

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2015

N°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 4 Décembre 2015

Par

Sébastien TROCHE

Né le 9 Octobre 1991 à Rouen

***Approche de l'étude du mécanisme
de désagrégation des particules
de poudre sèche à inhaler***

Président et Directeur : M. SKIBA Mohamed, *Enseignant chercheur*

Membres du jury : Mme LEMAITRE Cécile, *Maître de conférences*
M. BOUNOURE Frédéric, *MCU-PH*

L'Université de Rouen n'entend
donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans
cette thèse; ces opinions doivent être considérées comme
propres à leur auteur.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 - 2015
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>sumombre</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>sumombre</i>)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy BONMARCHAND (<i>sumombre</i>)	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr Jean-François CAILLARD (<i>sumombre</i>)	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition

Mme Danièle DEHESDIN (<i>sumombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>sumombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>sumombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Olivier GULLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Derma - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier LE LOET	HCN	Rhumatologie
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie

Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Bruno MIHOUT (<i>surnombre</i>)	HCN	Neurologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc PERON (<i>surnombre</i>)	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mr Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie

Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
Mme Sandrine DAHOT	Bactériologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mr François HALLOUARD	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Souleymane ABDOUL-AZIZE	Biochimie
Mme Maité NIEPCERON	Microbiologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mr Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (phar)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (phar)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Cette thèse a été préparée dans le cadre d'un projet de recherche et développement au sein du Laboratoire Réactions et Génie des Procédés (LRGP), unité mixte du CNRS et de l'Université de Lorraine (UMR 7274), situé à l'Ecole Nationale Supérieure des Industries Chimiques.

LRGP-ENSIC
1 Rue Grandville
54000 NANCY

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Monsieur le Professeur Mohamed SKIBA, pour avoir accepté d'être mon directeur, pour sa réflexion sur le sujet ainsi que pour ses précieux conseils sur la rédaction de cette thèse.

Egalement, je ne saurais comment remercier Mesdames Cécile LEMAITRE ainsi que Nathalie BARDIN-MONNIER, Maîtres de Conférences à l'ENSIC, pour m'avoir guidé dans ce projet de recherche, et pour m'avoir offert les outils nécessaires pour répondre à cette problématique.

Je remercie également Monsieur Frédéric BOUNOURE, MCU-PH, pour avoir accepté d'être membre de mon jury.

Aussi, je dois beaucoup à M. Violle, directeur France de la marque Sympatec®, de nous avoir gentiment et généreusement prêté le module InHaler® pour nos essais expérimentaux.

La thèse pharmaceutique est la finalité de mes études pharmaceutiques, et je tiens à remercier mon papa, ma maman, ma belle-maman, mon beau-papa ainsi que ma petite sœur, pour leurs soutiens depuis ces longues années. Malgré les difficultés rencontrées tout au long de ce parcours, ils ont toujours répondu présent pour m'aider à réussir et me remettre sur pieds. Encore une fois, merci d'avoir répondu présent ainsi que pour tout ce que vous avez pu faire pour moi. Je vous dois tout, et sans vous, cela n'aurait pas été possible.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



Sommaire

I. Introduction.....	20
II. Etat de l'art	22
A. La voie pulmonaire	27
B. Classes de médicaments et différentes formes d'administration par voie pulmonaire.....	34
1. Classes de médicaments administrables par voies inhalées	35
<i>a) Les bronchodilatateurs β-2 stimulants dit « bêta agonistes ».....</i>	<i>35</i>
<i>b) Les anticholinergiques</i>	<i>36</i>
<i>c) Les antileucotriènes.....</i>	<i>37</i>
<i>d) Les antihistaminiques H1</i>	<i>37</i>
<i>e) Les corticoïdes.....</i>	<i>38</i>
<i>f) Association broncho-dilatateurs et corticoïdes</i>	<i>39</i>
<i>g) Les Cromones</i>	<i>40</i>
<i>b) Les anticorps monoclonaux</i>	<i>40</i>
<i>i) Théophylline</i>	<i>40</i>
2. Dispositifs pharmaceutiques d'inhalations.....	43
<i>a) Les Brumisats (Soft Mist Inhaler ou « SMI »).....</i>	<i>45</i>
<i>b) Aérosol doseur pressurisé (médicament en solution ou suspension – « pMDI »).....</i>	<i>49</i>
<i>c) Les inhalateurs de poudres.....</i>	<i>52</i>
C. Les Poudres sèches.....	60
1. Rhéologie des poudres.....	62
<i>a) Les poudres sèches ou formes solides.....</i>	<i>62</i>
<i>b) Mécanismes de dépôt dans les poumons</i>	<i>63</i>
2. Formulation des poudres sèches pour DPI.....	65
<i>a) Objectifs.....</i>	<i>66</i>
<i>b) Différentes interactions</i>	<i>67</i>
<i>c) Interactions PA-Excipient : différents acteurs</i>	<i>73</i>

D. Mécanismes supposés de la désagglomération des particules de poudre	76
1. Rôle du dispositif pharmaceutique	78
<i>a) Air Inlet.....</i>	<i>80</i>
<i>b) La chambre d'inhalation</i>	<i>80</i>
<i>c) Structure de la grille.....</i>	<i>81</i>
<i>d) Longueur et géométrie de l'embouchure ou « Mouthpiece ».....</i>	<i>82</i>
<i>e) Rôle de la capsule (pour les inhalateurs l'utilisant).....</i>	<i>82</i>
2. Ecoulement dans l'écoulement bouche – gorge	83
E. Essais pharmaco technique des poudres sèches à inhaler	84
F. Simulations numériques de l'écoulement des particules dans la tuyère	88
<i>a) Description du modèle actuel.....</i>	<i>88</i>
<i>b) Résultats obtenus dans le passé.....</i>	<i>91</i>
<i>c) Comment compléter et améliorer ce modèle ?.....</i>	<i>96</i>
III. Essais expérimentaux pour la détermination du lieu de désagrégation des particules de poudre à inhaler	97
1. Objectifs.....	97
2. Matériels et méthodes	97
3. Résultats et interprétations	103
4. Conclusions essais expérimentaux	115
IV. Conclusions générales et perspectives	116
V. Bibliographies.....	117
VI. Liste des Tableaux.....	123
VII. Liste des Figures	124
VIII. Table des matières.....	128

I. Introduction

Les inhalateurs à poudre sèche, ou encore appelés « Dry Powder Inhaler » (DPI) sont des dispositifs permettant l'administration de poudre sèche par voie pulmonaire. Les formulations ainsi que les « devices » pharmaceutiques utilisés présentent des différences, mais l'objectif est toujours d'atteindre certaines zones pulmonaires pour la bonne absorption du principe actif. Le mécanisme d'administration de ces médicaments repose essentiellement sur la capacité du patient, qui, par son aspiration, va mettre en suspension la formulation dans le device pharmaceutique, et ainsi va permettre aux molécules de s'écouler, en suspension dans l'air, jusqu'aux poumons et plus précisément aux bronches et alvéoles pulmonaires (fonction du type d'action souhaité). Les alvéoles pulmonaires sont des zones profondes du poumon présentant une très grande surface, et d'une finesse telle que ses caractéristiques sont extrêmement favorables pour l'absorption des médicaments. Egalement, en comparaison avec la voie d'administration orale, les médicaments administrés par voie inhalée ne subissent pas d'effet de premier passage hépatique, visant par son pH très acide, à la destruction de molécules de principe actif ainsi que certains peptides. La voie pulmonaire, elle, par son pH neutre, ne fait subir aucune dégradation des molécules administrées, ce qui engendre d'avoir facilement une haute concentration de molécules actives sur des zones cibles, pour une activité locale, ou bien pour une activité systémique. La forme des médicaments administrables par voie orale peut être sous forme sèche ou bien liquide. Concernant les Dry Powder Inhaler (inhalateur de poudre sèche), les formulations de ces médicaments présentent globalement toujours le même schéma qui est l'addition d'un excipient avec un principe actif. Ce principe actif, ayant une taille plus petite, va s'agréger sur l'excipient, afin de faciliter sa mise en suspension lors de l'aspiration du patient, pour l'inhalation. Ces formulations présentent l'avantage d'avoir une très bonne conservation dans le temps, et contrairement aux formes pressurisées, dispensent le problème de coordination main-poumon que peuvent avoir certains patients lors de l'administration de ceux-ci. Actuellement, la compréhension de cette désagrégation des particules reste complexe, et représente donc un frein pour le développement de nouvelles spécialités ayant des zones cibles bien précises, et ayant besoin d'une bonne reproductibilité. Ainsi, la caractérisation de ce transport faciliterait dans l'avenir les futures formulations.

Il a été, auparavant, grâce à un logiciel de modélisation Fluent®, réalisé une simulation d'écoulement de particule de poudre mono disperse dans une tuyère caractérisant l'écoulement bouche-gorge. Cette simulation ne tient pas compte des interactions possibles entre les particules de poudre. Nous souhaitons savoir si cette simulation représente la réalité, ou si nous avons besoin de modéliser la désagrégation de la formulation pharmaceutique au cours de cet écoulement.

L'objectif de cette recherche, entrepris dans le laboratoire du GEMICO de l'ENSIC de Nancy, sous la direction de Madame Cécile Lemaitre et Madame Nathalie Bardin-Monnier, fût de comprendre et localiser le lieu de la désagrégation des particules de poudre formant le complexe principe actif - excipient lors d'une inhalation d'un médicament sous forme de poudre sèche par un patient. Pour cela, des essais expérimentaux ont du être réalisés en laboratoire.

Le résultat de ces essais permettra d'avoir une approche sur la compréhension du mécanisme de la désagrégation des particules de la poudre et nous donnera les clés pour réaliser une simulation numérique reproduisant la réalité observée.

Une étude expérimentale a été réalisée ayant pour but, grâce à l'utilisation d'un module Inhaler® de la marque Sympatec, de caractériser les bilans de populations des poudres en sortie du dispositif pharmaceutique, et après désagrégation totale. Les résultats nous indiquera si la majeure voir quasi-totalité de la désagrégation des particules de la poudre se déroule à l'intérieur du device, ou si l'écoulement dans la bouche-gorge à également un rôle dans la désagrégation des particules du principe actif de l'excipient. Ainsi, selon les résultats obtenus, nous saurons si l'utilité d'une simulation numérique sous Fluent® des interactions inter-particulaires lors de l'écoulement incluant la désagglomération des agrégats est nécessaire et permettra d'être la plus représentative de la réalité ; ou bien si le device pharmaceutique joue le rôle prépondérant dans la désagrégation des particules de la poudre et donc de la disponibilité du médicament pour le patient.

La première partie de ce travail consistera en une étude bibliographique retraçant les généralités concernant la voie pulmonaire. Ensuite, nous présenterons les différentes formes pharmaceutiques servant à l'administration d'un médicament par voie pulmonaire, et nous finirons par les dispositifs d'inhalation de poudre sèche (DPI). La formulation de ces médicaments pour ce type de dispositif sera abordée. Nous finirons cette partie par la présentation de notre modèle numérique de simulation actuel.

Suivie d'une seconde partie qui abordera l'étude expérimentale précédemment expliqué, sur différents devices pharmaceutiques actuellement commercialisés, pour caractériser le lieu de la désagrégation des formulations pharmaceutiques.

Ainsi, nous pourrions précisément dire l'utilité du device pharmaceutique sur la libération (et donc l'efficacité) du médicament, et mettre en avant si tel était le cas, de l'importance des différentes parties d'un device pharmaceutique dans la désagrégation des particules.

Notre problématique générale est donc de caractériser le lieu de la désagrégation des particules de poudre sèche de la formulation d'un médicament à inhaler.

II. Etat de l'art

L'objectif principal de cette partie est de poser le contexte de l'utilisation de ce type de médicament, et ainsi de situer la problématique de notre étude. La voie pulmonaire sera rapidement évoquée, permettant de se remémorer les différentes parties qui la constitue. Egalement, ces médicaments étant constitués uniquement de poudres sèches, une partie sera dédiée à leurs généralités ainsi que leurs formulations. S'en suivra un recensement des classes de médicaments utilisables par cette voie, ainsi que leurs applications pharmacologiques. Un résumé des différents dispositifs ayant pour rôle l'inhalation des médicaments sera abordé, en finissant par les inhalateurs de poudres sèches, qui sont notre objet d'étude. Les mécanismes de désagrégation des particules de poudre feront l'objet d'une partie pour expliquer, d'après nos recherches bibliographiques, ce qui serait envisageable, et les résultats que l'on pourrait s'attendre à observer dans nos études expérimentales. Pour finir, le contrôle qualité des poudres sèches dans l'industrie sera évoqué sur ces dispositifs.

Mais avant d'aller plus loin, il est important de rappeler la définition même d'un médicament.

Un médicament, est défini par le code de la Santé publique (article L.5111-1) tel que : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » («Ministère de la santé,» 2013).

