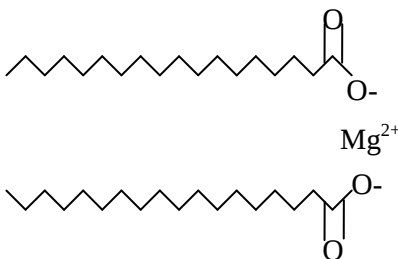


Figure 3.3.6 Structure du stéarate de magnésium

Il en résulte qu'un composé enrobé avec du stéarate de magnésium va être protégé de l'humidité de l'atmosphère. En effet, son hydrophobicité diminue fortement son interaction avec l'eau. Or, il a précédemment été mentionné que l'humidité relative peut affecter les performances d'un aérosol de poudre sèche. Ainsi, la stabilité dans le temps

de la formulation sera améliorée. Cette application est protégée par le brevet WO/2000/028979 (Keller 2000)

3.3.4. Formation d'agglomérats

Lorsque l'utilisation de lactose n'est pas possible ou lorsqu'une grande dose de principe actif doit être délivrée il est intéressant de former volontairement des agglomérats poreux de principe actif. Le principe est d'exploiter la force de cohésion du principe actif pour former ces agrégats. Si cette force de cohésion peut être surpassée par la force d'inspiration du patient alors il y a désagrégation et les particules unitaires vont pouvoir atteindre les alvéoles pulmonaires (3.3.7).

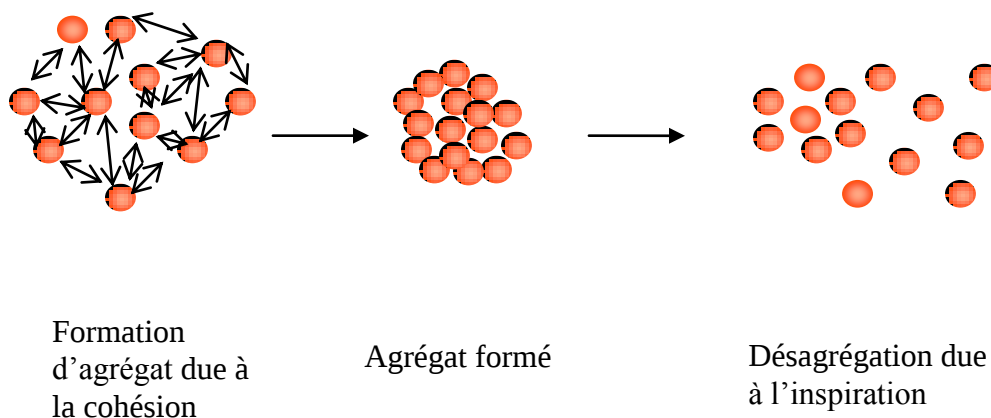


Figure 3.3.7 Schéma de formation puis désagrégation d'un agrégat de particules de principe actif

Une voie de production brevetée par Astra pour le Turbuhaler®, consiste à « forcer » la poudre à passer à travers un tamis. La formulation étant cohésive, les particules s'agglomèrent de façon réversible pour passer dans les mailles du tamis. Ce sont les brevets WO 1995/009615 (Trofast 1995) et WO 1995/009616 (Trofast 1995).

3.3.5. Formation de larges particules poreuses

En 1997, Edwards *et al* (Edwards *et al*, 1997) ont apporté une idée totalement nouvelle dans le domaine de l'inhalation. Alors que tous les standards de l'époque imposaient une taille de particules inférieure à 5µm, Edwards *et al* ont produit de larges particules poreuses.

De par leur large taille et faible masse volumique, le diamètre aérodynamique est compris dans l'intervalle permettant une délivrance par voie pulmonaire. Cependant leur « grande » taille réduit considérablement la surface de contact offerte et donc les interactions particule – particule. En conséquence l'aérosolisation et les performances sont nettement améliorées.

Des larges particules poreuses de testostérone ont été micro encapsulées par une technique de double émulsion/ évaporation extraction de solvant. Le polymère utilisé est

un polymère biodégradable : le poly (acide lactique co-acide glycolique) (PLGA). Le tableau 3.3.8 présente les résultats des tests *in vitro* par un impacteur Andersen (ACI).

	Diamètre géométrique moyen	Masse volumique	Diamètre aérodynamique*	Fraction respirable
Particules non poreuses	3,5µm	0,8g.cm⁻³	3,1µm	20,5±3,5%
Particules poreuses	8,5µm	0.1g.cm⁻³	2,7µm	50±10%

* en supposant les facteurs de forme et de lissage de Cunningham égaux à 1.

Tableau 3.3.8 Résultats comparatifs entre particules poreuses et non poreuses (Edwards,1997)

A diamètre aérodynamique sensiblement équivalent, la diminution des interactions due à l'augmentation de taille rend la formulation nettement moins cohésive et peu agrégée. Suite à cette confirmation *in vitro*, cette étude a aussi voulu vérifier la biodisponibilité d'une telle formulation. Des formulations de particules poreuses et non poreuses d'insuline ont été administrées par voie respiratoire et sous cutanée à des rats. Alors que la formulation non poreuse a une biodisponibilité de 12% par rapport à la voie sous cutanée, celle qui est poreuse possède une biodisponibilité de 87,5%. Ceci est du à la phagocytose exercée par les macrophages pulmonaires. En effet, il est prouvé que la phagocytose des macrophages chute nettement pour des particules de diamètre supérieur à 3 µm (Kawaguchi *et al*, 1986).

	Biodisponibilité (en % de la voie sous cutanée)	% de macrophages contenant de l'insuline après inhalation	% de macrophages contenant de l'insuline après 48h
Particules non poreuses	12	30 ± 3	39 ± 5
Particules poreuses	87,5	8 ± 2	12,5 ± 3,5

Tableau 3.3.9 Résultats comparatifs des tests *in vivo* entre particules poreuses et non poreuses (Edwards, 1997)

Ainsi non seulement les performances « physiques » de l'aérosol de particules poreuses sont bien meilleures mais aussi ses propriétés pharmacologiques lui confèrent une grande biodisponibilité qui laisse espérer de très belles perspectives pour l'avenir.

3.4. Mélange et remplissage en conditionnement primaire

3.4.1. Mélange

3.4.1.1. Introduction

De nombreuses formulations d'aérosol de poudre sèche contiennent au moins un excipient. Celui-ci est en général le lactose pour améliorer les propriétés de fluidisation de la formulation. Il est donc nécessaire d'ajouter une étape de mélange pour homogénéiser la formulation et être garant d'une uniformité de dose délivrée. Parfois, la formulation contient un second excipient jouant le rôle d'agent lubrifiant. (Ex le stéarate de magnésium). L'étape de mélange dans ce cas sert à enrober le principe actif de cet agent lubrifiant.

Les mélanges des poudres diffèrent du mélange des liquides par quatre aspects :

- il n'y a pas de mouvement relatif des particules sans apport d'énergie
- l'homogénéisation des poudres est toujours accompagnée d'un processus de démélange appelé ségrégation
- la taille d'une particule de poudre est bien plus grande qu'une particule de liquide
- lorsque les particules sont mises en mouvement, elles peuvent en fonction de leur caractéristiques se mélanger ou se ségréger.

Ainsi le phénomène de ségrégation est extrêmement lié aux propriétés d'écoulement des particules : une poudre qui ne s'écoule pas bien ne ségrége pas. Par contre, une poudre qui s'écoule très bien aura tendance à ségréger. Ces considérations sont essentielles dans le choix et le dimensionnement des mélangeurs.

La ségrégation est le processus inverse du mélange. Elle apparaît dans un mélangeur quand des différences de propriétés entre les particules imposent un mouvement préférentiel de certaines d'entre elles dans une certaine partie du mélangeur. Le phénomène de ségrégation est sensible à :

- la différence de taille des particules
- la différence de forme
- la différence de densité.

Pour les aérosols de poudre sèche, les formulations sont en général cohésives à cause de la taille des particules de principe actif ($<5\mu\text{m}$) et celle du porteur ($<100\mu\text{m}$). Les liaisons inter particulaires telles que Van der Waals ou électrostatiques sont très présentes dans de telles formulations. Cela peut mener à la formation d'agglomérats. Les propriétés d'écoulement de telles poudres ne sont pas très bonnes, mais les particules n'ont pas tendance à ségréger. Concernant les aérosols de poudres sèches, le mélange a deux buts :

- assurer l'homogénéité de la formulation pour délivrer une dose uniforme
- permettre une liaison entre le principe actif et le porteur pour que ce dernier entraîne avec lui la molécule active. Cependant l'attachement entre le principe

actif et le porteur ne doit pas être fort pour que l'inspiration du patient puisse, à elle seule, détacher le principe actif du porteur pour que le PA atteigne les poumons.

Ces deux buts sont plus ou moins contradictoires. En effet, pour assurer une bonne homogénéité de mélange, il est préférable « d'agiter » vigoureusement. Malheureusement, plus il y a d'énergie donnée à la formulation lors du mélange, plus le principe actif et le porteur seront liés fortement. Il sera alors difficile de détacher le principe actif du porteur par la seule inspiration du patient. Bien que cet aspect du développement d'un APS soit critique, il y a peu d'études sérieuses sur l'effet du mélange sur les performances de l'aérosol de poudre sèche. Pour un mélange de principe actif A avec du lactose, Begat *et al* (Begat *et al*, 2005) ont montré qu'une augmentation de la vitesse de mélange et du temps de mélange peut diminuer la variabilité d'uniformité d'un facteur 3 mais réduire de moitié la FPD. Les résultats sont présentés dans la figure 3.4.1.

	490rpm, 2 min	610rpm, 5 mins	730rpm, 8 min
Content uniformity (%RSD)	4.94	2.41	1.3
Fine Particle Dose (μg)	83.8 ± 3.6	59.2 ± 3.4	46.1 ± 3.4
Fine Particle Fraction (%)	23.1 ± 1.2	15.5 ± 0.8	12.4 ± 0.7

Figure 3.4.1 Résultats d'uniformité et d'aérosolisation des mélanges produits à différentes durées de mélange et vitesses de rotation dans un mélangeur à forts cisaillements.

A l'exception de cette étude, la littérature relatant l'effet du mélange sur les performances des aérosols de poudre sèche est très pauvre. Cela peut être dû au fait que l'industrie pharmaceutique utilise, peu ou prou, exclusivement un mélange par retournement. Cela permet d'augmenter le détachement entre le principe actif et le porteur car le mélange est plutôt doux comparé aux mélangeurs à forts cisaillements.

3.4.1.2. Mélange par retournement

Les mélanges par retournement sont les plus simples car ils sont dépourvus de pièces internes ce qui facilite le nettoyage par exemple. Une enceinte fermée est mise en rotation autour d'un axe forçant les particules à rouler les unes par rapport aux autres à la surface du mélange. Le type de mélangeur le plus utilisé dans l'industrie pharmaceutique est de loin le mélangeur type Turbula (figure 3.4.20.).

Le mélangeur TURBULA est utilisé pour le mélange homogène de poudres de densités et granulométries différentes. Les produits sont mélangés dans leurs propres récipients de toutes formes et dimensions. L'efficacité du mélangeur TURBULA est basée sur l'application à la poudre de mouvements de rotation, translation et inversion. Le récipient de mélange est soumis à un mouvement tridimensionnel, appliquant continuellement aux substances des mouvements opposés et rythmiques.



Figure 3.4.2 Photographie d'un mélangeur Turbula¹

L'industrie pharmaceutique développant des APS utilise beaucoup le Turbula pour deux raisons :

- l'entretien et le nettoyage sont réduits car les mélanges sont faits dans leurs propres récipients
- les faibles forces mises en jeu ne lient pas trop fortement le principe actif au porteur

3.4.1.3. Mélangeurs à forts cisaillements

Ce type de mélange est peu utilisé dans l'industrie pharmaceutique pour le développement des APS. Quelques études très récentes (Bridson 2007, Shur *et al* 2008) s'intéressent à ce type de mélange pour l'effet qu'il peut avoir sur le porteur en particulier. De forts cisaillements sont appliqués à la poudre ce qui entraîne le mélange. Ce type de mélangeur, comparable à certains broyeurs comme les broyeurs à broches, permet de briser certains agglomérats de poudres très cohésives. Le mélange est effectué par la rotation très rapide d'hélice à pales (figure 3.4.3). Cela met en mouvement le lit de poudre et assure le mélange.



Figure 3.4.3 : Photographie du mélangeur à fort cisaillement Collette NV de GEA².

¹ http://www.glenmills.com/product_showcase/index-powder.shtml

² <http://www.caprifarmindo.com/asset/machine/%231.jpg>

L'avantage de ce type de mélange est, comme l'ont montré Begat *et al*, d'assurer une meilleure homogénéité car beaucoup d'énergie est fournie à la formulation. Cela peut avoir, aussi, l'effet de réduire la taille de particules. L'énergie fournie se transmet aux particules et celles-ci vont s'entrechoquer et cogner les murs de la paroi. Une sorte de broyage par attrition peut alors avoir lieu. Cela a été observé par les deux études mentionnées plus haut. Bien que le principe actif puisse être fortement lié au porteur, Shur *et al* ont montré que la création de fines particules de porteur, au cours de ce procédé, améliore significativement les performances de l'aérosol de poudre sèche.

- FPF de 39,2% pour une formulation mélangée avec un fort cisaillement
- FPF de 27,2% pour une formulation mélangée avec le Turbula

3.4.1.4. Enrobage à sec

Dans le domaine de la formulation d'aérosols de poudre sèche, il existe une technique particulière de mélange mise au point et brevetée par Vectura. Il a été montré dans une partie précédente que l'ajout d'agent lubrifiant (ex : Stéarate de Magnésium) permettait de diminuer les interactions inter partielles. Pour que cela soit effectif, il est nécessaire d'enrober le principe actif de cet agent lubrifiant. Outre les mélanges classiques présentés plus haut, Vectura a développé une technique de mélange très intense qui, en théorie, permet un enrobage monocouche sur chaque particule individuelle (figure 3.4.5). Cette technique s'appelle la Mechanofusion.

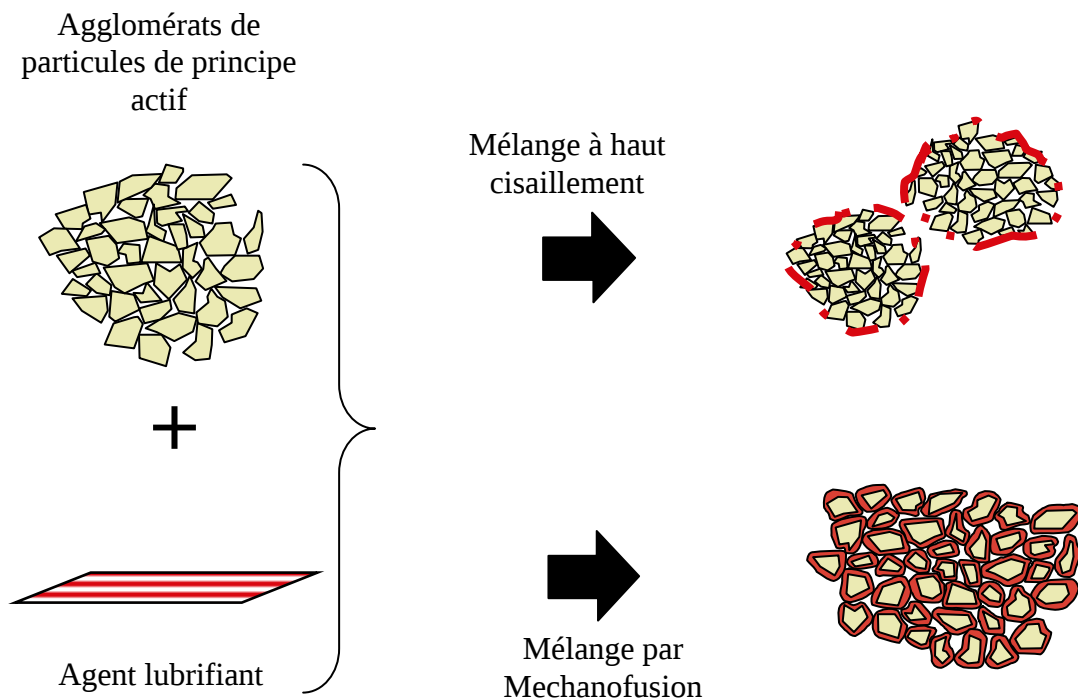


Figure 3.4.5 Différence d'enrobage entre le mélange à fort cisaillement et le mélange par Mechanofusion

Cette technique est connue sous le nom de Mechanofusion ou Mechano-Chemical-Bonding (MCB). Elle a été développée au Japon au milieu des années 80. L'appareillage consiste en un réceptacle statique et un rotor plein. L'espace entre le réceptacle et le rotor est très petit (environ 1mm ou moins). Un volume limité de poudre est introduit dans le réceptacle. Alors que le rotor tourne jusqu'à une vitesse de 5000 tours par minute, la poudre est poussée vers les murs du réceptacle. Les particules passant dans l'espace entre le réceptacle et le rotor sont soumises à d'intenses forces de cisaillements. Cela permet une fusion locale de l'agent lubrifiant sur la particule de principe actif (figure 3.4.6)

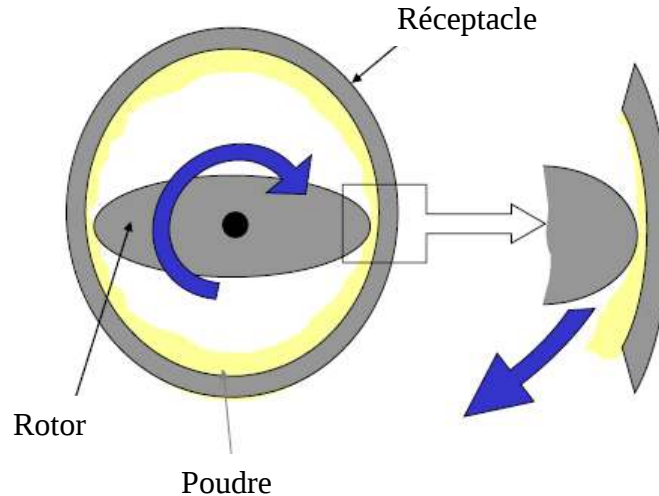


Figure 3.4.6: Mécanisme de la Mechanofusion ou Mechano-Chemical-Bonding (MCB)
(Avec l'aimable autorisation de D AV Morton 2006)

Selon la théorie, l'enrobage résultant est quasi parfait car chaque particule individuelle est enrobée par une monocouche d'agent lubrifiant. Les forces inter particulaires sont diminuées et la FPF% est nettement augmentée. D AV Morton (Morton 2006) a montré un doublement de la FPF% lorsque l'on passe du mélange à fort cisaillement (FPF% = 35) à un mélange par Mechanofusion (FPF% = 73%). En conséquence, les forces inter particulaires sont réduites et la masse volumique de la formulation est augmentée. Cela peut représenter un intérêt pratique pour délivrer une grande dose de principe actif. En effet, la gélule ou le blister pourra contenir plus de poudre.

3.4.1.5. Conclusion

Pour la formulation de APS, l'industrie pharmaceutique n'a, pendant des années, utilisé que les mélanges par retournement. Cependant, de nouveaux types de mélanges commencent à apparaître et à montrer tout leur potentiel pour les mélanges binaires ou ternaires.

3.4.2. Techniques de remplissage

Une fois les particules produites et la formulation préparée, il s'agit désormais de conditionner la formulation dans les gélules ou blisters. Malheureusement, les propriétés cohésives des formulations rendent la manipulation de ces poudres très peu aisée. Ainsi le remplissage est complexe pour assurer une dose uniforme dans chaque gélule ou blister. Deux techniques sont essentiellement utilisées, à l'heure actuelle, dans l'industrie pharmaceutique pour remédier à ce problème de cohésion des poudres :

- l'une utilise un vide pour aspirer et puis de l'air comprimé pour dispenser la poudre dans le conditionnement primaire
- la seconde utilise les vibrations pour mettre en mouvement la poudre et la faire tomber dans le conditionnement primaire (gélule ou blister)

3.4.2.1. Technique utilisant un système d'air comprimé

Pour surmonter les forces inter particulaires très présentes dans une formulation pour aérosol de poudre sèche, il a été développé un système qui applique un vide pour aspirer la poudre. Ce vide surmonte les interactions entre les particules. La même quantité de poudre peut alors avec confiance être dispensée dans chaque conditionnement primaire. Le fonctionnement d'une telle méthode est décrit dans la figure 3.4.5.