Par cette définition, nous comprenons la nécessité d'administrer le médicament chez l'homme, pour y exercer son activité thérapeutique. Il existe pour cela beaucoup d'options ayant pour objectif l'administration d'un médicament dans le corps humain. Dans la majorité des cas, chacune de ces options seront choisies en fonction de la cible voulue, du temps d'action souhaité, de la formulation de notre médicament, et des avantages et inconvénients de ces voies d'administrations, le tout en l'adaptant au patient.

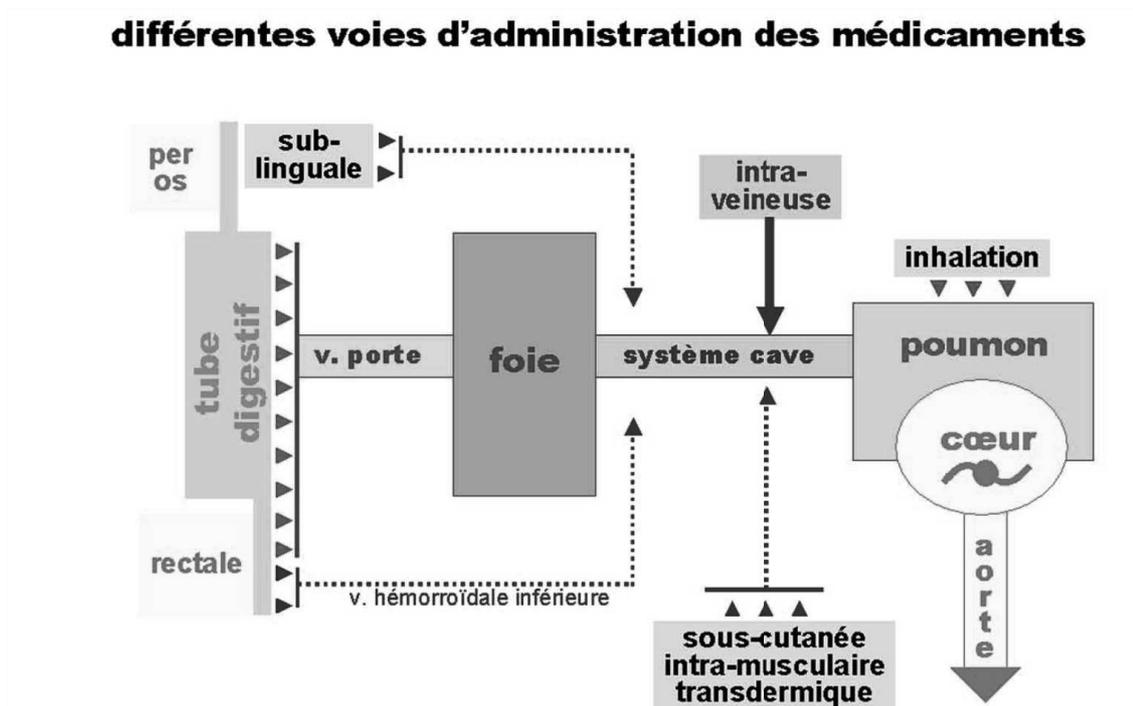


Figure 1 : Différentes voies d'administration des médicaments, d'après <http://pharmacomedicale.org/pharmacologie/devenir-normal-du-medicament-dans-l-organisme/36-etapes-du-devenir> (consulté en 07.2015)

Bien que la voie orale soit la méthode d'administration la plus simple et la plus utilisée aujourd'hui, il s'avère que la voie pulmonaire est en pleine expansion dans certaines prises en charge. La voie orale possède tout un tas de critères expliquant son utilisation abondante dans la vie de tous les jours. Le médicament, administré par la voie orale, passe par une entrée commune à nos aliments permettant de nous nourrir, ce qui explique la facilité d'utilisation chez les patients. De plus, en tenant compte des tolérances des médicaments, les quantités administrables peuvent être très importantes, et offrent également une grande répétabilité.

Cependant, quelques inconvénients quant à l'utilisation de cette voie peuvent nous orienter vers l'étude d'autres voies d'administration. En effet, le passage hépatique, de par la présence de ces enzymes, peut dégrader de manière totale les médicaments, et en fait un inconvénient majeur pour certaines thérapies. Également, le caractère patient-dépendant, concernant son état général (comme des diarrhées ou vomissements) peut influencer les différentes absorptions des médicaments. Pour finir, le passage intestinal peut, par ces enzymes spécifiques, entraîner des problèmes d'intolérance (Bessard, 2013). Ainsi, pour palier certains de ces inconvénients, tout en prenant en compte certains effets locaux recherchés, des médicaments seront administrés par la voie pulmonaire. Celle-ci présente plusieurs avantages. Elle est rapide, non invasive, et très simple d'administration. Pour exemple, des études sont en cours sur la prise en charge par voie pulmonaire de morphinique, ayant pour objectif la prise en charge de la douleur du patient dans le cadre ambulatoire. En effet, en comparant la voie pulmonaire à la voie Intra-Veineuse, on sait que cette voie présente un caractère invasif et nécessite du personnel médical pour son utilisation, ce qui augmente le temps de prise en charge du patient. Et cela contrairement à la voie pulmonaire, qui permettrait d'offrir une prise en charge rapide du patient souffrant (Allain, 2000).

Notre étude se portant sur les inhalateurs de poudres sèches, leurs indications s'effectuent pour traiter principalement l'Asthme et la Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive (ou BPCO). Il semble donc primordial de rappeler ce que ce sont ces deux pathologies.

- **L'Asthme :**

Il s'agit d'une maladie des bronches, dites « chronique ». Les bronches sont des canaux, se rétrécissant au fur et à mesure que l'on s'enfonce vers les alvéoles pulmonaires. Lors d'une crise, les bronches vont se contracter, et cela aura pour conséquence des problèmes respiratoires, tel qu'une difficulté lors de la respiration, de sensation d'essoufflement, d'oppression et accompagnées la plupart du temps d'un sifflement caractéristique. Les crises d'asthme sont très variables d'une personne à une autre, que ce soit en sa durée qu'en son intensité (Bocquier *et al.*, 2015).

Les personnes dites « asthmatiques » présentent des anomalies au niveau des bronches, et plus particulièrement au niveau de la muqueuse bronchique, qui est irritée et épaissie. Ainsi, il s'en suit une inflammation permanente, qui rends les bronches très sensibles et provoquent une hypersensibilité de celles-ci.

Pendant les crises, les muscles entourant les bronches se contractent, et provoquent leurs rétrécissements, ce qui diminue l'air arrivant aux alvéoles pulmonaires, lieu d'échange gazeux avec le sang.

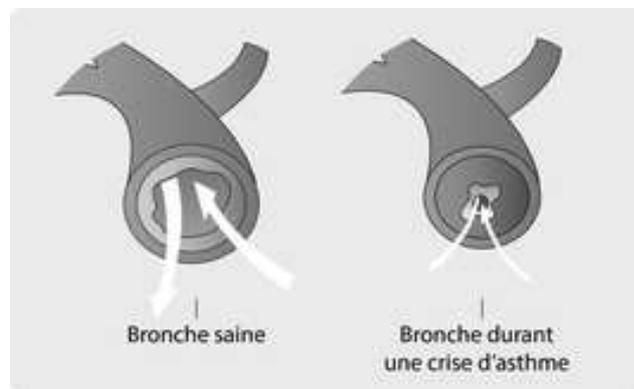


Figure 2 : comparaison bronche saine vs bronche durant crise d'asthme, d'après <https://www.ameli-sophia.fr/asthme/mieux-connaître-asthme/definition-et-controlé-de-l'asthme/definition-et-diagnostic-de-l'asthme.html> (consulté en 07.2015)

Les facteurs déclenchant chez les personnes asthmatiques sont très variables, comme par exemple l'allergie, les polluants présents dans l'air, le stress, toutes infections respiratoires, et bien évidemment le tabac qui est un irritant bronchique.

L'asthme évolue différemment chez la femme que chez l'homme, selon l'âge de sa manifestation. Chez l'homme, il intervient généralement avant l'adolescence, et cette tendance s'inverse après la puberté. Une influence hormonale est démontrée dans une étude, ainsi que l'obésité (Zaïen, 2015).

L'asthme est classifiée en plusieurs niveaux de sévérité, selon les signes, la fréquence, l'intensité, et les circonstances des crises tel que :

- Niveau 1 : asthme intermittent – symptômes au maximum 2 fois/semaine
- Niveau 2 : asthme persistant léger – symptômes pluri-hebdomadaires
- Niveau 3 : asthme persistant modéré – symptômes quotidiens
- Niveau 4 : asthme persistant sévère – symptômes permanents

Une personne atteinte d'asthme ne peut en soi en guérir de manière définitive, mais peut mener une vie tout à fait normale avec une bonne prise en charge.

- **Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive ou BPCO :**

Il s'agit d'une inflammation des bronches, avec une obstruction de celles-ci. Contrairement à l'asthme, la BPCO peut être réversible chez certaines personnes, en fonction de la sévérité de la maladie. Son origine est essentiellement liée au tabac dans 80% des cas, qui provoque des lésions dans les voies respiratoires. L'obstruction qui s'en suit diminue le calibre des bronches, et provoque ainsi une gêne. Généralement, étant donné l'apparition tardive de la maladie, elle se manifeste à un stade déjà avancé.

Un élément de diagnostic majeur, souvent négligé, sont les crachats. En effet, lorsque qu'une toux accompagnée d'un refoulement est présente au moins 3 mois par an, deux années consécutives, cela représente une bronchite chronique. Ces crachats sont généralement accentués le matin, s'expliquant par l'accumulation de mucus durant la nuit, signe d'inflammation bronchique.

Un autre symptôme de cette maladie est l'emphysème. L'emphysème est une destruction irréversible des alvéoles pulmonaires. Il arrive une rupture des cloisons alvéolaires, empêchant ainsi tout échange gazeux. Cela provoque un essoufflement chez le patient appelé Dyspnée. Cet essoufflement se manifeste d'abord à l'effort, puis dans la vie de tous les jours jusqu'à l'état de non activité. Lors de BPCO critique, à un stade extrêmement avancé, le patient souffre d'un essoufflement au repos, qui l'amène à une assistance sous oxygénothérapie. On peut voir illustré ci-dessous la représentation d'une bronchite chronique et d'un emphysème.

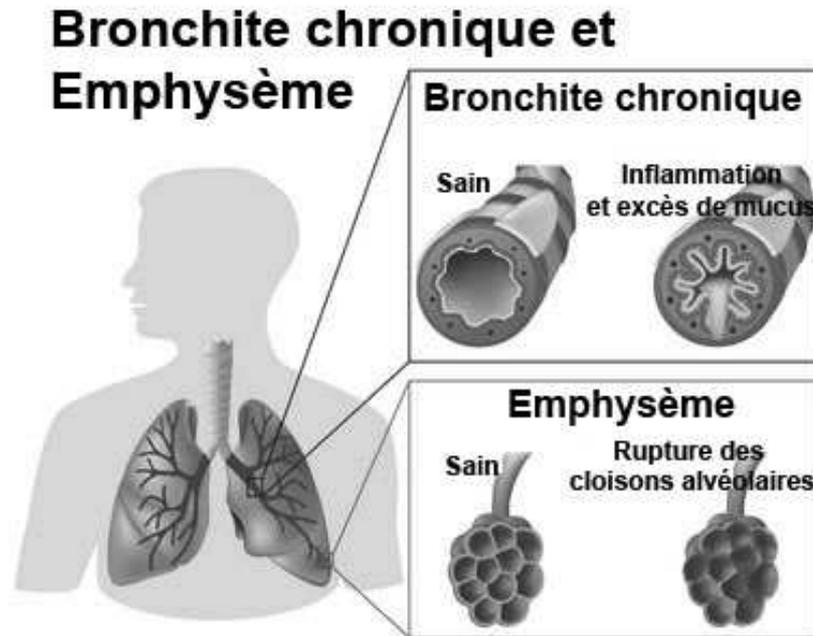


Figure 3 : BPCO et Emphysème, d'après <http://www.devilbisshc.fr/informations-patient/copd/> (consulté en 07.2015)

L'Asthme ainsi que la BPCO sont les deux pathologies majeures traitées par voie pulmonaire de par son action locale et sa rapidité d'action.

A. La voie pulmonaire

L'appareil respiratoire permet une liaison directe entre l'extérieur constitué de gaz, et le corps humain, constitué de sang, à travers les poumons. Un échange se produit, entre le gaz et le sang, et ceci permet d'assurer la respiration cellulaire. L'absorption d'oxygène, se fait par inspiration, à travers le nez et la bouche, ainsi que l'élimination du dioxyde de carbone, par expiration, qui sont deux mécanismes indispensables tout au long de notre vie pour la survie de nos cellules (Murray, 2010).

En plus de cela, d'autres fonctions à la respiration, moins essentielles, peuvent être listées, comme la participation à la défense de l'organisme, à la sécrétion d'hormones, ou encore à la filtration du sang.