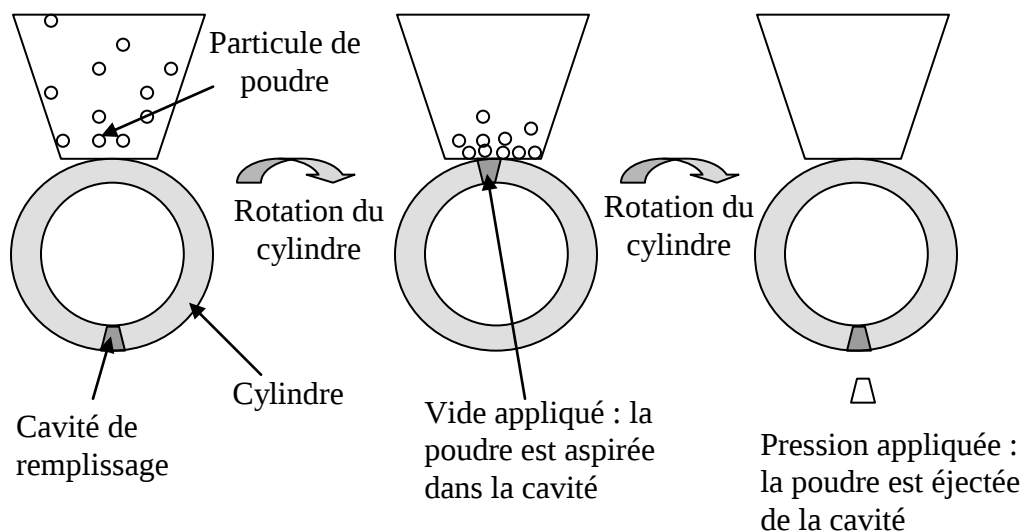


Figure 3.4.5 : Principe de fonctionnement d'une machine de remplissage pour aérosol de poudre sèche

L'Omnidose d'Harro Hofliger est un exemple de machine commerciale utilisant cette technologie. Cette technique a l'avantage de pouvoir surmonter les forces inter particulaires pour garantir une bonne uniformité de remplissage. Si la formulation est très cohésive, il suffit d'augmenter le vide pour aspirer la quantité de poudre nécessaire. A l'heure actuelle, l'inconvénient majeur de cette technique est la force appliquée aux particules. Le vide créé, compacte, en général, trop fortement la poudre. Celle-ci peut ne

pas se désagglomérer suffisamment lors de l'inspiration du patient. Les particules ne seront pas individualisées et une trop faible quantité de principe actif atteindra les poumons.

3.4.2.2. Technique utilisant la vibration

La formulation est introduite dans un récipient relié à un bras articulé vibrant. En vibrant, celui-ci va faire tomber la poudre dans la gélule située en dessous. Une balance, sur laquelle est placée la gélule enregistre en continu la masse de poudre contenue dans la gélule. Lorsque la masse désirée est atteinte la gélule est enlevée au profit d'une nouvelle, vide. Le principe de fonctionnement de ce système est décrit par la figure 3.4.6.

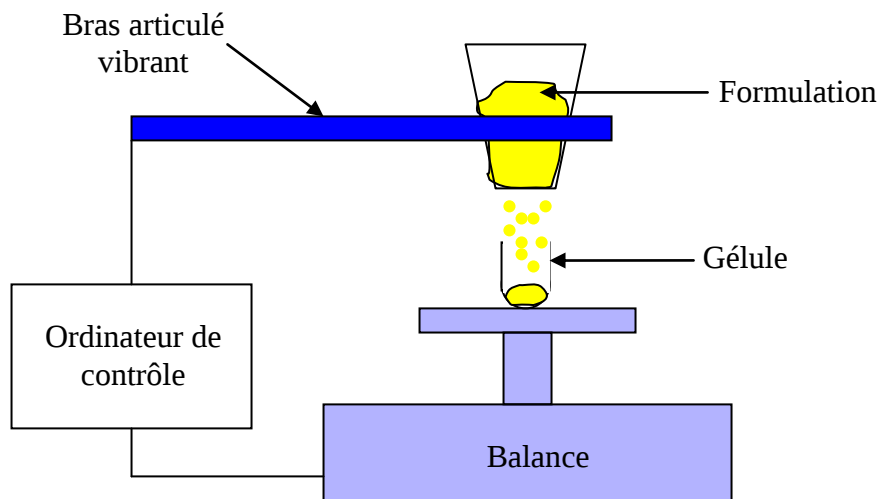


Figure 3.4.6 : Principe de fonctionnement d'une technique de remplissage utilisant la vibration

L'Xcelodose de Capsugel est un exemple de machine utilisant cette technique. Au contraire de la précédente technique, celle-ci ne compacte pas la poudre. Il n'a donc pas de formation d'agglomérats solides. Par contre, les vibrations créées peuvent engendrer une ségrégation de la formulation (si celle-ci est au moins binaire).

3.4.2.3. Conclusion

Les deux techniques, utilisées à l'heure actuelle dans l'industrie pharmaceutique, possèdent leurs avantages et inconvénients. De nos jours, il n'existe pas de technique de remplissage unique qui puisse convenir à tous types de formulation. Le remplissage est donc un point très critique pour le développement d'un aérosol de poudre sèche par une industrie pharmaceutique. Il est important d'y réfléchir dès le début des étapes de développement.

Partie 4

Aérosol de poudre sèche : qu'en est il aujourd'hui en
France et qu'en sera-t-il demain ?

4. Aérosol de poudre sèche : qu'en est il aujourd'hui en France et qu'en sera-t-il demain ?

4.1. Aérosols de poudre sèche : Quels produits sur quels marchés en France?

4.1.1. Introduction

A l'heure actuelle, environ 5%¹ des revenus de vente de médicaments sont réalisés par des médicaments pour la voie pulmonaire. L'essentiel des principes actifs sont utilisés pour traiter des maladies pulmonaires telles que l'asthme et la Broncho Pneumopathie Obstructive Chronique (BPCO). La recherche se concentre sur l'utilisation de nouvelles molécules, telles que des protéines, pour traiter des maladies non pulmonaires (comme le diabète, la migraine etc.). Les années à venir verront, sans doute, la voie pulmonaire devenir une voie d'administration de plus en plus privilégiée pour rechercher un effet systémique comme le montre la figure 4.1.1.

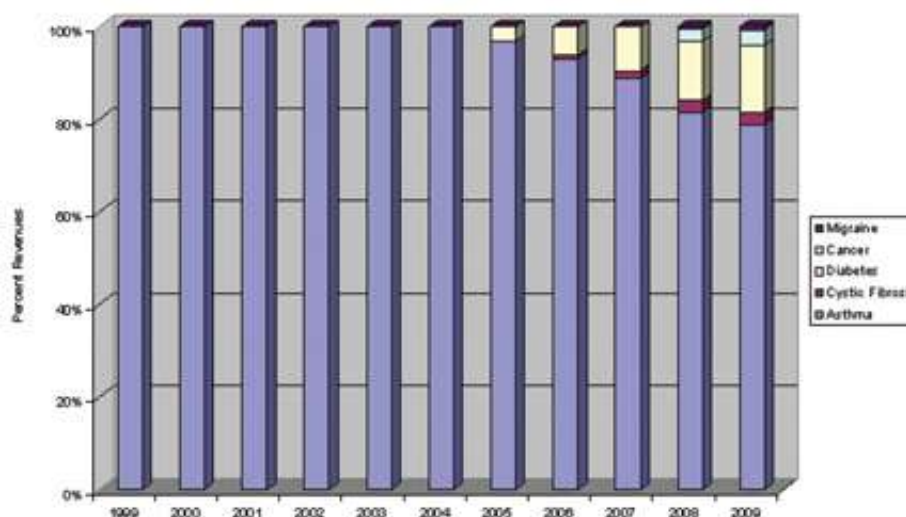


Figure 4.1.1 Voie pulmonaire : Pourcentage des revenus en fonction des aires thérapeutiques aux U.S.A entre 1999-2009(Ajmani, 2004)

Comme le montre le diagramme ci-dessus, jusqu'en 2004, 100% des médicaments administrés par voie pulmonaire servaient à traiter des maladies respiratoires. La commercialisation de la première insuline à inhaler et d'antibiotiques contre les infections pulmonaires dans la mucoviscidose, a ouvert la voie grandissante des médicaments à inhaler pour des pathologies autres que l'asthme et la BPCO. Concernant la part des médicaments à inhaler destinés à traiter le diabète, les prévisions doivent être prises avec précautions étant donné le retrait de l'Exubera® en 2007.

¹ Datamonitor, Drug Delivery : Global Industry guide, Nov 2006

Le marché de la voie pulmonaire a atteint les 25,5 milliards de dollars en 2006¹. Les prochaines années devraient voir une forte progression continue de ce marché. Les facteurs de croissance attendus sont :

- l'essor des aérosols de poudres sèches,
- la possibilité d'administrer des protéines ou médicaments issus des biotechnologies en évitant le tube digestif.

En 2008, en France, l'administration par voie pulmonaire est utilisée pour différents domaines :

- traitement de l'asthme et BPCO
- anesthésie et réanimation en milieu hospitalier
- traitement des infections à *Pseudomonas Aeruginosa* dans la mucoviscidose (2 spécialités)
- Traitement de la grippe (1 spécialité)
- Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (1 spécialité en milieu hospitalier)

Cependant, tout comme le marché mondial, l'essentiel des médicaments vendu en ambulatoire est destiné à traiter les maladies pulmonaires. 56 spécialités (voir Annexe) à inhaler (princeps + génériques) sont répertoriées dans le Vidal 2008. Les chiffres clef de la répartition sont :

- 20 laboratoires pharmaceutiques sur le marché
- 16 principes actifs différents
 - o 13 pour l'asthme et la BPCO
 - o 2 pour l'infection à *Pseudomonas Aeruginosa*
 - o 1 pour le traitement de la grippe
- 19 spécialités sur 56 sont des poudres à inhaler

4.1.2. Aérosols de poudres sèches en France

Ce chapitre présente le marché français 2008 des inhalateurs de poudre sèche au travers des aires thérapeutiques ciblées et des aérosols utilisés.

4.1.2.1. Domaines thérapeutiques

Sur les 19 spécialités d'aérosols de poudre sèche commercialisés, 18 sont destinées au traitement de l'asthme et de la BPCO. Seul le Relenza® de Roche a pour but de traiter la grippe. Les classes pharmacologiques, principes actifs, spécialités et laboratoires (hors Relenza®) représentés sont présentés dans le tableau 4.1.1 suivant (Vidal, 2008):

¹ Drug Delivery Market Vol III, Editeur : Kalorama information, 2007,
http://www.piribo.com/publications/drug_delivery/drug_delivery_markets_vol_iii.html

Classe pharmacologique	Principe actif	Spécialité	Laboratoire
Antiasthmatique : broncho-dilatateur bêta-2 stimulant d'action brève	Salbutamol	Asmasal Clickhaler® Buventol Easyhaler® Ventilastin Novolizer®	UCB Pharma HRA Pharma Meda Pharma SAS
	Terbutaline	Bricanyl Turbuhaler®	AstraZeneca
Antiasthmatique : broncho-dilatateur bêta-2 stimulant d'action prolongée	Formotérol	Foradil® Asmelor Novolizer®	Novartis Meda Pharma SAS
	Salmétérol	Serevent Diskus®	GSK*
Antiasthmatique : corticoïde	Béclométasone	Bemedrex Easyhaler® Asmabec Clickhaler® Miflasone®	HRA Pharma UCB pharma Novartis
	Budésonide	Miflonil® Novopulmon Novolizer® Pulmicort Turbuhaler®	Novartis Meda Pharma SAS AstraZeneca
	Fluticasone,	Flixotide Diskus®	GSK*
Broncho-dilatateur anticholinergique	Tiotropium	Spiriva Handihaler®	Boehringer Ingelheim
Antiasthmatique : broncho-dilatateur bêta-2 stimulant + anticholinergique	Fénotérol + Ipratropium	Bronchodual®	Boehringer Ingelheim
Antiasthmatique : broncho-dilatateur bêta-2 stimulant + corticoïde	Salmétérol + Fluticasone	Seretide Diskus®	GSK*
	Formétérol + Budésonide	Symbicort Turbuhaler®	AstraZeneca

Tableau 4.1.1. : Classes pharmacologiques, principes actifs, spécialités et laboratoires pharmaceutiques représentés en France en 2008 sur le marché des aérosols de poudres sèches.