L'oxygène, par oxydo-réduction, dégage de l'énergie au niveau des cellules, indispensable à leurs bons fonctionnements. Le métabolisme des cellules produit du dioxyde de carbone assurant l'élimination de substances qui, en concentration trop importante, seraient toxiques pour l'organisme. Egalement, il en existe un rôle prépondérant dans le maintien de l'humidification et le réchauffement du corps.

L'entrée d'O₂ doit ensuite pouvoir aller aux différents organes cibles. C'est ainsi qu'il sera transporté par les hématies, constituées d'hémoglobine (Hb), leurs permettant de transporter l'oxygène.



= *peu stable donc libération de l'O₂ quand pO₂ diminue.*

Le gaz carbonique (CO₂) quant à lui, sera transporté sous plusieurs formes :

- 65% sous forme de bicarbonate
- 30% sera lié, tout comme l'oxygène, à l'hémoglobine
- 5% sous forme dissoute dans le sang

La respiration est un mécanisme automatique, inconscient chez l'être humain vivant (Futura Science, 2015). Elle est contrôlée par plusieurs acteurs. Le Système Nerveux Central (SNC) contrôle les muscles inspirateurs. Toute diminution de la pO₂ (<60mmHg) entraînera la stimulation des centres respiratoires du SNC et une augmentation de la ventilation. Ceci dans le but d'un retour à la normal de la pO₂. Inversement, une diminution de la pCO₂ artérielle, entraîne une diminution de la ventilation (LAUNOIS-ROLLINAT, 2011).

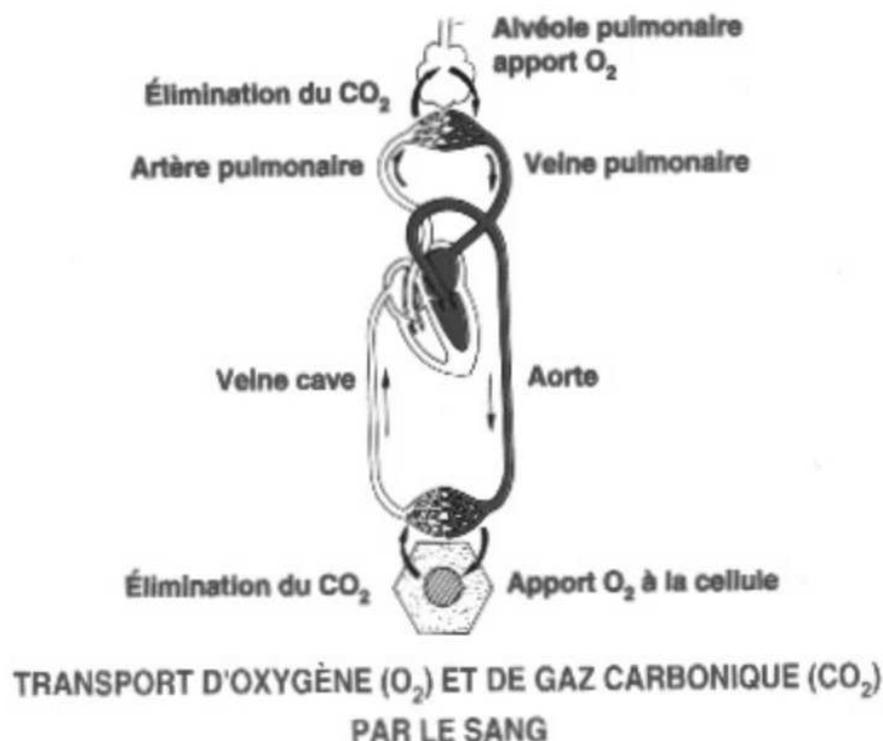


Figure 4 : Circulation sanguine et échange O₂/CO₂, d'après <http://www3.chu-rouen.fr/Internet/web/templates> (consulté en 07.2015)

Le mécanisme général de la respiration est régit par 4 étapes qui sont les suivantes:

- La Ventilation :
 - Arrivée/sortie d'air à travers les poumons.
- L'Etape alvéolaire :
 - Echange des gaz (O_2 et CO_2) entre les alvéoles et le sang par diffusion.
- L'Etape sanguine :
 - Transport des gaz par le système circulatoire.
- L'Etape tissulaire :
 - Echange des gaz (O_2 et CO_2) entre le sang des capillaires tissulaires et les cellules.

La capacité d'absorption de l'oxygène et la libération du CO_2 , se déroule à travers un mécanisme de diffusion passif, par un gradient de pression partiel des deux gaz de chaque côté de la membrane alvéolo-capillaire (Murray, 2010).

Les différentes structures anatomiques intervenant dans les mouvements respiratoires sont :

- cage thoracique : compartiment osseux non rigide.
- muscles inspirateurs (diaphragme, muscles intercostaux, muscles scalènes).
- muscles expirateurs.
- plèvre : membrane séreuse des poumons (feuillet, pariétal et viscéral, liquide intra-pleural).

Les échanges gazeux se déroulent de la manière suivante, lors de :

- L'Inspiration :
La pression dans les alvéoles est inférieure à la pression de l'air. Il y a contraction du diaphragme et soulèvement de la cage thoracique.
- L'Expiration :
La pression dans les alvéoles est cette fois supérieure à celle de l'air. Il y a donc rétrécissement de la cage thoracique et des poumons, et s'en suit une contraction des muscles intercostaux internes (Tortora and Grabowski, 1994).

Généralement, on décrit l'appareil respiratoire comme un organe divisé en deux grandes parties :

- Voies aériennes supérieures
- Voies aériennes profondes

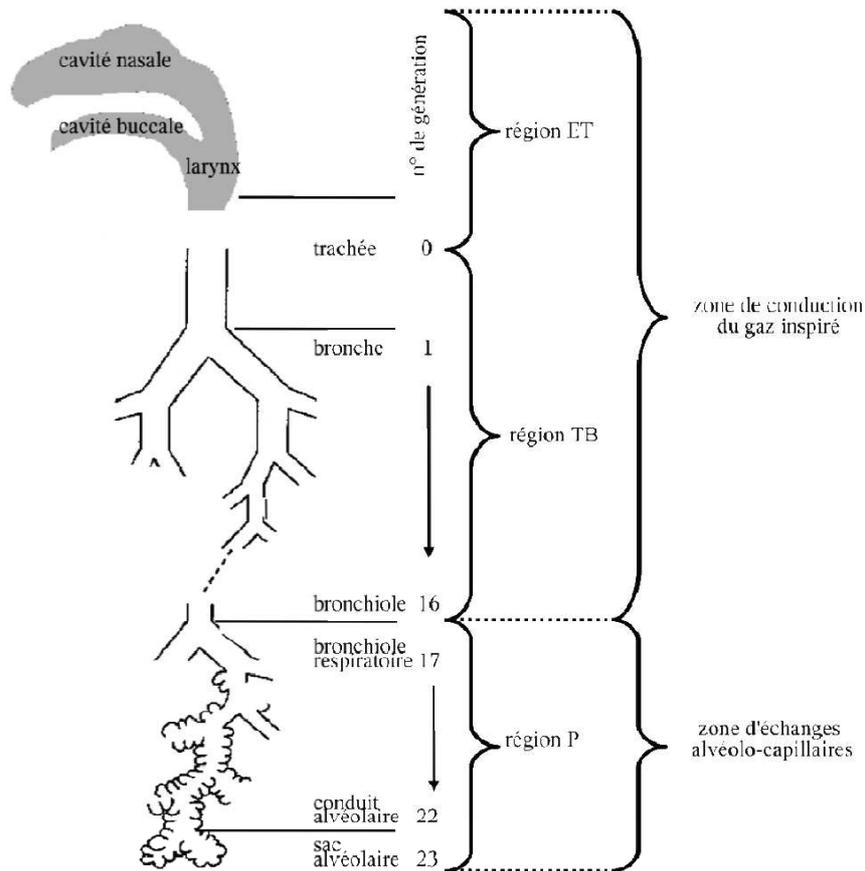


Figure 5 : Modèle de l'arbre respiratoire, selon Weibel, 1963

- Les voies aériennes supérieures sont constituées par :
 - les fosses nasales.
 - la bouche.
 - le naso-pharynx.
 - le larynx.

- Tandis que les voies aériennes profondes sont formées par :
 - les voies de conduction (Trachée, bronches, bronchioles).
 - la zone d'échange gazeux (bronchioles respiratoires, canaux alvéolaires, atriums et sacs alvéolaires) (POUMON, 1980).

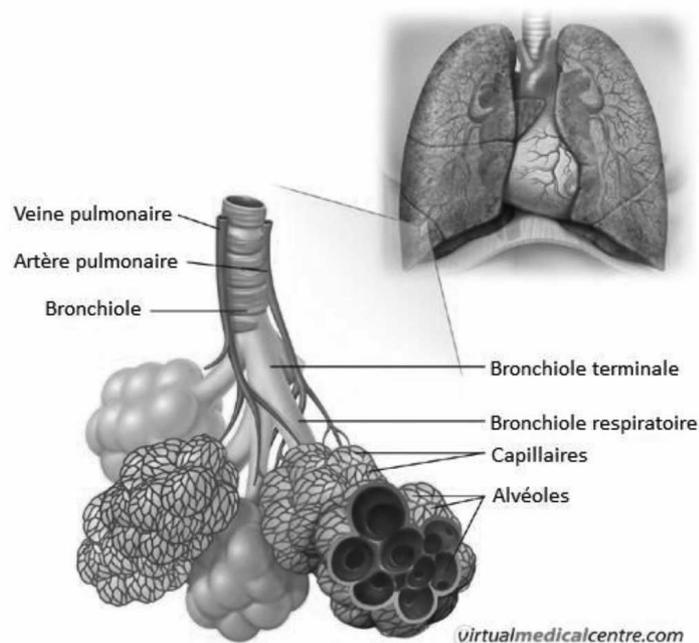


Figure 6 : Représentation du poumon - de l'appareil respiratoire d'après myVMC, 2007

On note que le poumon droit est constitué de 3 lobes (supérieur, moyen, inférieur), alors que le gauche, lui, n'est constitué que de 2 lobes (supérieur et inférieur) (Collin, 2008). Les bronchioles débouchent dans les alvéoles pulmonaires. Ces alvéoles sont au nombre d'environ 500 millions, ont une structure de sacs poreux très petits, très vascularisés, et constituent le lieu d'échanges gazeux, étape clé de la respiration.

Un bref rappel des différentes parties du corps humain évoquées précédemment peut être fait ci-dessous.

Le nez a plusieurs fonctions, assurant l'entrée de l'oxygène inspiré, ou encore son humidification. Grâce au mucus sécrété par les muqueuses nasales, il est possible de rendre cet air moins sec, tout en permettant d'effectuer une filtration avec l'aide des cils (Beaulieu, 2010).

Puis vient le Pharynx, embouchure permettant de relier la bouche et l'œsophage d'une part, et les fosses nasales au larynx d'autre part. Il constitue ainsi « le carrefour des voies digestives et aériennes ».

Le pharynx est constitué de 3 parties :

- Le Rhino-Pharynx
- L'Oro-Pharynx
- Le Laryngo-Pharynx

Faisant suite au pharynx, le Larynx est l'organe de la parole. C'est lui qui assure la phonation. Il est constitué par :

- Le Cartilage thyroïdien
- L'épiglotte : sépare le larynx du pharynx, afin d'éviter les fausses routes.
- La glotte

La trachée vient ensuite. C'est un cartilage cylindrique, faisant suite au larynx, et qui débouche sur les bronches. Elle est constituée sur sa surface d'une muqueuse épithéliale, et possède également des cils. L'action combinée du mucus et des cils permet une filtration très avancée de l'air inspiré. Cette filtration fixe les bactéries et les poussières sur le mucus. Les cils, quant à eux, déplacent le mucus vers l'appareil digestif, pour ainsi procéder à leurs éliminations. Cette action combinée assure une défense très efficace de l'appareil respiratoire contre le milieu extérieur (Pitte, 2009).

L'échange entre le gaz et le sang ne se fera que dans la partie profonde des poumons, au niveau de la zone alvéolo-capillaire. L'échange optimal de gaz dépend d'une membrane vaste et extrêmement fine qui se situe entre les gaz d'un côté, et le sang de l'autre côté. Il s'agit de la membrane alvéolaire. Sa structure, de par sa finesse (de l'ordre de quelques centièmes de μm) ainsi que sa surface extrêmement importante, permet d'optimiser au mieux les échanges. L'image d'un sac se gonflant et se dégonflant peut représenter l'alvéole. Autour de celle-ci, le réseau de capillaire est présent pour assurer les échanges gazeux. L'intérieur de l'alvéole est constitué d'un surfactant, afin qu'elle ne se colle pas. Pour information, la surface d'échange chez un adulte moyen est d'environ 120m^2 dans nos poumons, soit la moitié d'un court de tennis (Nha, 2011). Les alvéoles pulmonaires ont un diamètre d'environ $200\ \mu\text{m}$.

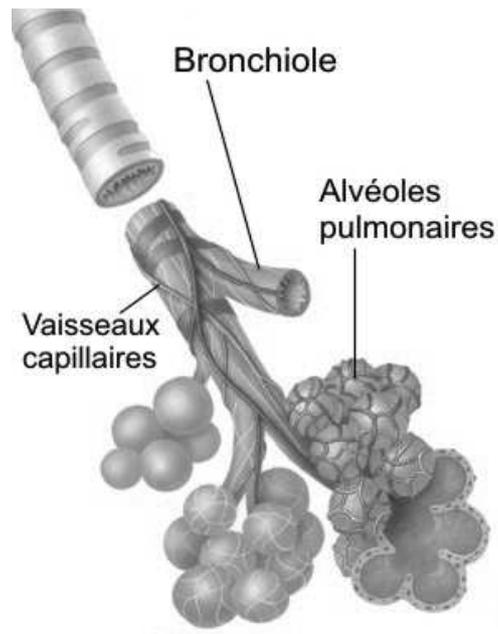


Figure 7 : Bronchiole et alvéoles pulmonaires

Aussi, il est important d'avoir une idée des volumes pulmonaires attribués à différentes caractéristiques. En effet, le volume pulmonaire total est de 6 litres. La capacité vitale constitue 5 litres, et le volume résiduel de 1 litre. Dans la capacité vitale, est présente une réserve inspiratoire de 3 litres, d'une réserve expiratoire d'1,5 litres, et d'un volume courant. Ce volume courant constitue le volume renouvelé lors de notre respiration. Il correspond à 0,35 litres, et à cela s'ajoute un espace mort, contenu aux niveaux des voies aériennes, représentant 0,15 litres.

Pour finir sur la présentation de cette voie pulmonaire, celle-ci présente plusieurs avantages médicaux non négligeables vis à vis des autres voies d'administration tel que :

- L'effet d'action, qui est bien plus rapide, de l'ordre de 6 fois plus que la voie orale, tout en ayant des doses thérapeutiques délivrées nécessaires bien plus faibles, de par notamment l'absence de premier passage hépatique.
- Un Intérêt évident lors de la prise par voie locale, étant directement sur le lieu d'action.
- Son caractère non invasif, en comparaison à la voie intraveineuse, la rend totalement dépourvu de douleur (Azouz, 2010).

B. Classes de médicaments et différentes formes d'administration par voie pulmonaire

L'objectif de cette partie est d'évoquer les différentes classes de médicaments administrables par voies pulmonaires. Cette voie d'administration possède des avantages non négligeables devant la voie digestive, comme l'absence de premier passage hépatique, ce qui permet d'avoir une biodisponibilité bien plus importante, ainsi qu'une rapidité d'action bien augmentée.

La voie pulmonaire permet l'administration de médicaments gazeux, volatiles, et de principes actifs solides ou liquides, en suspension dans un gaz vecteur.

Les médicaments administrés peuvent avoir une visée locale, ou bien systémique. Ainsi, dans le cas d'une action générale (systémique), le médicament une fois absorbé aux niveaux des alvéoles pulmonaires, passe directement dans l'oreillette et le ventricule gauche du cœur, puis passe donc dans la circulation générale sanguine. Alors qu'une action locale, au niveau des bronches et bronchioles, sera possible grâce en partie à la formulation du médicament (Allain, 2000).

L'avantage d'une action systémique est la capacité à pouvoir traiter dans l'urgence une pathologie, ainsi que le traitement de fond. Cependant, les effets indésirables sur les cibles non souhaités demeurent le principal inconvénient.

Concernant la voie locale, il y aura beaucoup moins d'effets indésirables en comparaison à la voie systémique. On peut noter cependant le peu de maladie pouvant bénéficier de ce type d'administration ciblée (Bascoulergue and Quarenta, 2009).

1. Classes de médicaments administrables par voies inhalées

Comme évoqués précédemment, les médicaments peuvent avoir différentes zones d'action. Pour une visée locale, on peut avoir des médicaments transportant des antibiotiques, des mucolytiques, des β mimétiques ou encore des atropiniques.

A l'inverse, une administration systémique par voie pulmonaire permet l'administration de gaz médicaux et anesthésiques généraux. La partie profonde des poumons, caractérisée par les alvéoles pulmonaires, est le lieu de passage des médicaments à visée systémique, tout en prenant en compte la surface d'échange importante de cette zone, ce qui lui confère un caractère très intéressant pour une voie générale. De plus, de par sa spécificité, l'absorption sera rapide et offrira une biodisponibilité importante, due au fait que le médicament évite l'effet de premier passage hépatique.

Pour le transport de médicaments sous différents états, l'utilisation de dispositifs pharmaceutiques sera nécessaire. Leurs descriptions seront faites dans la suite de cet exposé, en détaillant leurs avantages et leurs inconvénients, tout en finissant par les inhalateurs de poudres sèches, objet de notre recherche.

L'aérosolthérapie permet de traiter des pathologies respiratoires chroniques évoquées précédemment, comme l'asthme et la broncho pneumopathie chronique obstructive (communément appelé « BPCO »). Les traitements, ainsi que les dispositifs à utiliser, sont à optimiser pour chaque patient traité. Pour exemple, les brumisats offrent chez certaines personnes, malgré des problèmes d'utilisation avec les autres dispositifs, la possibilité de prendre leurs médicaments par voie inhalée.

a) Les bronchodilatateurs β -2 stimulants dit « béta agonistes »

Ils sont la première catégorie des bronchodilatateurs. Ces médicaments, agissent au niveau des récepteurs β -2 du système sympathique, et permettent une broncho dilatation ainsi qu'une utéro relaxation. Ils sont utilisés lors de crise d'asthme, de BPCO et d'asthme d'effort. Ils sont d'action rapide, de l'ordre de quelques minutes, et ont une durée d'action de 4 à 6 heures. Par action sur les récepteurs β -2, ils vont provoquer le relâchement des fibres lisses des muscles bronchiques. L'action des broncho-dilatateurs améliore l'ouverture des bronches.

Ils agissent selon 2 modes :

- action rapide : lors de crise.
- action prolongée (12 à 24h) : correspondant aux traitements de fond (Beaumont *et al.*, 2012).

L'utilisation de β -2 mimétique va améliorer la capacité des patients à respirer. Parfois, lorsque la crise s'avère très compliquée, l'administration de corticoïdes peut être également prescrite, faisant suite aux bronchodilatateurs (Boubaya and Vanneph, 2014).

La survenue d'effets secondaires tels que l'entraînement de palpitations cardiaques, de crampes musculaires ou encore de tremblements des mains peuvent se manifester lors de la prise de ce type de traitement (Merck, 2008).

Ces bronchodilatateurs β -2 mimétiques, peuvent, dans les cas d'asthme aigu grave, être pris par voie injectable, lorsque la prise inhalable ne fait pas effet après plusieurs bouffées. Ils peuvent donc être administrés soit sous forme de solution, de suspension, (inhalateur pressurisé ou brumisat), de poudre à inhalation (DPI), ou d'ampoules injectables en sous cutanée ou intraveineuse.

b) Les anticholinergiques

Les anticholinergiques par voie inhalable sont la deuxième catégorie des bronchodilatateurs, utilisables pour le traitement de la crise d'asthme (en complément d'un β 2 stimulant d'action rapide), de la BPCO, et également d'exacerbations présentes dans les maladies asthmatiques. Les anticholinergiques, de par leurs noms, empêchent l'action de l'acétylcholine, par un mécanisme compétitif et préférentiel au niveau des récepteurs cholinergiques, localisés sur les muscles lisses bronchiques. Cet effet est dit anticholinergique ou parasympholytique. Du fait de leur faible absorption, les anticholinergiques auront un effet local prédominant. Ils ont, tout comme les β 2-mimétiques, une rapidité d'action importante, de l'ordre de quelques minutes. Par leur action anticholinergique, leur prise permet l'obtention d'une broncho dilatation, et ainsi au patient de retrouver une respiration normale (Brust and Garcia-Larrea, 2007). On peut noter que leurs prises peuvent entraîner des problèmes visuels, avec notamment la survenue d'une dilatation des pupilles.

c) Les antileucotriènes

Une personne faisant une crise d'asthme, ou faisant suite à un contact avec des allergènes, va libérer au niveau de ces bronches des leucotriènes, produits par les mastocytes et les éosinophiles. Ces molécules vont, localement, augmenter l'inflammation et ainsi entraîner une bronchoconstriction, ainsi qu'une surproduction du mucus. Aussi, un recrutement accru d'éosinophile va se faire, engendrant donc, si on ne fait rien, une réaction en chaîne. L'action de ces antileucotriènes va être d'empêcher leurs effets, en étant antagoniste à leurs propres récepteurs.

Ces antileucotriènes vont être indiqués dans le traitement d'asthme léger à modéré, ainsi que l'asthme d'effort (Gangoumau, 2006).

Ils peuvent entraîner différents effets indésirables tels que des problèmes gastriques, fièvre, éruptions cutanées, etc.

d) Les antihistaminiques H1

L'histamine est une amine naturelle présente dans la plupart de nos tissus, et est produite lors d'une réponse à un corps étranger (réponse immunitaire) par des leucocytes basophiles et mastocytes. Au niveau pulmonaire, les récepteurs histaminiques impliqués sont les H1. La libération d'histamine, qui va se fixer au niveau de ces récepteurs, va avoir pour conséquences une bronchoconstriction ainsi que la survenue d'oedème. Par le blocage des récepteurs H1 de manière compétitive et réversible, aucune manifestation allergique n'apparaît. Ces récepteurs sont également présents au niveau de l'intestin, du cœur, des artères, du SNC, des muqueuses nasales, ainsi qu'à la peau. Le Ketotifène® est utilisé en traitement systémique de l'asthme par voie orale.

Quelques anti-H1 sont également des antagonistes compétitifs des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine, et ont donc en plus pour action un effet anticholinergique. Il existe ainsi des anti-H1 non anticholinergiques et des anti-H1 anticholinergiques (Hoshino and Nakamura, 1997).

Les anti-H1 sont généralement indiqués en prévention contre les allergies, comme antitussifs, dans la prévention du mal des transports, et également lors de manifestations prurigineuses cutanées. Egalement, ces anti-H1 seront administrés en prémédication pré-anesthésique générale.

L'efficacité des anti-H1 s'installe après plusieurs semaines, et sera maximale après plusieurs mois de traitement. Les effets indésirables des antihistaminiques sont assez nombreux, allant de l'effet sédatif, à des troubles digestifs et du rythme cardiaque (Monassier, 2001).

e) Les corticoïdes

Les corticoïdes, ou plutôt glucocorticoïdes, sont présents dans le corps à l'état naturel. Ils y sont fabriqués au niveau d'une zone extérieure aux glandes surrénales, dans la partie supérieure de chacun des deux reins. Leurs activités physiologiques sont d'être anti-inflammatoire, antiallergique et immunosuppresseur (forte dose). Ils sont dit « anti-inflammatoires stéroïdiens » (en opposition aux Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS), couramment utilisés comme par exemple l'Ibuprofène®). Les corticoïdes de synthèse sont similaires aux naturels, mais possèdent une activité bien supérieure.

Les corticoïdes inhalés agissent au niveau de la muqueuse bronchique, et ont également pour rôle d'améliorer l'ouverture des bronches. Il s'agit d'un traitement de fond. Ils permettent de réduire l'hyperréactivité bronchique et également de diminuer la sensibilité des bronches, entraînant la diminution des crises d'asthmes. Les corticoïdes sont aussi utilisés dans le traitement de la BPCO, associés à un bronchodilatateur ayant une longue durée d'action.

Les corticoïdes administrés chez un patient doivent être pris de manière régulière. Dans le cas de son inhalation dans le cas d'un traitement sur le long terme asthmatique, une mauvaise prise entraîne une inefficacité sur la prévention des exacerbations bronchiques (Laforest *et al.*, 2014).

Quant à leur mode d'action, il s'avère assez compliqué. Pour essayer de simplifier sa compréhension, après s'être fixé sur un récepteur aux corticoïdes, celui-ci va pénétrer dans le noyau de la cellule, puis se greffer au niveau de l'ADN, permettant de réguler et inhiber la libération de facteurs agissant sur l'immunité et sur l'inflammation. Leur action ne sera entière qu'après plusieurs semaines de traitement. Aussi, en plus d'agir sur les facteurs de l'inflammation, ils vont réduire en résulte de cela la diminution de la libération d'enzymes protéolytiques susceptibles de dégrader des peptides relaxants. Egalement, ils vont agir sur les sécrétions glandulaires, offrant la diminution les bouchons muqueux de l'asthme ; et pour finir, ils potentialiseraient les effets β_2 adrénergiques, de par une augmentation d'affinité au niveau de leurs récepteurs (Bouacha *et al.*, 2001).

La production naturelle de corticoïde est régit par l'action d'hormones cérébrales telles que l'ACTH (adénocorticotrophine) et la CRH (hormone libérant la corticotrophine). Celles-ci stimulent la libération de corticoïdes lorsque leur concentration diminue. A l'inverse, lorsque la concentration en corticoïdes augmente, cela entraîne une diminution de l'ACTH et de CRH.