*GSK : Glaxo-Smith-Kline

NB Des spécialités telles que le Combivent® ou Spreor® peuvent être encore en vente mais elles sont en arrêt de commercialisation depuis, comme l'indique le site de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS)

Même si le Vidal 2008 classe les principes actifs en 6 catégories, il n'y en a, en fait, que quatre. Les deux autres sont des associations de molécules provenant des 4 catégories précédentes. La catégorie la plus représentée est celle des corticoïdes avec 3 principes actifs différents, 7 spécialités et 6 laboratoires pharmaceutiques.

4.1.2.2. Inhalateurs commercialisés

Huit dispositifs d'inhalation de poudres sèches sont commercialisés en France en 2008. Outre le Turbuhaler® d'AstraZeneca, le Diskus® de Glaxo-Smith-Kline et l'Aerolizer® de Novartis déjà présentés dans ce rapport, il existe :

- L'Handihaler® de Boehringer Ingelheim : inhalateur à dose unitaire :



Figure 4.1.2 Handihaler®¹

- Le Diskhaler® : inhalateur à multiples doses unitaires



Figure 4.1.3 : Diskhaler®²

- Clickhaler®³, Novolizer®⁴ et EasyHaler®⁵ : inhalateur à réservoir



Clickhaler®



Novolizer®



Easyhaler®

Figure 4.1.4 Photographies des inhalateurs Clikhaler®, Novolizer® et Easyhaler®

¹ www.pharmaceutical-technology.com

² www.sovrin.co.uk

³ www.vectura.com

⁴ www.astellas.de

⁵ www.medscape.com

Il est flagrant de remarquer que les inhalateurs de poudres sèches actifs ne sont pas encore sur le marché. Bien que les inhalateurs existent, il n'y a pas encore aujourd'hui de médicaments commercialisés les utilisant.

4.1.3. Conclusion

Ainsi, malgré toute la recherche et le développement mis en place autour des aérosols de poudre sèche, les produits sur le marché français sont très similaires dans le type de maladies traitées et type de principes actifs utilisés. Toutes les découvertes et avancées énoncées dans ce rapport mettent du temps à apparaître sur le marché pour les raisons suivantes :

- la complexité de transposer à l'échelle industrielle,
- la relative nouveauté de l'administration par voie pulmonaire qui rend les autorités de santé encore plus exigeantes sur les preuves d'efficacité et sécurité à fournir,
- l'échec flagrant de l'Exubéra® suivi des arrêts de développement des insulines à inhaler de NovoNordisk et Eli Lilly,
- la toute récente annonce (9 Avril 2008) de Pfizer que l'Exubéra® pourrait augmenter le risque de cancer du poumon.

Ce contexte peut être défavorable à la prise de risque par les industries pharmaceutiques pour la commercialisation de spécialité utilisant :

- des nouveaux types de formulations
- des nouveaux types de principes actifs (protéines, peptides etc.)
- des nouveaux procédés de fabrication

Pourtant, la recherche est très active dans ce domaine et notamment en Grande-Bretagne. De plus, les nombreux avantages de la voie pulmonaire poussent la communauté scientifique à être optimiste sur l'avenir de cette voie et le développement de nouveaux médicaments très innovants.

4.2. Quelles sont les orientations futures possibles des inhalateurs de poudre sèche ?

4.2.1. Introduction

Ce rapport a montré, jusqu'à présent, la complexité du développement d'inhalateur de poudre sèche due essentiellement aux propriétés cohésives des formulations. De plus, par comparaison à la voie orale par exemple, l'administration par voie pulmonaire est relativement nouvelle. Elle souffre d'un manque flagrant de données cliniques, toxicologiques et pharmacologiques. Cela pousse les autorités sanitaires à être extrêmement vigilantes et à demander un maximum de données lors du dépôt d'un dossier d'AMM. En conséquence, les industries pharmaceutiques sont prudentes et n'utilisent que quelques formulations et procédés dont elles sont sûres. Cependant, l'utilisation probable dans les prochaines années de la voie pulmonaire pour un traitement systémique, va nécessiter, sans aucun doute, un important renouvellement des techniques et technologies actuelles. Cette dernière partie explore et présente quelques orientations sur lesquelles l'industrie de l'administration par voie pulmonaire par aérosol de poudre sèche est en train de s'engager.

4.2.2. Dispositifs d'inhalation

Le fait que la dose délivrée soit dépendante de l'inspiration du patient n'est plus une solution d'avenir notamment pour les maladies pulmonaires. Ainsi, l'essentiel des dispositifs en développements sont des inhalateurs actifs comme le montre le tableau 4.2.1 (Bowman 2007).

Aérosol de poudre sèche	Passifs				Actifs
	Dose unitaire jetable	Dose unitaire réutilisable	Réservoir	Multiple doses unitaires	
Nombre en développement	6	3	6	11	18

Tableau 4.2.1 Dispositifs d'inhalation en cours de développement

On remarque malgré tout que les inhalateurs passifs à multiples doses unitaires ne sont pas complètement délaissés. Ceci peut s'expliquer par l'objectif d'avoir un effet systémique par administration pulmonaire. Les maladies traitées ne seront pas forcément pulmonaires et donc le patient n'aura, à priori, pas de difficultés respiratoires. Par ailleurs, il est important de noter qu'il existe à l'heure actuelle de nombreux nouveaux inhalateurs disponibles. Ils ne sont cependant pas encore disponibles pour les patients car il faut trouver la bonne combinaison inhalateur – formulation avant de lancer un produit fini sur le marché. C'est aussi l'un des gros challenges de l'administration par voie pulmonaire. Un produit sur le marché est l'aboutissement du développement conjoint

d'une formulation et d'un inhalateur. Le tableau 4.2.2 présente quelques dispositifs existants qui seront peut-être sur le marché demain.

Dispositifs Passifs			Dispositifs actifs
Dose unitaire	Multiple doses unitaires	Réservoir	
AIR APS (Alkermes) Orbital (Brintech) DirectHaler APS (DirectHaler A/S)	Flowcaps (Hovione), Technohaler (Innovata), C-Haler APS (Micro Drug), Xcelovair (Meridica)	Airmax (Ivax), Cyclovent (Pharmachemie), Twinhaler (Innovata), Conix (Cambridge consultant),	Nektar Pulmonary inhaler (Nektar), Aspirair (Vectura), Britannia APS (Britannia), Microdose APS (Microdose), Oriel APS (Oriel)

Tableau 4.2.2 Quelques futurs inhalateurs de poudre sèche potentiels (Newman 2004)
(entre parenthèses : nom du fabricant)

Un des inhalateurs actifs les plus avancés actuellement est l'Aspirair® de Vectura. Ce dispositif utilise de l'air très hautement pressurisé pour disperser la formulation sous forme d'un nuage de particules. Cet inhalateur a passé avec succès en 2007 la phase clinique IIb pour le développement d'une formulation d'apomorphine dans le traitement des dysfonctionnements érectiles¹.

4.2.3. Procédé

Une partie précédente de ce rapport a montré le vaste choix de procédés disponibles pour la production de particules pour inhalation. Cependant, un seul procédé (voire deux si l'on tient compte du séchage par atomisation utilisé pour le développement d'Exubera) est utilisé dans l'industrie pharmaceutique à l'heure actuelle. C'est la technique de broyage. Tous les autres procédés existants sont trop coûteux ou trop difficiles à mettre en place à l'échelle industrielle. Malgré tout, l'évolution du domaine de l'administration par voie pulmonaire va obliger, tôt ou tard, les industries pharmaceutiques à industrialiser certains procédés existants ou à s'engager vers de nouvelles voies de production de particules.

Une des techniques les plus prometteuses, est, à l'heure actuelle, une combinaison de séchage par atomisation et cristallisation par ultrasons. Elle a été inventée par R Price et S Kaerger, brevetée sous le brevet WO/2004/073827 et nommée SAX technologie. La formulation est atomisée en fines gouttelettes par la buse de pulvérisation. L'air de séchage entraîne conjointement l'évaporation partielle du solvant. Les paramètres telles que la pression d'atomisation, la distance buse de pulvérisation – solution d'anti solvant etc. sont réglés de façon à ce que l'évaporation soit presque totale. Ainsi, lorsque les gouttelettes entrent dans la solution d'anti solvant elles sont très hautement visqueuses. Le principe actif n'est, cependant, pas encore à l'état cristallin bien que tout proche de celui-ci. L'application d'ultrasons va générer l'énergie nécessaire pour provoquer une

¹ <http://www.vectura.com/vec/news/releases/2007/2007-01-24/>

lente cristallisation du principe actif (sono cristallisation). Cette étape de cristallisation permet aux molécules de s'arranger dans un état cristallin thermodynamiquement stable (contrairement au séchage par atomisation). Il en résulte des particules sphériques hautement cristallines (Kaerger et Price 2004), contrairement aux particules produites par séchage par atomisation simple qui possèdent une grande partie amorphe. Un schéma du procédé est décrit dans la figure 4.2.1.

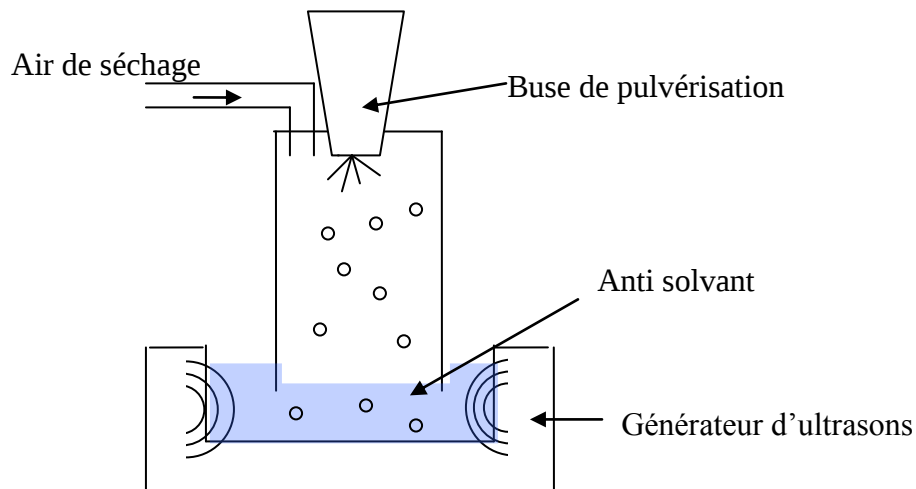


Figure 4.2.1 Schéma du procédé Atomisation et Cristallisation par sonication (SAX)

Ce procédé est tellement prometteur qu'il est actuellement commercialisé par la société Prosonix. En effet, les premiers résultats obtenus sont très encourageants. Cette nouvelle technologie permet d'avoir un contrôle précis sur la taille, la forme et les propriétés de surfaces des particules quand le broyage n'offre qu'un contrôle limité sur la taille¹. Ce nouveau procédé émergent, facilement industrialisable, permet d'avoir un contrôle, jamais obtenu jusqu'à présent, sur la production de particule de principe actif à l'échelle du micromètre voire en dessous. Le contrôle sur la taille, la forme et les propriétés de surface des particules va permettre de produire à façon, des particules de principe actif pour l'administration par voie pulmonaire et cela dans le but d'améliorer les performances d'aérosolisation. De plus la caractéristique hautement cristalline de ces particules confère une grande stabilité aux formulations. S Kaerger a montré une meilleure FPF pour des particules de budésonide produites par SAX par rapport aux particules produites par broyage classique (Kaerger 2003). Cette amélioration est aussi présente lorsque les formulations sont soumises à des conditions environnementales extrêmes (75% d'humidité relative). Le tableau 4.2.3 résume les principaux résultats.

¹ Price R, <http://www.healthlinks-events-bpc2007.co.uk/Price.pdf>

Particules de budesonide	Humidité relative (%)	FPF (%)
Broyées	25	20,52 ± 2,67
SAX	25	26,70 ± 2,04
Broyées	75	22,28 ± 1,90
SAX	75	29,95 ± 3,76

Tableau 4.2.3 : Fine Particle Fraction de particules de budesonide produites selon 2 procédés différents et soumises à 2 conditions environnementales différentes

Les performances d'aérosolisation sont meilleures pour les particules produites par SAX que celles produites par broyage. Les particules produites par SAX présentent une plus faible surface de contact et énergie libre de surface que les particules issues du broyage classique. Si ces précédentes caractéristiques sont très intéressantes pour délivrer de façon efficace le principe actif dans les poumons, elles ont un effet négatif sur l'uniformité de la formulation. En effet, les particules n'ont pas tendance à interagir entre elles. Il va se produire une légère ségrégation pour des formulations binaires ou ternaires. Dans cette même étude S Kaerger montre que l'uniformité d'une formulation à base de lactose peut être 10 fois moins bonne pour des particules produites par SAX que celles produites par broyage.

4.2.4. Nouveaux types de particules utilisés

La recherche actuelle étudie deux autres types de particules qui pourraient être administrés au patient. Ces nouveaux genres de particules s'éloignent des conventions classiques qui ont régi l'inhalation jusqu'à présent.

4.2.4.1. Nano particules

L'approche conventionnelle consistant à produire des particules d'une taille entre 1 et 5 μm a été largement étudiée. Cela est notamment dû à l'absence de technologies permettant la fabrication stable de particules de diamètre inférieur. Pourtant, il est connu depuis les années 1980 que des particules d'environ 50-100 nm peuvent atteindre, malgré leur faible inertie, les alvéoles pulmonaires (Heyder *et al* 1986). A cette taille, le dépôt des nano particules dans les poumons est très fortement soumis à la diffusion brownienne. C'est une caractéristique nouvelle par rapport au dépôt par impact et sédimentation des particules micrométriques. Par contre, la très petite taille des nano particules leur offre l'avantage de réduire leur destruction par la phagocytose des macrophages pulmonaires. En effet, la phagocytose par les macrophages pulmonaires est maximale pour des particules comprises entre 1 et 3 μm (Oberdorster, 1994). Malgré les nombreux avantages énoncés, les nano particules souffrent de nombreuses critiques, notamment sur leur toxicité. Il existe, certes, une toxicité reconnue plus importante des nano particules par rapport aux particules micrométriques (Renwick *et al* 2001). Cependant, les données toxicologiques générées jusque là s'appliquent à des produits non thérapeutiques (TiO_2 , polluant de l'air etc.) Il n'est donc pas possible de les utiliser telles quelles pour des principes actifs à visée thérapeutique. Quant aux données d'efficacité, les premières études indiquent de très bons résultats sur des inhalateurs pressurisés pour l'instant. Une étude comparant des nano suspensions de budésonide à du budesonide broyé a montré une augmentation des performances de l'ordre de 53 à 88%. De plus, les

nano suspensions possèdent une plus grande bio-disponibilité et temps de résidence dans les poumons dus à la faible phagocytose (Shekunov 2005).

Malgré les avantages présentés, comme le mentionnent Rogueda et Traini (Rogueda et Traini 2007), le manque de données toxicologiques sur les nano particules à visée thérapeutique n'incite pas encore les industries à exploiter cette nouvelle approche. En conséquence, la recherche dans ce domaine est peu active et peu de données sont générées. Une fois ce cercle vicieux cassé, ce qui interviendra tôt ou tard, l'utilisation des nanotechnologies sera une alternative d'avenir à l'approche traditionnelle du développement d'un aérosol de poudre sèche.

4.2.4.2. Liposomes

Les liposomes sont des petites vésicules fabriquées artificiellement et constituées de lamelles de phospholipides. La figure 4.2.2 représente la structure d'un liposome.

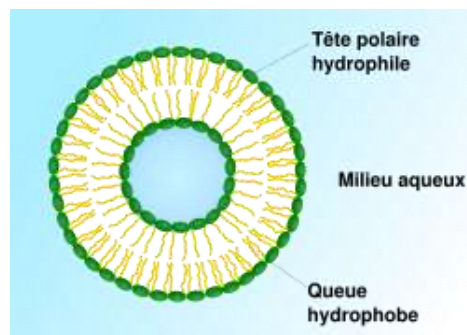


Figure 4.2.2 Structure d'un liposome¹

On peut y inclure des principes actifs lipophiles dans la paroi ou hydrophiles dans la cavité centrale. Les liposomes ont une structure très proche de celle des membranes cellulaires, ce qui leur permet de fusionner avec elles en libérant le principe actif qu'ils contiennent. Pour la formulation d'aérosol de poudre sèche, les liposomes sont transformés en poudre par séchage par atomisation ou lyophilisation (Chougule *et al* 2007). Les liposomes inhalés vont se réhydrater dans les poumons et pouvoir relarguer le principe actif sur un temps assez long. Au stade de la recherche, des corticoïdes (Radhakrishnan 1993), des ribo nucléotides (Edwards *et al* 2005) et autres antibiotiques (Hersh *et al* 1999) ont été délivrés sous forme de liposomes par voie pulmonaire. Les liposomes ont 4 avantages principaux dans l'administration par voie pulmonaire (Ambikanandan, 2007) :

- les propriétés pharmacocinétiques sont améliorées en allongeant le temps de séjour dans les poumons,
- la réponse pharmacologique est meilleure grâce à une plus grande re-capture cellulaire,
- les effets secondaires sont réduits grâce à la lente dilution dans la circulation systémique,
- d'un point de vue industriel, l'utilisation de liposomes est brevetable.

¹ <http://fr.wikipedia.org/wiki/Liposome>

4.2.5. Type de molécules administrées

Sur le marché actuel, quasiment tous les produits pour inhalation sont destinés à traiter des maladies pulmonaires. De plus, comme il a déjà été présenté dans ce rapport, les principes actifs sont essentiellement des molécules chimiques. L'apparition de nouveaux inhalateurs, procédés et types de particules, commencent déjà à entraîner la recherche sur l'étude de nouveaux types de principe actif pour de nouvelles aires thérapeutiques. Ceci est essentiellement motivé par l'évitement du premier passage hépatique et la surface d'échange offerte qui rendent la voie pulmonaire très efficace. A ce titre le tableau 4.2.4 montre quelques molécules qui ont déjà été testées pour un traitement systémique via un aérosol de poudre sèche.

Molécule	Indication
Calcitonine	Ostéoporose, hypercalcémie
Erythropoïétine (EPO)	Anémie
Facteur IX	Hémophilie type B
Interféron alpha	Hépatite B et C, Leucémie
Interleukine 6	Thrombocytopénie
Analogue de la vasopressine	Diabète insipide
Interféron gamma	Arthrite rhumatoïde

Tableau 4.2.4 : Molécules essayées pour un traitement systémique via un aérosol de poudre sèche (Chougule *et al* 2007)

Au total, pas moins de 32 molécules sont recensées dans la publication de Chougule *et al*. Ceci prouve que la recherche dans ce domaine est forte et ce dans les pays anglo-saxons notamment. De nombreuses molécules ont été testées et de nouvelles aires thérapeutiques explorées, mais une chose est sûre : le XXI^{ème} siècle lance l'essor de la voie pulmonaire pour la délivrance de molécules thérapeutique à visée systémique.

4.2.6. Conclusion

Bien que les aérosols de poudre sèche commercialisés aujourd'hui se ressemblent beaucoup sur le plan du procédé de fabrication, formulation et domaine thérapeutique visé, la recherche intensive ouvre la voie à de nouvelles perspectives très intéressantes. Le challenge désormais pour l'industrie pharmaceutique est de se risquer à sortir des sentiers battus et consentir des efforts pour industrialiser des approches très prometteuses.

Partie V

Conclusion générale

5. Conclusion générale

Ce travail a permis de mettre en lumière la complexité du développement d'un aérosol de poudre sèche. Quatre éléments très importants à prendre en compte ressortent clairement dans ce type de développement. Il s'agit de la formulation, de la stabilité, du remplissage et du dimensionnement de l'inhalateur. L'optimisation de chacun des quatre paramètres est cruciale pour commercialiser un inhalateur de poudre sèche sur le marché. En effet, si un des quatre éléments n'est pas correctement étudié, cela peut entraîner l'arrêt pur et simple du projet de développement.

Malgré toutes les difficultés potentielles, les attraits pharmacologiques et thérapeutiques de la voie pulmonaire ont amené cette voie à être de plus en plus étudiée depuis le XX^{ème} siècle. Les recherches, les contraintes réglementaires et environnementales ont dirigé les scientifiques vers le développement d'aérosol de poudre sèche.

Bien que les correspondances *in vitro* et *in vivo* soient encore très imparfaites, les techniques analytiques mises en place servent d'appui solide pour l'optimisation du dimensionnement d'inhalateur et de la formulation. Beaucoup de dispositifs existent à l'heure actuelle pour aider à l'inhalation du principe actif. Quant à la formulation, l'accent est surtout mis sur le design des particules inhalées plutôt que sur la variété des excipients utilisés.