Lorsqu'un patient prend un traitement en corticoïde de manière prolongée, en tenant compte du mécanisme précédemment évoqué, il va donc subir un ralentissement, voir un arrêt complet de la production d'ACTH et de CRH. Cela explique le fait que l'on arrête progressivement un traitement sur le long terme de corticoïdes, dans le but de laisser le temps à l'organisme de relancer la production d'ACTH et de CRH, pour ainsi rétablir la régulation physiologique.

Ces corticoïdes sont connus pour leurs effets secondaires apparaissant pour les traitements sur le long-terme, qui peuvent être importants tels que, à titre d'exemple, des problèmes gastriques, une diminution du système immunitaire, des problèmes osseux, la possible dépendance des corticoïdes, un retard de croissance, du diabète... et une attention particulière au fait qu'ils passent la barrière placentaire et le lait maternel en fait une interdiction pour les femmes enceintes et allaitantes. Par une administration inhalable, localement, des candidoses buccales peuvent résulter (d'où la nécessité de bien se rincer la bouche après emploi) ainsi qu'une raucité de la voix, dû à une atrophie des muscles phonatoires.

Une étude récente a été réalisée pour observer l'effet de la prise d'un traitement de corticoïdes par voie inhalée dans le cas d'un traitement de fond de l'asthme, chez l'enfant en croissance, ce qui s'est révélé peu important en comparaison aux bénéfices apportés par ce type de traitement (Pouessel *et al.*, 2015).

f) Association broncho-dilatateurs et corticoïdes

Ils agissent à la fois sur les muscles lisses bronchiques (broncho-dilatateurs) et sur la muqueuse bronchique (corticoïdes). Cette association est en traitement de fond de l'asthme. Egalement, il est nécessaire de se rincer la bouche après emploi pour éviter toute mycose buccale.

g) Les Cromones

Les Cromones sont utilisés par voie inhalée et peuvent agir au niveau des sécrétions bronchiques. Ils agissent sur l'inhibition de la dégranulation mastocytaire par un effet stabilisateur des membranes, par action au niveau des canaux calciques. Il intervient à la phase précoce de l'hypersensibilité immédiate, phase mastocytaire IgE dépendante, post stimulation antigénique. Ceci explique son rôle dans l'asthme d'origine allergique. Il est donc primordial d'administrer le médicament avant que l'allergène soit en contact avec la cellule. Ceux-ci sont généralement prescrits au palier 2 de l'asthme, en traitement de fond de l'asthme persistant léger. Leur efficacité contre l'asthme n'est obtenue qu'après une prise de 2 à 4 semaines (Mancel, 2002).

h) Les anticorps monoclonaux

La prise d'anticorps monoclonaux dans le cadre d'un asthme chez un patient lambda est effectuée si la dépendance aux IgE (immunoglobulines E) a été établie sur des critères probants. Le Xolair®, anticorps monoclonale, est administré par voie injectable, et est utilisé pour le traitement d'asthme persistant sévère, permettant d'améliorer le contrôle de celui-ci. Le patient doit présenter une réduction de ses fonctions respiratoires, et ce malgré un traitement β_2 adrénergique associé à un corticoïde, le tout associé à des symptômes diurnes, comme des exacerbations sévères.

L'omalizumab, principe actif de la spécialité Xolair®, agit en se fixant sur les IgE, et va éviter leurs fixations sur leurs récepteurs, qui sont présents en surface des basophiles et mastocytes. Ainsi, la quantité d'IgE circulantes diminue, ralentissant les réactions allergiques. La population d'IgE circulante s'appauvrit, et entraîne une baisse de la fabrication des récepteurs en surface des basophiles, les rendant ainsi moins sensibles. Cette action permet ainsi la diminution de la libération d'histamine par les basophiles (Vidal, 2015).

i) Théophylline

La théophylline est un bronchodilatateur très ancien, administré sous forme orale. Il agit par un effet relaxant sur les cellules musculaires lisses respiratoires. Il présente une marge thérapeutique étroite de par sa toxicité. Il est utilisé pour des patients atteints d'asthme sévère en dernier recours, lorsqu'un traitement par β_2 mimétiques associé à un corticoïde se révèle inefficace.

La théophylline présente un grand nombre d'effets indésirables : risque cardiaque, de convulsions, d'hypokaliémie, et en contre-indication des antécédents d'infarctus du myocarde, et de tachyarythmie aiguë. La théophylline est administrée par voie orale (Warot, 2002).

Les différents traitements de l'asthme peuvent être listés ci-dessous, par catégorie pharmacologique. Cette liste n'est pas exhaustive.

Classe Pharmaceutique	Action	Spécialité	PA(s)	Indication(s)	Forme(s)	
Bronchodilatateurs : β2 stimulants	Action prolongée sur 24h Traitement de fond	Onbrez®	Indacatérol	BPCO	Poudre	
	Action prolongée sur 12h Traitement de fond	Serevent®	Salmétérol	Asthme et BPCO	Poudre	
		Foradil®	Formotérol	Asthme et BPCO	Poudre	
		Formoair®	Formotérol	Asthme et BPCO	Solution	
		Asmelor®	Formotérol	Asthme et BPCO	Poudre	
	Action rapide durée courte Traitement de crise	Airomir®	Salbutamol	Asthme et BPCO	Suspension	
		Ventilastin®	Salbutamol	Asthme et BPCO	Poudre	
		Asmasal®	Salbutamol	Asthme et BPCO	Poudre	
		Ventoline®	Salbutamol	Asthme et BPCO	Sol et susp	
	Bronchodilatateurs : Anticholinergiques inhales		Spiriva®	Tiotropium	BPCO	Sol, susp, poudre
		Traitement de crise	Atrovent®	Ipratropium	Asthme et BPCO	Sol, susp, poudre

Classe Ph.	Action	Spécialité	PA(s)	Indication(s)	Forme(s)
Antileucotriènes	Traitement de fond	Singulair®	Montélukast	Asthme et BPCO	Sachet et comprimé
Antihistaminiques	Traitement de fond	Zaditen®	Ketotifène	Usage systémique	Comprimé
Cromones	Traitement de fond	Lomudal®	Acide cromoglicique sel de sodium	Asthme	Solution
Corticoïdes	Traitement de fond	Becotide®	Béclométasone	Asthme	Sol et susp
		Beclojet®	Béclométasone	Asthme	Sol et susp
		Miflasone®	Béclométasone	Asthme	Poudre
		Miflonil®	Budésonide	Asthme	Poudre
		Bemedrex Easyhaler®	Béclométasone	Asthme	Poudre
		Novopulmon®	Budésonide	Asthme	Poudre
		Flixotide®	Fluticasone	Asthme	Sol, susp, poudre
		Pulmicort®	Budésonide	Asthme	Susp et poudre
		Qvar®	Béclométasone	Asthme	Sol et susp
β2 agoniste-corticoïdes	Traitement de fond	Seretide®	Fluticasone + salmétérol	Asthme et BPCO	Susp et poudre
		Symbicort®	Budésonide + formotérol	Asthme et BPCO	Poudre
		Innovair®	Béclométasone + formotérol	Asthme et BPCO	Sol et poudre
β2 agoniste - anticholinergique	Traitement de fond	Bronchodual®	Fénotérol + ipratropium	Asthme et BPCO	Poudre
Anticorps monoclonaux	Traitement de fond	Xolair®	Omalizumab	Asthme	Solution
Théophylline	Traitement de fond	Dilatrane®	Théophylline	Asthme	Géllule LP

Tableau 1 : différents exemples de traitements pour Asthme et BPCO. Listes non exhaustives.
D'après le vidal.fr (consulté en 07.2015)

Le lieu d'action de ces catégories est différent selon la localisation de leurs récepteurs, et donc de la taille des particules. En effet, pour les bronchodilatateurs β 2-mimétiques, des études ont révélé que leurs actions sont maximales au niveau des alvéoles pulmonaires. Ainsi, pour les atteindre, la taille des particules de principe actif devra être de l'ordre de 2-3 μm . A l'inverse, les corticoïdes vont agir dans la région bronchique, et devront donc avoir une taille de l'ordre de 2-6 μm . S'ils étaient plus petits, ils iraient dans les alvéoles pulmonaires, ou leur efficacité locale serait diminuée, et où ils subiraient une absorption pour un éventuel effet systémique. De même, les anticholinergiques, agissant sur les récepteurs muscariniques M3, présents dans la région supérieure de l'appareil respiratoire, devront avoir une taille plus importante pour cibler ceux-ci. Dans certaines catégories, l'intérêt de cibler les alvéoles pulmonaires est d'obtenir une action systémique.

2. Dispositifs pharmaceutiques d'inhalations

Pour administrer des produits qui sont à l'état liquide ou solide, on a recours à plusieurs dispositifs comme les nébuliseurs, les aérosols-doseurs pressurisés (aussi appelé « sprays »), les aérosols-doseurs auto déclenchés, ou encore les inhalateurs de poudre sèche.

Avant de faire l'étude des différents dispositifs d'inhalation présents sur le marché, il est intéressant de voir quel serait le dispositif idéal pour le patient. Ce dispositif devrait posséder les caractéristiques suivantes (Ferré and Dres, 2012) :

- faibles dimensions
- emploi simple
- dispositif « prêt à l'emploi »
- absence de coordination mains-bouche
- dispositif déclenché à l'inspiration du patient, quelque soit le débit inspiratoire
- dose reproductible à chaque inhalation
- faible dépôt oropharyngé
- existence d'un ressenti de la prise par le patient
- présence d'un compteur de dose
- existence de plusieurs classes pharmacologiques pour un même dispositif
- un prix faible

En réalité, il existe une multitude de dispositifs permettant l'inhalation des médicaments, possédant chacun leur gamme d'avantages et d'inconvénients. Ils peuvent entraîner certaines erreurs d'utilisation de par leur complexité d'usage ou bien, du fait de la négligence des patients quant à leur utilisation.

De manière générale, il est intéressant de noter l'importance des erreurs lors de l'administration d'un médicament par voie inhalé pour un patient Lambda. La figure ci-dessous montre la sévérité de ce phénomène.

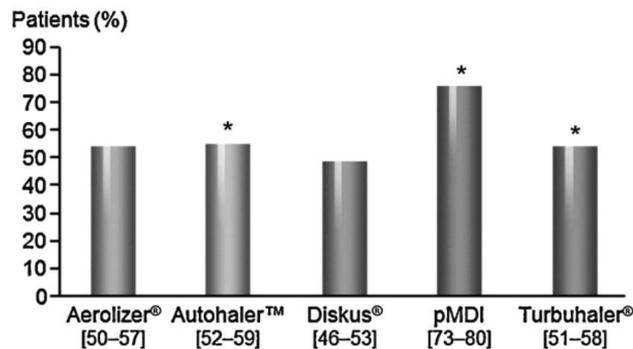


Figure 8 : Pourcentage de patients réalisant les manipulations des dispositifs avec au moins une erreur d'utilisation
D'après Molimard and Raheison, 2003

On constate fréquemment un grand nombre d'erreurs par l'inspiration des patients. En effet, prenons l'exemple des dispositifs à poudre. Il est nécessaire d'inspirer à un débit assez important permettant la mise en suspension de la poudre, puis l'inhalation de celle-ci. Si un patient ne le fait pas assez fort, il y aura une diminution de l'efficacité. Par un grand nombre d'étude sur les erreurs établies par les patients, il apparaît donc primordial de la nécessité d'une prescription associée à un suivi accru pour ce type de médicament (RAU, 2006).

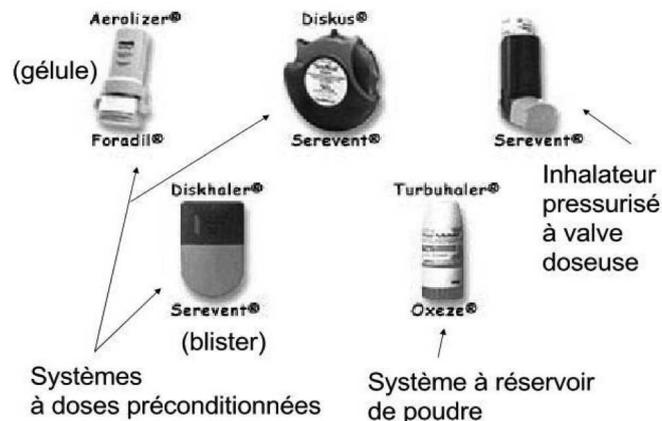


Figure 9 : Dispositifs pharmaceutiques : forme pressurisée et poudre sèche d'inhalations

La figure 9 représente un récapitulatif des dispositifs pharmaceutiques facilement transportables assurant l'administration par voie inhalée des poudres sèches. A cela s'ajoute le Novolizer® correspondant au Ventilastin® et au Novopulmon®.



Figure 10 : Novolizer® - Ventilastin® et Novopulmon®, d'après http://unt-ori2.crihan.fr/unsfp/Concours/2012_Nancy_Antonot_Dupuis_Asthme/co/Dispositifs%20inhalation.html (consulté en 07.2015)

On y distingue deux formes : pressurisée (solution ou suspension) et non pressurisée (poudre sèche). Les dispositifs moins facilement transportables font références aux brumisats (solution ou suspension).

Un bref détail de chaque système avec les avantages et inconvénients sera listé ci-après dans le but d'avoir une description de chacun des dispositifs, en finissant par les systèmes permettant l'inhalation de poudre sèche, objet d'étude de notre recherche.

a) Les Brumisats (Soft Mist Inhaler ou « SMI »)

Ce type de dispositif permet la création d'un brouillard d'aérosol, à partir d'une solution ou d'une suspension.

L'avantage principal de cette administration est qu'elle ne nécessite aucune coordination main-bouche, et permet également d'avoir une posologie locale très importante. Cependant, les principaux inconvénients de ce type de dispositif sont tout d'abord le coût, généralement assez élevé, ainsi que la nécessité d'une propulsion électrique (ultrasonique), pneumatique, ou à tamis, permettant la mise en suspension pour l'inhalation, en plus d'un encombrement qui rend son utilisation difficile.

Classiquement, une cuve de nébulisation est présente pour contenir le médicament à administrer. Suivi d'une tubulure, puis d'une interface-patient, présente pour l'administration du médicament. Cette interface est constituée soit d'un masque, soit d'un embout buccal, d'un raccord trachéal, ou encore d'un embout narinaire. Pour finir, il est nécessaire d'avoir un générateur pour permettre au médicament présent dans la cuve de devenir nébulisé (Sapet *et al.*, 2013).



Figure 11 : Appareil de nébulisation, d'après http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/Concours/2012_Nancy_Antonot_Dupuis_Asthme/co/Dispositifs%20inhalation.html (consulté en 07.2015)

Les nébuliseurs peuvent être classiquement classés en trois classes, en fonction du lieu de dépôt souhaité des principes actifs utilisés. Ainsi, on distingue ceux où le dépôt se fait principalement dans la voie ORL, et ainsi produit des particules de grosses tailles (diamètre aérodynamique de plus de 5 μm), ceux avec une action ciblée vers la zone trachéo-bronchique (particules fines, diamètre aérodynamique variant de 2 à 6 μm) et pour finir, ceux à dépôt pulmonaire profond au niveau des alvéoles, constitué de particules ultrafines (diamètre aérodynamique variant de 0,5 à 3 μm).

Pour se servir de ces nébuliseurs, il est nécessaire d'utiliser un générateur produisant à partir de la solution (ou suspension) un brouillard.

Il en existe 3 types tels que :

- **Pneumatique :**

Ce type de nébuliseur a besoin d'un gaz sous pression pour fonctionner. Ce type de dispositif permet la formation de fines gouttelettes, et a la particularité de s'appliquer à tout liquide. Un courant d'air passe à haute vitesse à travers le liquide placé dans la cuve à nébuliser et, par effet Venturi, le liquide est propulsé sur un déflecteur qui, en atomisant la solution, produit le nébulisé. Des progrès sur ce type de dispositif ont été fait récemment permettant, par un double effet Venturi, de recycler lors de l'expiration le médicament, et

ainsi en limiter ses pertes ; ou encore la possibilité de synchroniser la délivrance du médicament vis à vis de l'inspiration du patient, tout en générant une gamme de particules de l'ordre de 2 à 3 μm . De plus, ce type permet d'offrir un faible dépôt buccal, et est compatible avec tout médicament. Cependant, il est plus encombrant, et fait beaucoup de bruit lors de son utilisation. Ci-après le principe de fonctionnement d'un nébuliseur pneumatique :

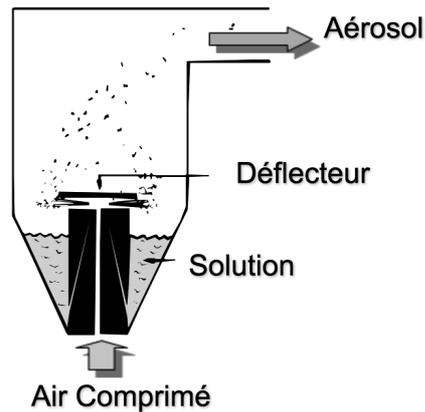


Figure 12 : Nébuliseur avec générateur pneumatique : principe de fonctionnement, d'après PARI: Nébuliseurs Efficaces et Rapides Spécialistes de l'inhalation Efficace NEBULISEURS PARI., <http://slideplayer.fr/slide/1145504/> (consulté en 07.2015)

○ **Ultrasonique :**

Ce type de nébuliseur nécessite quant à lui un courant électrique pour la formation de fines gouttelettes. Sous l'effet des ultrasons par effet de cavitation de la solution à nébuliser, produite par les mouvements alternatifs d'un quartz piézoélectrique (Bascoulergue and Quarenta, 2009). Il fonctionne sans génération de bruit, ce qui est un véritable confort pour le patient lors de son utilisation.

L'inconvénient principal de ce type de générateur est la nécessité d'avoir une solution médicamenteuse sous forme aqueuse. Ainsi, tous les produits en suspension, visqueux ou enzymatiques, ne peuvent être utilisés avec ce type de générateur.

Ci-après le principe de fonctionnement de ce type de nébuliseur :

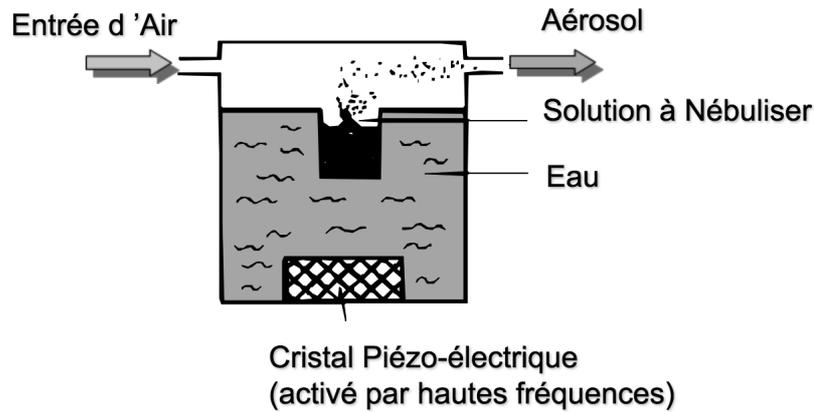


Figure 13 : Nébuliseur avec générateur ultrasonique : principe de fonctionnement, d'après PARI: Nébuliseurs Efficaces et Rapides Spécialistes de l'inhalation Efficace NEBULISEURS PARI., <http://slideplayer.fr/slide/1145504/> (consulté en 07.2015)

○ à Tamis :

Le principe de ce générateur réside sur le passage de la solution au travers d'une membrane vibrante perforée de multiples petits opercules. L'entretien d'un tel dispositif reste très délicat, notamment quant à la désinfection de la membrane. Aujourd'hui, un dispositif est utilisé pour la mucoviscidose, ainsi que dans l'asthme.

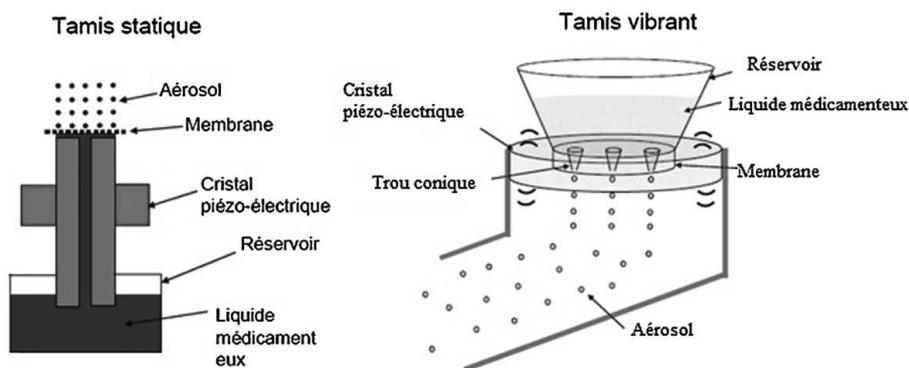


Figure 14 : Nébuliseur avec générateur à Tamis : principe de fonctionnement, d'après https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/la_nebulisation_en_pediatric_jc_dubus_opt.pdf (consulté en 10.2015)

Voici un tableau récapitulatif général des avantages et des inconvénients de la forme nébulisée :

Classe de dispositif	Avantages	Inconvénients
Brumisats	<ul style="list-style-type: none"> S'affranchit du débit inspiratoire Plus efficace Bonne reproductibilité dose émise Pas de gaz propulseur Moins de dépôt oropharyngés Meilleur dépôt pulmonaire Diminue les effets secondaires Compteur de dose Ressenti de la prise 	<ul style="list-style-type: none"> Difficulté d'utilisation +++ Dépôt de particules dans la chambre Coordination Entretiens et apprentissages Encombres et coûts supplémentaires

Tableau 2 : Brumisats - Avantages et Inconvénients

Le caractère encombrant de ces dispositifs empêche une bonne observance chez les patients, et explique la difficulté de prescription pour ce type de dispositif.

b) Aérosol doseur pressurisé (médicament en solution ou suspension – « pMDI »)

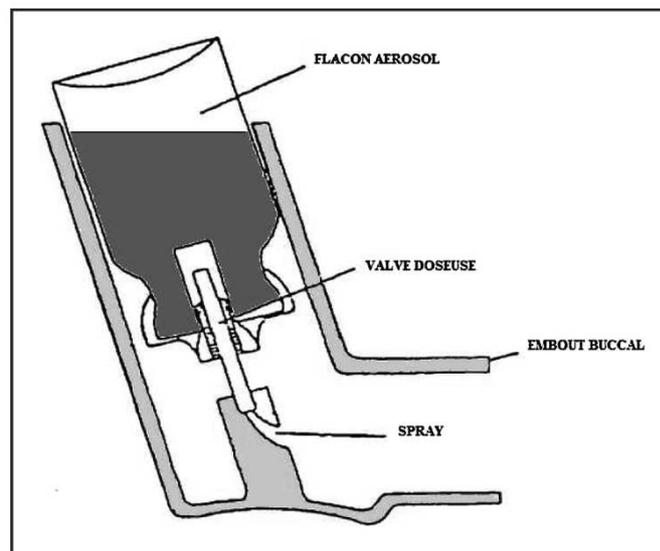


Figure 15 : Schéma d'un aérosol doseur pressurisé

Le fonctionnement de ce type d'inhalateur fonctionne de la manière suivante : le médicament est conditionné dans un flacon aérosol sous pression, en suspension.

Lorsque le patient appuie sur celui-ci, cette suspension va être propulsée par un gaz (généralement de l'hydrofluoroalkane-134a ou HFA). Ce dispositif pharmaceutique est très utilisé, et permet la formation de particule ayant un diamètre aérodynamique compris entre 3 et 5 μm .

La méthodologie pour l'utilisation des inhalateurs pressurisés est la suivante :

- Enlever le capuchon
- Agiter
- Vider au maximum les poumons
- Inspiration profonde (entrée d'air dans les poumons) en même temps qu'on appuie sur le flacon
- Retenir sa respiration 10 secondes
- Nettoyer l'embout
- Si une deuxième bouffée est nécessaire, attendre 1 à 2 minutes entre chaque prise.

S'il s'agit de la prise d'un corticoïde et d'un bronchodilatateur :

- Prendre le bronchodilatateur en premier pour permettre l'ouverture des bronches
- Attendre 10 minutes et prendre le corticoïde
- Se rincer la bouche et recracher l'eau

Le principal problème avec ce type de dispositif est la nécessité d'une coordination parfaite « main-bouche » correspondante au fait d'appuyer sur le flacon aérosol, et en même temps d'inspirer par la bouche, suivie d'une apnée post inspiration. Ces contraintes rendent difficile son utilisation chez les personnes très jeunes ou âgées. Aussi, le fait de n'avoir aucun contrôle de la bonne délivrance de la dose, peut entraîner une surconsommation du patient. La pulvérisation engendre également un dépôt important dans la sphère ORL.

Ainsi, pour les jeunes enfants (en dessous de 6ans) ou les patients ayant des difficultés à la synchronisation main-bouche, il est possible d'utiliser une « chambre d'inhalation » servant d'intermédiaire entre le dispositif pharmaceutique et la bouche.

Par cette chambre, le gaz vecteur subira d'autant plus une évaporation, permettant ainsi la sélection des fines particules de médicament. Aussi, cette utilisation diminuera l'impaction dans la gorge, et donc de manière générale, améliorera l'efficacité du médicament (Ferré and Dres, 2012).