Actuellement, les caractéristiques de la voie pulmonaire sont exploitées pour envisager l'administration de molécules biologiques dans le cadre de traitement à visée systémique. L'insuline à inhaler (Exubera®) de Pfizer en a été le premier et pour l'instant le seul exemple. Ce produit, bien que retiré du marché pour des raisons autres que scientifiques et médicales, est porteur d'espoir quant à la faisabilité de tels projets.

En 2008, le développement d'aérosol de poudre sèche se trouve dans une situation charnière. La recherche fondamentale au niveau du dimensionnement des inhalateurs, des procédés et des principes actifs utilisés a une très forte activité et est très productive. Cependant, par manque de données toxicologiques, les autorités de santé sont assez réfractaires à l'apparition de formulations complètement nouvelles. En conséquence, l'industrie pharmaceutique est peu encline à risquer de gros investissements financiers dans la mise en application des ces recherches pour des produits dont l'autorisation de mise sur le marché serait peu probable. En effet, ce type de produit possède une forte valeur ajoutée et le développement coûte très cher. Il est donc nécessaire pour l'industriel d'avoir un minimum de garantie avant d'initier un tel développement. En 2007, la mésaventure de l'Exubera®, subie par géant Pfizer, a provoqué l'arrêt de développement de produit similaire chez Novo Nordisk et Eli Lilly en 2008. Sanofi-Aventis a abandonné toutes ses activités de recherche et développement en inhalation.

Les prochaines années et autorisations de mise sur le marché accordées sont déterminantes pour l'avenir de l'inhalation dans l'industrie pharmaceutique. Des refus par les autorités de santé entraîneront un très fort fléchissement déjà amorcé de la recherche et développement en inhalation de la part de l'industrie pharmaceutique.

Partie VI

Annexes

6. Annexes

Les annexes sont constituées d'un tableau présentant tous les produits pour la voie pulmonaire commercialisés en France en 2008 en ambulatoire (hors produits pour fumigation). Les poudres pour inhalation sont inscrites en gras (source Vidal 2008).

Spécialité- Laboratoire	Principe actif	Forme pharmaceutique	Classe pharmacologique
AIROMIR AUTOHALER Ivax SAS	Salbutamol	Suspensions pour inhalation	Antiasthmatique : bronchodilatateur bêta-2 stimulant d'action brève (Suspensions pour inhalation)
VENTOLINE GlaxoSmithKline	Salbutamol	Solutions pour inhalation par nébuliseur	Antiasthmatique : bronchodilatateur bêta-2 stimulant d'action brève
VENTOLINE GlaxoSmithKline	Salbutamol	Suspensions pour inhalation	Antiasthmatique : bronchodilatateur bêta-2 stimulant d'action brève
ASMASAL CLICKHALER UCB Pharma	Salbutamol	Poudres pour inhalation	Antiasthmatique : bronchodilatateur bêta-2 stimulant d'action brève
BEMEDREX EASYHALER HRA Pharma	béclométasone	Poudres pour inhalation	Antiasthmatique : corticoïde
BUVENTOL EASYHALER HRA Pharma	Salbutamol	Poudres pour inhalation	Antiasthmatique : bronchodilatateur bêta-2 stimulant d'action brève
BRICANYL AstraZeneca	terbutaline	Solutions pour inhalation par nébuliseur	Antiasthmatique : bronchodilatateur bêta-2 stimulant d'action brève
BRICANYL TURBUHALER AstraZeneca	terbutaline	Poudres pour inhalation	Antiasthmatique : bronchodilatateur bêta-2 stimulant d'action brève
FORADIL Novartis Pharma SAS	formotérol	Poudres pour inhalation	Antiasthmatique : bronchodilatateur bêta-2 stimulant d'action prolongée
SEREVENT GlaxoSmithKline	salmétérol	Suspensions pour inhalation	Antiasthmatique : bronchodilatateur bêta-2 stimulant d'action prolongée
SEREVENT DISKUS GlaxoSmithKline	salmétérol	Poudres pour inhalation	Antiasthmatique : bronchodilatateur bêta-2 stimulant d'action prolongée
QVAR AUTOHALER Ivax Pharmaceuticals SAS	béclométasone	solution pour inhalation en flacon pressurisé	Antiasthmatique : corticoïde
ASMABEC CLICKHALER UCB Pharma	béclométasone	Poudres pour inhalation	Antiasthmatique : corticoïde
BECOTIDE GlaxoSmithKline	béclométasone	solution pour inhalation	Antiasthmatique : corticoïde

SALBUTAMOL ARROW Arrow Généériques	salbutamol	Solutions pour inhalation par nébuliseur	Antiasthmatique : bronchodilatateur bêta-2 stimulant d'action brève
SALBUTAMOL MERCK Merck Généériques	salbutamol	Solutions pour inhalation par nébuliseur	Antiasthmatique : bronchodilatateur bêta-2 stimulant d'action brève
TERBUTALINE ARROW Arrow Généériques	terbutaline	Solutions pour inhalation par nébuliseur	Antiasthmatique : bronchodilatateur bêta-2 stimulant d'action brève
FORMOAIR Chiesi	formotérol fumarate dihydrate	solution pour inhalation en flacon pressurisé	Antiasthmatique : bronchodilatateur bêta-2 stimulant d'action prolongée
BECLOJET Chiesi	béclométasone	suspension pour inhalation	Antiasthmatique : corticoïde
BECLOMETASONE TEVA Téva Classics	béclométasone	solution pour inhalation	Antiasthmatique : corticoïde
BECLONE Leurquin Mediolanum	béclométasone	suspension pour inhalation	Antiasthmatique : corticoïde
BECLOSPIN Chiesi	béclométasone	Suspensions pour inhalation par nébuliseur	Antiasthmatique : corticoïde
BECLOSPRAY Merck Génériques	béclométasone	solution pour inhalation en flacon pressurisé	Antiasthmatique : corticoïde
ASMELO NOVOLIZER Meda Pharma SAS	formotérol fumarate dihydrate	Poudres pour inhalation	Antiasthmatique : bronchodilatateur bêta-2 stimulant d'action prolongée
ATROVENT Boehringer Ingelheim France	ipratropium	solution pour inhalation par nébuliseur	Bronchodilatateur anticholinergique
BRONCHODUAL Boehringer Ingelheim France	fénotérol bromhydrate + ipratropium bromure monohydrate	Poudres pour inhalation	Antiasthmatique/bronchodilatateur : bêta-2 stimulant et anticholinergique
BUDESONIDE ARROW Arrow Généériques	budésonide	Suspensions pour inhalation par nébuliseur	Antiasthmatique : corticoïde
BUDESONIDE BIOGARAN Biogaran	budésonide	Suspensions pour inhalation par nébuliseur	Antiasthmatique : corticoïde
BUDESONIDE SANDOZ Sandoz	budésonide	Suspensions pour inhalation par nébuliseur	Antiasthmatique : corticoïde
BUDESONIDE TEVA Téva	budésonide	Suspensions pour inhalation par nébuliseur	Antiasthmatique : corticoïde

COLIMYCINE Aventis	colistiméthate sodique	poudre et solvant p inhalation par nebuliseur	Antibiotique : polymyxine Infection pulmonaire a P Aeruginosa lors de la mucoviscidose
ECOBEC Ivax SAS	béclométasone	solution pour inhalation	Antiasthmatique : corticoïde
FLIXOTIDE GlaxoSmithKline	fluticasone	suspension pour inhalation	Antiasthmatique : corticoïde
FLIXOTIDE DISKUS GlaxoSmithKline	fluticasone	Poudres pour inhalation	Antiasthmatique : corticoïde
INNOVAIR Chiesi	béclométasone dipropionate + formotérol fumarate dihydrate	solution pour inhalation	Antiasthmatique : bronchodilatateur bêta-2 stimulant + corticoïde
IPRATROPIUM AGUETTANT Aguettant	ipratropium bromure monohydrate	solution pour inhalation par nebuliseur	Bronchodilatateur anticholinergique
IPRATROPIUM ARROW Arrow Generiques	ipratropium bromure monohydrate	solution pour inhalation par nebuliseur	Bronchodilatateur anticholinergique
IPRATROPIUM MERCK Merck Generiques	ipratropium bromure monohydrate	solution pour inhalation par nebuliseur	Bronchodilatateur anticholinergique
LOMUDAL Aventis	acide cromoglicique sel de Na	solution pour inhalation par nébuliseur	Antiasthmatique antiallergique
MAXAIR AUTOHALER 3M Santé	pirbutérol	Suspensions pour inhalation	Antiasthmatique : bronchodilatateur bêta-2 stimulant d'action brève
MIFLASONE Novartis Pharma SAS	béclométasone	Poudres pour inhalation	Antiasthmatique : corticoïde
MIFLONIL Novartis Pharma SAS	budésonide	Poudres pour inhalation	Antiasthmatique : corticoïde
NEXXAIR Schwarz Pharma	béclométasone	solution pour inhalation	Antiasthmatique : corticoïde
NOVOPULMON NOVOLIZER Meda Pharma SAS	budésonide	poudre pour inhalation	Antiasthmatique : corticoïde
PROLAIR AUTOHALER 3M Santé	béclométasone	suspension pour inhalation	Antiasthmatique : corticoïde
PULMICORT AstraZeneca	budésonide micronisé	suspension pour inhalation par nébuliseur	Antiasthmatique : corticoïde
PULMICORT TURBUHALER Astra Zeneca	budésonide micronisé	Poudres pour inhalation	Antiasthmatique : corticoïde

PULMOZYME Roche	dornase alfa	solution pour inhalation par nébuliseur	Fluidifiant bronchique
RELENZA GlaxoSmithKline	zanamivir	poudre pour inhalation	Antiviral (grippe)
SERETIDE GlaxoSmithKline	fluticasone propionate + salmétérol xinafoate	suspension pour inhalation	Antiasthmatique : bronchodilatateur bêta-2 stimulant + corticoïde
SERETIDE DISKUS GlaxoSmithKline	fluticasone propionate + salmétérol xinafoate	Poudre pour inhalation	Antiasthmatique : bronchodilatateur bêta-2 stimulant + corticoïde
SPIRIVA Handihaler Boehringer Ingelheim France	tiotropium bromure monohydrate	poudre pour inhalation	Bronchodilatateur anticholinergique
SYMBICORT TURBUHALER Astra Zeneca	Budésonide + formeterol	poudre pour inhalation	Antiasthmatique : bronchodilatateur bêta-2 stimulant + corticoïde
TOBI Novartis Pharma SAS	tobramycine	solution pour inhalation par nébuliseur	Antibiotique : aminoside Infection pulmonaire a P Aeruginosa lors de la mucoviscidose
VENTEXXAIR Schwarz Pharma	salbutamol	Suspensions pour inhalation	Antiasthmatique : bronchodilatateur bêta-2 stimulant d'action brève
VENTILASTIN NOVOLIZER Meda Pharma SAS	salbutamol	poudre pour inhalation	Antiasthmatique : bronchodilatateur bêta-2 stimulant d'action brève

Partie VII

Bibliographie

7. Bibliographie

Ajmani D, Pulmonary drug delivery: From dreams to reality, *Drug Delivery Technology*. 2004 Oct 4 (8)

Ambikanandan M, Recent advances in liposomal dry powder inhaler formulations for pulmonary disorder, http://www.kem.edu/dept/clinical_pharmacology

Armstrong DJ, Elliot PNC, Ford JL, Gradsdon D, McCarthy GP, Rostron C, Worsley MD, PLA microspheres incorporating histological dyes for intrapulmonary histopathological investigations, *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 1996 Mar;48(3) p258-62

Bates DV, Fish BR, Hatch TF, Mercer TT, Morrow PE : Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory tract. Task group on lung dynamics. *Journal of Health Physics*, 1966: 12(2) p173-207

Begat P, Collins EJ, Goodman K, Smith J, Walker S, In vitro assessment of dry powder inhaler formulations : correlation between morphology and aerosolisation behaviour, Drug Delivery to the Lungs Conférence, Edimbourg, 2005

Begat P, Price R, Morton D AV, Harris H, Staniforth JN : The influence of force control agents on the cohesive adhesive balance in dry powder inhaler formulations, Kona, 2005, (23), p109-121

Bell H, Hartley PS et Cox JS. Dry Powder Aerosol I: A New Powder Inhalation Device. *Journal of Pharmaceutical Science* 1971 Oct; 60(10) p1559-64

Bérard V, Lesniewska E, Andrès C, Pertuy D, Laroche C, Pourcelot Y Affinity scale between a carrier and a drug in DPI studied by atomic force microscopy. *International Journal of Pharmaceutics*. 2002 Oct 24; 247(1-2) p127-37

Bowman N, Current Trends in Respiratory Drug Delivery : What's new ?, Drug delivery to the lungs Conférence, Edimbourg, 2007

Brain JD, Banchard JD, Mechanisms of particle deposition and clearance, 1993, Edition Elsevier, Amsterdam p117-156

Bridson RH, Robbins PT, Chen Y, Westerman D, Gillham CR, Roche TC, Seville JP. The effects of high shear blending on alpha-lactose monohydrate *International Journal of Pharmaceutics*. 2007 Jul 18; 339(1-2) p84-90

Broadbent C. A medical treatise on the causes and curability of consumption, laryngitis, chronic catarrh and diseases of the air passages. Combining the treatment by inhalation of medicated vapours. Boston, Damrell & Welch 1862 p 1-225

Brown L, Jarpe M, McGeehan G, Qin Y, Moore E, Hogeland K, Promaax microsphere characterization. Proceedings of the Conference on Respiratory Drug Delivery, California, 2004 p 477-483

Brown BAS, Rasmussen JA, Becker DP, Friend DR, A piezo electronic inhaler for local and systemic applications, *Drug Delivery technology*, 2004, Vol 4, N°8 (disponible en ligne sur <http://www.drugdeliverytech.com/Me2/Default.asp>)

Carstairs JR, Nimmo AJ et Barnes PJ, Autoradiographic visualization of beta adrenoreceptor subtype in human lung. *American Revue Respiratory Disease*. 1985 Sep;132(3):541-7

Chikhalia V, Forbes RT, Storey RA, Ticehusrt M, The effect of crystal morphology and mill type on milling induced crystal disorder, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* , 2006 Jan;27(1):19-26

Chougule MB, Padhi BK, Jintukar KA, Misra A, Development of dry powder inhalers, 2007, *Recent patents on Drug Delivery and Formulation*, I, p 11-21

Chow R, Blindt R, Chivers R, Povey M, A study on the primary and secondary nucleation of ice by power ultrasound, *Ultrasonics*, 2005 Feb;43(4) p227-30

Copley Scientific, Quality solutinos for inhaler testing, Brochure Edition 2007

Datamonitor, Drug Delivery: Global Industry guide, Nov 2006, http://www.pharmalive.com/special_reports/sample.cfm?reportID=229

Dimmick RL, Hatch MT. A particle-sizing method for aerosols and fine powders. *AMA Archives of Industrial Health*, 1958 Jul; 18(1) p23–29

Dubus J.C et Bosdure E, Dernières avancées concernant les dispositifs d'inhalation, *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, Volume 46 (1), Janvier 2006, p 38-40

Dunbar CA, Concessio NM et Hickey AJ, Evaluation of atomizer performance in production of respirable spray dried particles, *Pharmaceutical Development and Technology*. 1998 Nov; 3(4) p433-41

Dunbar CA, Hickey AJ, Holzner P. Dispersion and characterization of pharmaceutical dry powder aerosols, *Kona*, 1998, (16) 7-44

Dunbar C, Mitchell JP. Analysis of cascade impactor mass distributions. *Journal of Aerosol Medicine*, 2005 Winter; 18(4)p 439-51

Edwards DA, Hanes J, Caponnetti G, Hrkach J, Ben Jebria A, Eskew ML, Mintzes J, Deaver D, Lotan N, Langer R ; Large porous particles for pulmonary drug delivery, *Science* 1997 Jun 20; 276 (5320) p1868-71

Edwards DA, Stone HA, 2005, Brevet US20050220720A1

El Baseir MM, Phipps MA, Kellaway IW, Preparation and subsequent degradation of PLGA microspheres suitable for aerosolisation: a physico-chemical study, *International Journal of Pharmaceutics*, 1997 May, 151 (2), p.145-153

Feeley JC, York P, Sumby BS et Dicks H. Determination of surface properties and flow characteristics of salbutamol sulphate, before and after micronisation. *International Journal of Pharmaceutics*, 1998 Oct 172 (1), p.89-96

Gandevia B, Historical review in the use of parasympatholytic agents in the treatment of respiratory disorders, *Postgrad Med J* 1975; 51 (Suppl 7), p 13-20

Gerrity TR, Lee PS, Hass FJ, Marinelli A, P Werner, Lourenco RV: Calculated deposition of inhaled particles in the airways generations of normal subjects, *Journal of Applied Physiology*. 1979 Oct; 47(4) p867-73

Gilani K, Najafabadi R, Barghi M, Tehrani MR, The effect of water to ethanol feed ratio on physical properties and areosolisation behaviour of spray dried cromolyn sodium particles, *Journal of Pharmaceutical Science* 2005 May;94(5) p1048-59

Grossier R, Etude expérimentale de la ségrégation d'un liquide binaire par une bulle de cavitation acoustique, Thèse soutenue à l'institut National Polytechnique de Toulouse, 2006

Harper N, Pharmaceutical Development of Exubera, 2006, MBC Drug delivery Symposium

Hersh EM, Petersen EA, Proffitt RT, Bracken KR, Chiang SM, 1999, Brevet US5958449

Heyder J, Gebhart J, Rudolf G, Schiller CF, Stahlhofen W, 1986, Deposition of particles in the human respiratory tract in the size range 0,005 – 15 µm, *Journal of Aerosol Science* 1986 17 (5) p 811-825

Hinds, W.C., *Aerosol Technology, Properties, behavior and measurement of airborne particles*, Deuxième édition, Wiley interscience (1999)

Howarth PH, Why particle size should affect clinical response to inhaled therapy, *Journal of Aerosol Medicine*, 2001; 14 Suppl 1:pS27-34

Kaerger JS, Controlled crystallisation of mesoscopic particles, Thèse soutenue en 2003 à l'université de Bath (Royaume Uni)

Kaerger JS, Price R, Processing of Spherical Crystalline particles via a novel solution atomization and crystallization by sonication (SAXS) technique, *Pharmaceutical Research* 2004 Feb; 21(2):372-81

Kawaguchi et al., Phagocytosis of Latex Particles by Leukocytes. I. Dependence of Phagocytosis on the Size and Surface Potential of Particles, *Biomaterials*, 1986 Jan; 7(1):p61-6

Keller M, Muller-Walz R, Dry powder for inhalation, Brevet WO/2000/028979, 2000

Kobrich R, Rudolf G et Stahlhofen W, A mathematical model of mass deposition in man, *Annals of occupational hygiene*, 1994, 38 (Suppl 1) p15-23

Lai YL, Metha RC, Thacker AA, Yoo SD, McMamara PJ, DeLuca PP, Sustained bronchodilatation with isoprotenerol PLGA microspheres, *Pharmaceutical Research*, 1993 Jan;10(1):119-25

Lancaster RW, Sigh H, Theophilus AL Apparatus process for preparing crystalline particles, 2000, Brevet WO WIPO 0038811

Louey MD, Stewart PJ Particle interaction involved in aerosol dispersion of ternary interactive mixtures, *Pharmaceutical Research*, 2002 Oct;19(10) p1524-31

Louey MD, Van Oort M, Hickey AJ, Aerosol dispersion in narrow size distributions produced by jet milling and spray drying techniques, *Pharmaceutical Research*, 2004 Jul; 21(7) p1200-6

Maa YF, Nguyen PA, Sweeney T, Shire SJ, Hsu CC, Protein inhalation powders: spray drying vs spray freeze drying, *Pharmaceutical Research*, 1999 Feb; 16(2) p249-54

Maa YF, Prestrelski SJ Biopharmaceutical powders particle formation and formulation considerations, *Current Pharmaceutical Biotechnology* 2000 Nov; 1(3) p283-302

Mack GS, Pfizer dumps Exubera, *Nature Biotechnology*. 2007 Dec; 25(12) p1331-1332

Mak JCW et PJ Barnes Autoradiographic visualization of muscarinic receptor subtypes in human and guinea pig lung. *American Revue Respiratory Disease*. 1990 Jun; 141(6):1559-68

Malcolmson RJ et Embleton JK. Dry powder formulations for pulmonary delivery. *Pharmaceutical Science and Technology Today* 1998; 1 (9): 394-8

Marple VA et al, Next generation pharmaceutical impactor (A new impactor for pharmaceutical inhaler testing) Part I, *Journal of Aerosol Medicine*, 2003, 16(3), p283-299

Marple VA, Liu BYH et Whitby KT, Fluid mechanics of the laminar flow aerosol impactors, *Journal of Aerosol Science*, 1974 (5), p1-16

Mitchell J, Newman S et Chan HK, In vitro and in vivo aspects of cascade impactor tests and inhaler performance: A review, *American Association of Pharmaceutical Scientist PharmSciTech*, 2007; 8 (4) Article 110

Mollmann SH, Bukrinsky JT, Elofsson U, Elversson J, Frokjaer S, Thalberg K, Millqvist-Fureby A. The stability of insulin in solid formulations containing melezitose and starch. Effects of processing and excipients. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2006 Jul; 32(6) p765-78

Morton DAV, Co processing technologies for inhaled particles, Présentation à Berlin, Particle 2006, 2006

Morton D AV, Novel approaches for controlling the cohesiveness of powders for DPI's, Presentation, AAPS Inhalation Technology focus group meeting 2006

Newman SP, Dry powder inhalers for optimal drug delivery, *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2004, 4 (1) p23-33

Newman SP, How well do in vitro particle size measurements predict drug delivery in vivo? *Journal of Aerosol Medicine*, 1998; 11 Suppl 1:S97-104

Newman SP, Busse WW, Evolution of dry powder inhaler design, formulation and performance, *Respiratory medicine*, 2002 May, 96(5)p293-304

Newman SP, Wilding IR, Hirst PH, Human lung deposition data: the bridge between in vitro and clinical evaluations for inhaled drug products? *International Journal of Pharmaceutics*. 2000 Nov 4; 208(1-2):49-60

Oberdorster G, Ferin J, Lehnert B, Correlation between particle size, in vivo particle persistence and lung injury, *Environmental Health Perspectives* 1994 Oct;102 Suppl 5 p173-9

Perre C, Tcherevatchenkoff A, Procédé pour éliminer les polluants à bas poids moléculaires contenus dans les joints élastomères et les matières plastiques, *Brevet WO/1994/013733*, 1994

Personn G, Wiren JE, The bronchodilator response from increasing doses of terbutaline inhaled from a multi-dose powder inhaler (Turbuhaler), *European Respiratory Journal*. 1990 Jan; 3(1) p24-6.