Figure 16 : Inhalateur pressurisé avec chambre d'inhalation, d'après http://un-ori2.crihan.fr/unsfp/Concours/2012_Nancy_Antonot_Dupuis_Asthme/co/Dispositifs%20inhalation.html (consulté en 10.2015)

La technique d'utilisation d'un inhalateur pressurisé avec chambre d'inhalation expliquée au patient est la suivante : tout d'abord, il est nécessaire de vider ses poumons. Puis mettre ses lèvres sur l'embout, inspirer lentement, et appuyer sur le spray tout en continuant à inspirer.

Concernant les Babyhaler®, qui sont des chambres d'inhalation pour enfant, la méthodologie est la suivante :

- prendre le bébé sur ses genoux
- agiter le spray et le placer dans la chambre d'inhalation
- placer le masque sur la bouche et le nez du bébé
- pulvériser dans la chambre d'inhalation
- attendre 10 à 15 inspirations
- nettoyer la chambre d'inhalation
- le babyhaler® est pris en charge jusqu'à 6 ans
- les valves doivent être changées si le traitement est de longue durée

Pour finir, les systèmes auto-déclenchés existent pour les enfants (au dessus de 6ans). La particularité, comme son nom l'indique, est le déclenchement de la délivrance du médicament lors d'une inspiration lente. Cependant, ce type de système n'est restreint qu'à quelques formulations (Sapet *et al.*, 2013).

Classe de dispositif	Types	Avantages	Inconvénients
Aérosols doseurs pressurisés	Pressurisés	Prêt à l'emploi/maniable S'affranchit du débit inspiratoire Bonne reproductibilité dose émise Ressenti de la prise Adaptation chambre inhalation Bon marché	Coordination main-bouche requise Nécessité gaz propulseur Dépôt oropharyngé important Absence de compteur de dose
	Auto-déclenchés	Presque prêt à l'emploi / maniable Pas de coordination requise Bonne reproductibilité dose émise Meilleur dépôt pulmonaire Ressenti de la prise Bon marché	Nécessité débit inspiratoire (30 L./min) Nécessité gaz propulseur Dépôt oropharyngé Pas de branchement sur chambre Pas de compteur de dose
	Avec chambre intégrée	Presque prêt à l'emploi / maniable Pas de coordination requise S'affranchit du débit inspiratoire Faible dépôt oropharyngé Chambre d'inhalation intégrée	Variabilité dose inhalée Déperdition dans la chambre Nécessité gaz propulseur Pas de compteur de dose Pas de ressenti de la prise Relativement cher

Tableau 3 : Aérosols doseurs pressurisés - Avantages et Inconvénients

c) Les inhalateurs de poudres

Pour ces dispositifs, les poudres sont conditionnées en dose unique, ou en vrac. Le principe d'administration du médicament ne dépend que de l'inspiration du patient. Ainsi, aucune coordination main-bouche n'est nécessaire pour la bonne prise thérapeutique, et devient donc beaucoup plus simple d'utilisation pour les personnes éprouvant des difficultés. Leurs noms plus communément appelés sont Dry Powder Inhaler (« DPI ») ou Inhalateur de poudre sèche (« IPS »).

Cependant, la capacité du patient à obtenir un débit suffisant d'inspiration demeure l'élément clé de l'utilisation de ce type de dispositif.

Classe de dispositif	Avantages	Inconvénients
Inhalateurs de poudre	<ul style="list-style-type: none"> Pas de coordination Aucun gaz propulseur Dépôt oropharyngé plus faible Compteur de dose Ressenti de la prise Peu encombrant Absence de goût Bonne déposition dans les voies pulmonaires 	<ul style="list-style-type: none"> Difficultés chargement / 1^{ère} prise Nécessité débit inspiratoire Résistance intrinsèque Variabilité dose inhalée Pas de branchement sur chambre Relativement cher Irritation et toux Contrôle de l'humidité

Tableau 4 : Inhalateurs de poudre - Avantages et Inconvénients

De manière générale, il faut noter deux grandes classes d'inhalateurs de poudre sèche, qui sont :

- Les Passifs : l'administration ne dépendant que de l'inspiration du patient.
- Les Actifs : l'administration du médicament est effectuée avec l'aide d'un dispositif pressurisé.

(1) Les Passifs :

Les inhalateurs de poudre sèche dits « passifs » ne font intervenir que le débit inspiratoire du patient. L'efficacité de la prise ne dépendra que de ce paramètre, ce qui en fait également son principal inconvénient. Ces dispositifs se classent en 3 types, en fonction du stockage de la formulation :

- à dose unitaire
- à multiples doses unitaires
- à réservoir

Le caractère patient dépendant s'explique par le fait que l'inspiration doit être réalisée avec un débit suffisamment important entraînant la mise en suspension du lit de poudre initialement fixe, permettant son inhalation. L'inspiration effectuée par le patient apporte de l'énergie et crée de la turbulence dans la chambre d'inhalation, permettant d'une part la remise en suspension, et d'autre part, une désagrégation des particules de la formulation à l'intérieur du « device » pharmaceutique (qui reste à être démontrée dans notre étude expérimentale) (Busse and Newman, 2002).

On comprendra facilement que plus le débit d'inspiration est important, plus on apporte de l'énergie permettant la désagrégation des particules de la poudre et donc plus on aura de chance d'inhaler une quantité importante de principe actif pouvant aller dans la partie profonde du poumon. Cette capacité à pouvoir inspirer à un débit suffisamment important n'est pas accessible à tous. En effet, les enfants, les personnes souffrant de BPCO ou d'asthme sévère, ainsi que les personnes âgées, peuvent avoir des difficultés à l'établissement de l'inspiration souhaitée pour l'utilisation de ce type de système (Blanchard and Brain, 1993).

Nous reprendrons les dispositifs de poudre sèche (excepté la forme pressurisée) présent sur la figure 9 que nous décrirons ci-dessous :

- à dose unitaire :

Le conditionnement de la formulation se fait sous forme de gélule, permettant l'individualisation des doses pharmaceutiques. Cette gélule est placée manuellement à l'intérieur du device, qui, lors de l'action du patient, percera celle-ci. Ensuite, l'inspiration effectuée par le patient va pouvoir faire passer de l'air à travers ces trous, qui remettra en suspension la formulation, puis pourra par la suite être inhalée par le patient.



Figure 17 : Inhalateur type Aerolizer®, d'après http://un-ori2.crihan.fr/unspf/Concours/2012_Nancy_Antonot_Dupuis_Asthme/co/Dispositifs%20inhalation.html (consulté en 07.2015)

La méthodologie pour son utilisation est la suivante :

- ouvrir la partie mobile
- mettre la gélule dans le compartiment approprié
- refermer l'appareil
- appuyer sur les 2 parties latérales : des petites pointes percent la gélule
- inspirer à fond
- retenir sa respiration 10 secondes

- à multiples doses unitaires :

Contrairement aux inhalateurs de poudre à dose unitaire, il existe des dispositifs renfermant par un mécanisme élaboré, des doses unitaires pré conditionnées (blister). Le patient n'aura qu'à actionner un bouton ou tirer sur une languette permettant le déploiement de la dose dans la chambre d'inhalation, qui sera prête à l'emploi. C'est le cas notamment du Diskus® (Seretide®) ainsi que le Novolizer® (Ventilastin® et Novopulmon®).

La méthodologie pour l'utilisation d'un système type Novolizer® est la suivante :

- enlever le capuchon
- vider ses poumons et placer l'embout sur sa bouche
- presser le bouton poussoir tout en inspirant profondément
- retenir sa respiration 10 secondes

Plusieurs contrôles existent sur ce type d'appareil permettant d'assurer sa bonne prise tel que décrit sur la figure 10, ce qui est un grand avantage de ce type de dispositif pour le suivi du patient.

Comme évoqué précédemment, le Diskus® est également un dispositif unitaire multi doses extrêmement utilisé. Les doses sont enfermées dans des blisters unitaires, enroulés. Par l'action sur un levier, le blister s'ouvrira et permettra le déploiement d'une dose dans la chambre d'inhalation. Son mécanisme est représenté sur la figure 18.

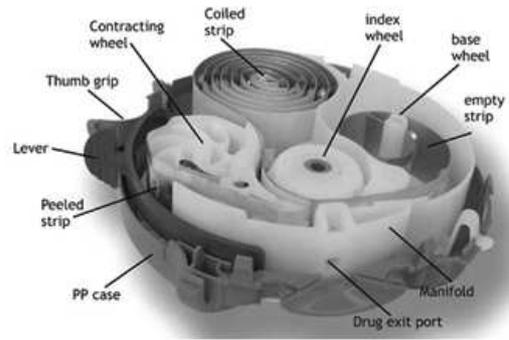


Figure 18 : Mécanisme inhalateur type Diskus® (Seretide®) d'après http://applieddds.wikia.com/wiki/The_Accuhaler (consulté en 07.2015)

La méthodologie pour son utilisation est la suivante :

- passer le dispositif en position inhalation en couissant
- enclencher le levier permettant de libérer la poudre
- vider les poumons et inspirer profondément
- retenir sa respiration 10 secondes

- à réservoirs :

Contrairement aux autres DPI précédemment évoqués, ceux à réservoir diffèrent complètement par la détermination de la dose à inhaler pour le patient. En effet, aucune dose unitaire n'est conditionnée. Dans un réservoir, repose toute la poudre correspondant à un nombre déterminé de dose. Puis, par un volume défini prévu dans le dispositif, et lors de l'activation par le patient par un système de rotation, le système ne prendra qu'un volume défini correspondant à une dose. La dose sera prête à l'emploi et n'attendra que l'inspiration du patient.

C'est le cas du Turbuhaler® (Symbicort®).



Figure 19 : Inhalateur type Turbuhaler® (Symbicort®)

Le mécanisme de fonctionnement est présenté ci-dessous :

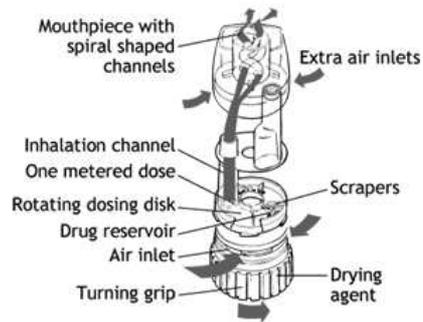


Figure 20 : Mécanisme d'un inhalateur de type Turbuhaler® (Symbicort®)

La méthodologie pour son utilisation est la suivante :

- Enlever le capuchon
- Tourner la molette vers la droite puis vers la gauche jusqu'au « clic »
- Inspirer à fond
- Retenir sa respiration

Certaines études ont critiqué l'utilisation de ce type de dispositif, de par sa sensibilité à l'humidité, qui par ajout d'eau, augmenterait la formation des agrégats et ainsi diminuerait la dose délivrée au patient. En effet, nous verrons par la suite que le Symbicort® propose une stratégie de formulation particulière.

(2) Les Actifs :

De par la difficulté présente pour la bonne administration des dispositifs passifs, certaines inventions existent par le fait de mettre en place des systèmes permettant d'aider à l'administration et la bonne désagrégation des particules de poudre de la formulation. Nous développerons un exemple ci-dessous afin d'illustrer ce type de dispositif :

- Inhalateur microdose de poudre sèche :

Par un système électronique, a été conçu un procédé facilitant l'inhalation de la poudre sèche, en maximisant la désagrégation des particules. Le conditionnement de la formulation est sous la forme d'un blister en aluminium, qui sera percé de deux de ces côtés. Puis, lors de l'inhalation, un détecteur sensible à l'inspiration va permettre la mise en route d'un vibreur piézoélectrique.

Ce vibreur converti l'énergie électrique en mouvement mécanique, permettant de désagréger la formulation et ainsi créer une haute quantité de fine particule (Brown *et al.*, 2008).

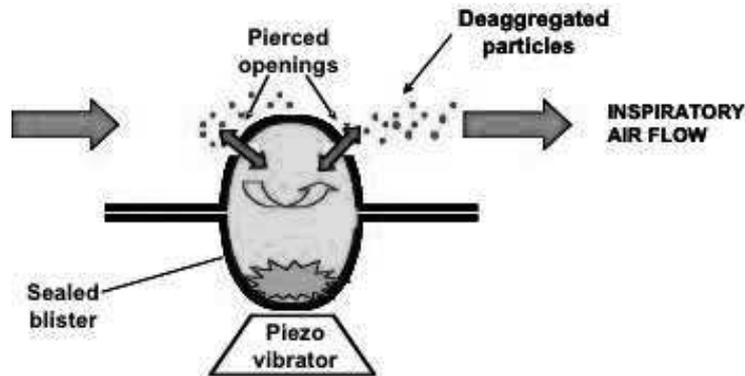


Figure 21 : Principe de fonctionnement développé par l'entreprise américaine Microdose®, d'après <http://drug-dev.com/Main/Back-Issues/A-PiezoElectronic-Inhaler-for-Local-Systemic-Appli-113.aspx> (consulté en 07.2015)

En améliorant la désagrégation des particules de poudre, il permet une libération très importante de principe actif au niveau des poumons (supérieur à 80%). De plus, avec ce type de système, le débit inspiratoire du patient n'intervient pas dans l'efficacité de celle-ci (permet une très bonne reproductibilité), et également ne dépend d'aucun facteur environnemental tel que l'humidité, ou encore les charges statiques présentes. Les deux graphiques suivants montrent les résultats obtenus.