Pharmacopée européenne 6^{ème} édition 6.2 : Chapitre 2.9.18. Préparations pour inhalation : évaluation aérodynamique des particules fines, 2008

Podczeczek F, *Particle-Particle Adhesion in. Pharmaceutical Powder Handling*, Imperial College Press, London, Royaume-Uni, 1998

Podczeczek F, Newton JM, James MB. Variations in the adhesion force between a drug and carrier particles as a result of changes in the relative humidity of the air. *International Journal of Pharmaceutics*, 1997 Apr 149 (2), p.151-160

Polli GP, Grim WM, Bacher FA, Influence of formulation on aerosol particle size, *Journal of Pharmaceutical Science*. 1969 Apr; 58(4)p484-6

Pritchard JN, The influence of lung deposition on clinical response, *Journal of Aerosol Medicine*, 2001; 14 Suppl 1:S19-26

Rader DJ, Marple VA: Effect of Ultra Stokesian drag and particle interception on impactor characteristics, *Aerosol Science Technology*, 1985 (4), p141-156

Radhakrishnan R, 1993, Brevet US5049389

Rau JL, The inhalation of drugs: Advantages and problems, *Respiratory Care*. 2005 Mar; 50(3) p367-82

Renwick LC, Donaldson K, Clouter A, Impairment of alveolar macrophage phagocytosis by ultrafine particles, *Toxicology and Applied Pharmacology* 2001 Apr 15; 172(2) p119-27

Richardson CH, Chrystyn H, Won ICK, Walker S, Comparison of in vitro performances of salbutamol sulphate manufactured by supercritical fluid process micronized salbutamol in a dry powder inhaler, *American Association of Pharmaceutical Scientist PharmSciTech* 2002, 4 T3197

Rogueda PGA, Traini D, Expert Opinion Drug Delivery, 2007, 4(6) p 595-606

Roudier P, Richard JY, Traitement par sonochimie d'une eau de nappe polluée par du trichloroéthane <http://www.sitaremediation.fr/innovations/Sonochimie.pdf>

Schiavone H, Palakodaty S, Clark AR, York P et Tzannis ST. Evaluation of SCF-engineered particle-based lactose blends in passive dry powder inhalers. *International Journal of Pharmaceutics*. 2004 Aug 281 (1), p.55-66

Scudamore C, Cases illustrating and confirming the remedial power of the inhalation of iodine and conium in tubercular phthisis and various disordered states of the lungs and air passages, London, Longman 1834 p 1-227

Scudder JM, Eclectic manual no 2 on the use of medicated inhalations in the treatment of disease of the respiratory organs. Cincinnati John M Scudder's Sons, 1895 p-23-24

Seville PC, Kellaway IW, Birchall JC, Preparation of dry powder dispersion for non viral gene delivery by freeze drying and spray drying, *Journal of Gene Medicine*, 2002 Jul-Aug;4(4):428-37

Sharma R, Saxena D, Dwivedi AK, Misra A, Inhalable microparticles containing drug combinations to target alveolar macrophages for treatment of pulmonary tuberculosis, *Pharmaceutical Research*, 2001 Oct 18(10) p1405-10

Shekunov B, Nanoparticle technology for drug delivery. From nanoparticles to cutting edge delivery strategies, 2005, *J Drugs*. 2005 May; 8(5) p402-3

Shur J, Harris H, Jones MD, Kaerger JS, Price R. The Role of Fines in the Modification of the Fluidization and Dispersion Mechanism Within Dry Powder Inhaler Formulations. *Pharmaceutical Research*. 2008 Feb (sous presse)

Smith DJ, Bot S, Dellamary L et Bot A, Evaluation of novel aerosol formulations designed for mucosal vaccination against influenza virus, *Vaccine*, 2003 Jun 20;21(21-22) p2805-12

Soulié F, Cohésion par capillarité et comportement mécaniques des milieux granulaires, Thèse soutenue à l'université de Montpellier II, 2005, p16-17

Srichana T, Sueede R, Maunpanarai D, Tanmanee N: The study of in vitro in vivo correlation: pharmacokinetics and pharmacodynamics of albuterol dry powder inhaler, *Journal of Pharmaceutical Science*. 2005 Jan; 94(1) p220-30

Staniforth J.N, The importance of electrostatic measurements in aerosols formulation and preformulation, *Respiratory Drug Delivery IV*, 1994, p 303-311

Staniforth, JN. Pre-formulation aspects of dry powder aerosols. *Respiratory drug delivery*. 5, (1996). p65–73.

Staniforth, J.N, Rees J E. Electrostatic charge interactions in ordered powder mixes. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 1982 Feb; 34(2) p69-76

Staniforth JN, Rees JE, Lai FK et Hersey JA. Interparticle Forces in Binary and Ternary Ordered Powder Mixes *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1982 Mar; 34(3) p141-5

Steckel H, Rasenack N, Villax P, Muller BW, In vitro characterization of jet milled and in situ micronized fluticasone-17-propionate, *International Journal of Pharmaceutics*, 2003 Juin 258 (1), p.65-75

Steckel H, Thies J et Muller BW, Micronizing of steroids for pulmonary delivery by supercritical carbon dioxide, *International Journal of Pharmaceutics*, 1997 Jun 152 (1), p.99-110

Stern P, Medical advice to the consumptive and asthmatic peoples of England, London, Almon, 1767: p 1-38

Telko MJ et Hickey AJ, Dry Powder Inhaler Formulation, *Respiratory Care*, 2005 Sep; 50(9) p1209-27

Tian YQ, Klegerman ME, Hickey AJ, Evaluation of microparticles containing doxorubicin suitable for aerosol delivery to the lungs, *Journal of Pharmaceutical Science and Technology* 2004 Sep-Oct;58(5) p266-75

Trofast E, Folk J, Process I, Brevet, WO 1995/009615, 1995

Trofast E, Olsson M, Ahlneck C, Process II, Brevet, WO 1995/009616, 1995

Vidal 2008, Le Dictionnaire

Vidgren MT, Vidgren PA, Paronen TP. Comparison of physical and inhalation properties of spray-dried and mechanically micronised disodium-cromoglycate. *International. Journal of Pharmaceutics*. 1987 Feb 35 (1), p.139-144

Ward GH, Schultz RK. Process-induced crystallinity changes in albuterol sulphate and its effect on powder physical stability, *Pharmaceutical Research*. 1995 May; 12(5):773-9

Weda M, Zanen P, De Boer AH et al: Equivalence testing of salbutamol dry powder inhalers: in vitro impaction results versus in vivo efficacy, *International Journal of Pharmaceutics*, 2002 Dec 5; 249(1-2) p247-55

Weda M, Zanen P, De Boer AH, Barends DM, Frijlink HW: An investigation into the predicative value of cascade impactor results for side effects of inhaled salbutamol, *International Journal of Pharmaceutics*, 2004 Dec 9;287(1-2):79-87

White S, Bennet DB, Cheu S et al, EXUBERA: Pharmaceutical development of a novel product for pulmonary delivery of insulin, *Diabetes Technology and Therapeutics*, 2005, Dec; 7(6) p896-906

Yang S.C. et Hsiau S.S. The simulation of powders with liquid bridges in a 2D vibrated bed, *Chemical Engineering Science*, 2001, 56, p 6837-6849

Zanen P, Go TL et Lammers JWJ The optimal particle size for beta adrenergic aerosols in mild asthmatics *International Journal of Pharmaceutics*, 1994 107 (3), p.211-217

Zanen P et Lammers JWJ Reducing adverse effects of inhaled fenoterol through optimization of the aerosol formulation *Journal of Aerosol Medicine*, 1999 12, (4) p.241-247

Zeng XM, Martin GP, Marriott C, Pritchard J. The influence of carrier morphology on drug delivery by dry powder inhalers. *International journal of pharmaceuticals*, 2000 Apr 200 (1), p.93-106

Zeng XM, Martin GP, Tee SK. Effects of particle size and adding sequence of fine lactose on the deposition of salbutamol sulphate from a dry powder formulation. *International journal of pharmaceuticals*, 1999 May 182 (2), p133-144

Nom - Prénoms : JUVIN Pierre-Yves, Jean, Joseph

Titre de la thèse : Développement d'un aérosol de poudre sèche

Résumé de la thèse :

Le paradoxe physique présent dans l'inhalation rend le développement d'un aérosol de poudre sèche complexe. Plus les particules de principe actif sont petites, plus l'efficacité du médicament est grande mais plus la production à l'échelle industrielle est difficile. Pour résoudre ce dilemme, l'industrie pharmaceutique fait preuve d'une grande ingéniosité pour, au final, proposer les solutions les plus adaptées au patient. Tout en restant simple, les formulations sont de plus en plus performantes par la connaissance grandissante des phénomènes mis en jeu. Tout en restant simple d'utilisation, les aérosols de poudre sèche sont de plus en plus perfectionnés. Toutes ses avancées sont proposées par une recherche fondamentale en inhalation très active. Cela laisse envisager un avenir très prometteur à la voie pulmonaire à la seule condition que l'industrie pharmaceutique et les autorités de santé travaillent en étroite collaboration.

MOTS CLÉS

INHALATION DÉVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE AÉROSOL POUDRE

JURY

PRÉSIDENT : M. Christian MERLE, Professeur de Pharmacie Galénique
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Mme Hélène GAUTIER, Maître de Conférences de Pharmacie Galénique
Faculté de Pharmacie de Nantes
Mme Catherine PERDEREAU, Docteur en Pharmacie, Chef de Projet
Galénique, Novartis
1 rue des trois Maries, 45000 ORLÉANS

Adresse de l'auteur : Pierre-Yves JUVIN
146 Boulevard des Anglais
44100 NANTES
FRANCE