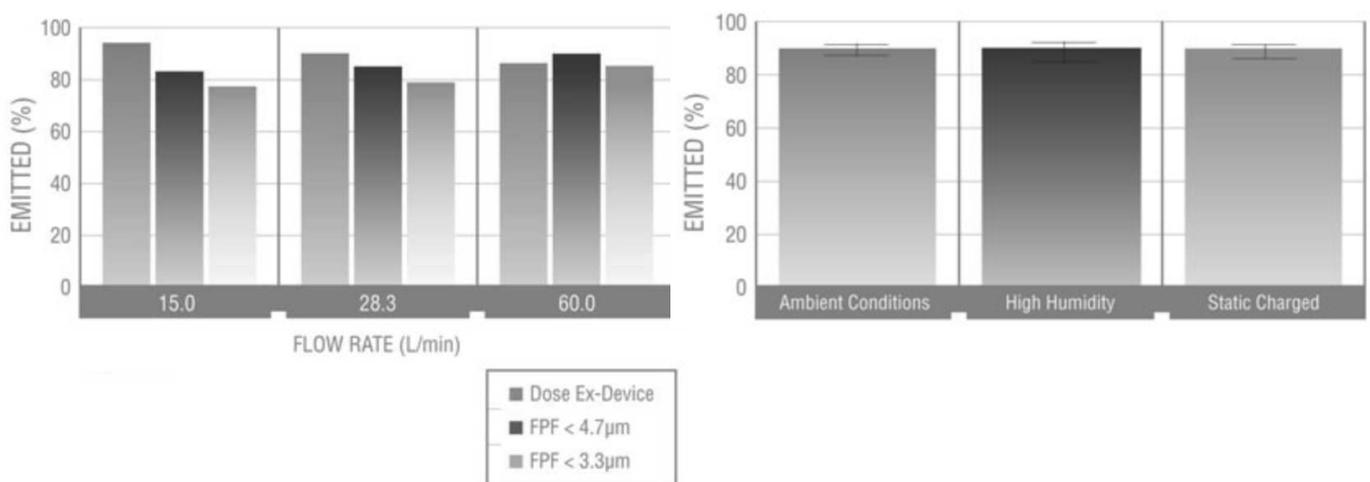


Figure 22 : MicroDose DPI vs Flow Rate & Environmental Conditions, d'après <http://drug-dev.com/Main/Back-Issues/A-PiezoElectronic-Inhaler-for-Local-Systemic-Appli-113.aspx> (consulté en 07.2015)

Représenté sur la figure sur la page ci-après, un prototype de ce type de dispositif a été testé. Les différentes indications lumineuses permettent d'avoir diverses informations telles que : quand inhaler ; indicateur d'une bonne inhalation ; indicateur de batterie, etc.

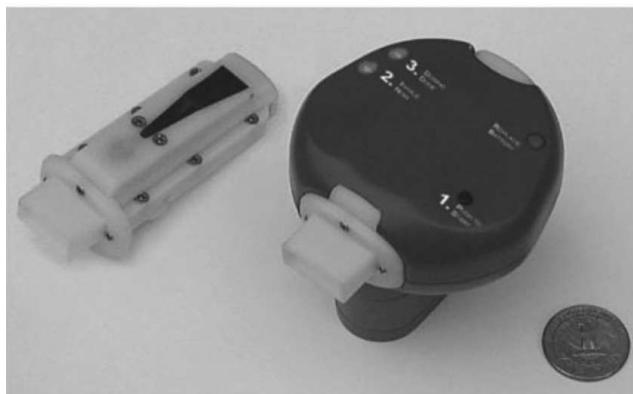


Figure 23 : MicroDose DPI with Separate Flow Channel (gauche de l'image)

Voici un tableau récapitulatif des principaux dispositifs inhalateurs de poudres sèches actuellement commercialisées en France :

Dispositifs	Spécialités	Uni/ multidose	Principe de fonctionnement	Contenance	Chargement	Compteur de doses	Résistance [*] cmH ₂ O ^{1/2} /L/min
Aerolizer®	Foradil® Miflasone® Miflonil®	unidose	gélules unitaires	1 dose	manuel après ouverture	–	0,066
Clickhaler®	Asmabec® Asmasal®	multidose	réservoir et cône calibreur	100 ou 200 doses	par bouton poussoir	oui	0,133
Diskhaler®	Ventodisk®	multidose	disque de doses unitaires	8 doses	ouverture et fermeture du couvercle	–	0,087
Diskus®	Flixotide® Seretide® Serevent®	multidose	ruban de blisters unitaires	60 doses	par levier	oui	0,078
Easyhaler®	Bemedrex® Buvental®	multidose	réservoir et cylindre calibreur	200 doses	par bouton poussoir	oui	0,155
Novolizer®	Novopulmon®	multidose	cartouche rechargeable	200 doses	cartouche	oui	intermédiaire entre Aerolizer® et Turbuhaler®
Turbuhaler®	Bricanyl® Pulmicort® Svmbicort®	multidose	réservoir et disque calibreur	50 à 200 doses	bague rotative	oui	0,110

Figure 24 : Récapitulatif des différents dispositifs et spécialités sur le marché, d'après Assi & Chrystyn (2001)

C. Les Poudres sèches

L'appareil respiratoire qui nous constitue présente des conduits reliant l'environnement extérieur aux poumons profonds. Ces conduits ont un diamètre qui diminue au fur et à mesure que l'on s'approche des alvéoles pulmonaires. L'enjeu pharmaco-technique est d'élaborer des formulations pouvant générer des particules de principes actifs pouvant atteindre la cible souhaitée.

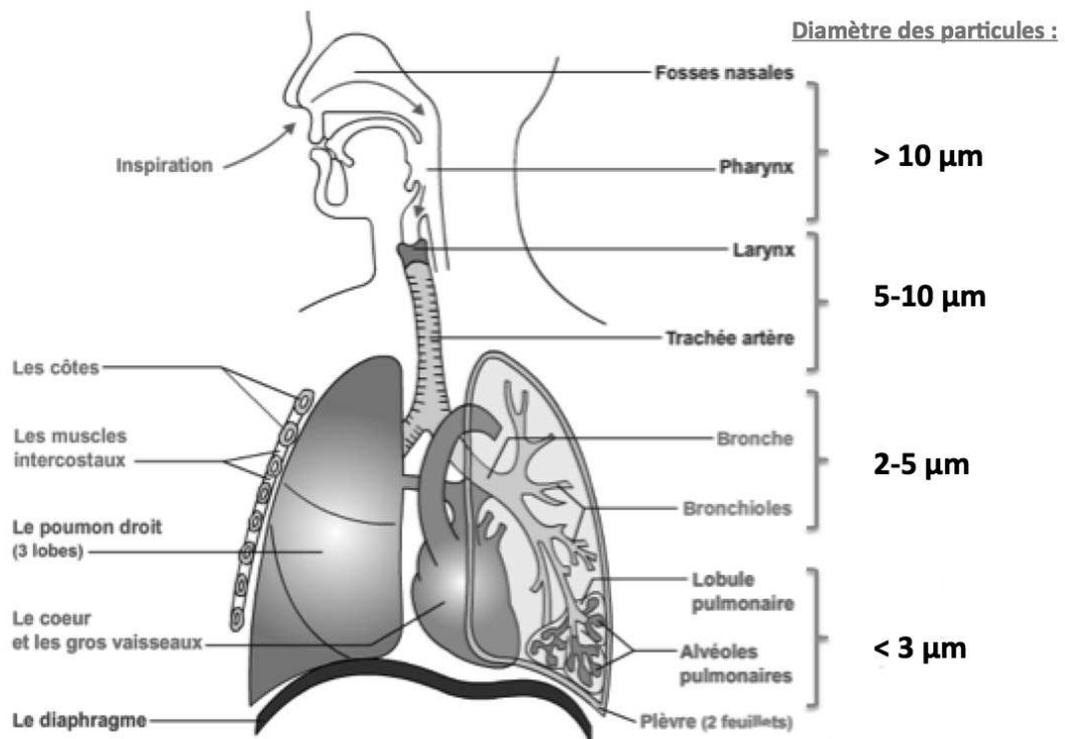


Figure 25 : Niveau du dépôt pulmonaire en fonction de la taille des particules inhalées, d'après <http://paramedicale-dz.blogspot.fr/2014/06/lappareil-respiratoire.html> (consulté en 10.2015)

Avec l'illustration de la figure ci-dessus, les Instituts de Santé indiquent que pour des tailles supérieures à 5 μm de diamètre aérodynamique, les particules sont piégées dans la sphère ORL, par le mécanisme d'impaction. Pour des particules allant de 2 à 5 μm , celles-ci seront piégées dans les bronches par les mécanismes d'impaction et de sédimentation. Ce ne sera que pour les fines particules, inférieures à 3 μm , qui pourront atteindre les alvéoles pulmonaires. Cependant, des particules trop petites, inférieures à 1 μm , ne seront pas optimales de par leur faible vitesse d'entraînement et ne sont donc pas recommandées. Ainsi, l'optimal sera d'atteindre une zone de particules comprise entre 1,5 et 5 μm .

Par ailleurs, un modèle mathématique, validé par la Commission Internationale de Protections Radiologiques, issues de (Rudolf *et al.*, 1994), permet de prédire en fonction du diamètre aérodynamique des particules, le lieu de déposition dans l'appareil respiratoire.

On constate que pour des particules inférieures à 2,5 μm de diamètre, celles-ci iront dans les poumons profonds, au niveau des alvéoles pulmonaires, alors que pour une taille de l'ordre de 5 μm , resteront au niveau des bronches. Les grosses particules, supérieures à 5 μm , resteront piégées dans la sphère ORL.

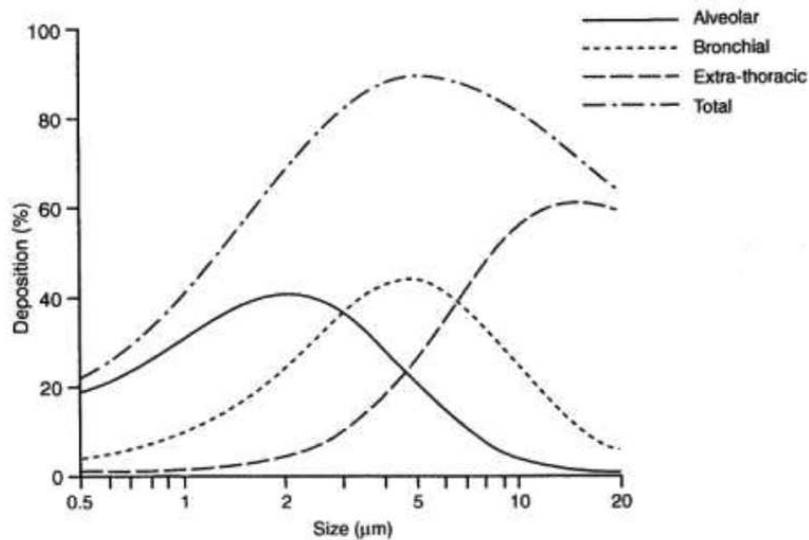


Figure 26 : Lieu de dépôt des particules dans les poumons en fonction de leur diamètre, d'après Rudolf *et al.* (1994)

L'étude rhéologique des poudres sèches constituera une première partie. S'en suivra l'étude du mécanisme de dépôt dans les poumons. Dans une seconde partie, nous étudierons les différentes interactions et forces inter-particulaires agissant sur les particules solides, gouvernant les stratégies de formulation des DPI. Pour finir, nous analyserons les relations principes actif-excipient, jouant un rôle majeur, ainsi que les différents intervenants ajoutés, pour obtenir la formulation adéquate pour remplir tous les critères permettant l'utilisation au sein d'un inhalateur de poudre sèche (DPI).

1. Rhéologie des poudres

a) Les poudres sèches ou formes solides

Nous exposerons ici les généralités concernant les poudres sèches, dans l'ensemble des applications pharmaceutiques. L'élaboration d'un mélange contenant à la fois un principe actif et un excipient est du domaine de la pharmacie galénique. Différentes formes solides peuvent être obtenues à partir de simple poudres sèches (Infirmier, 2006).

Tout d'abord, il est important de noter qu'une forme solide, en comparaison aux autres formes existantes, a pour propriété une conservation exceptionnelle, ce qui en fait son principal avantage.

A partir de poudre solide, nous obtenons différentes formes pharmaceutiques qui sont :

- Les poudres orales
- Formes obtenues par transformation des poudres
 - o Comprimés
 - o Granulés

L'enjeu intéressant est le procédé mis en jeu pour l'obtention de ces formes. Dans le cas de notre étude, les procédés de formulations peuvent faire varier les forces interparticulaires, et donc auront un rôle primordial dans l'intensité de la désagrégation des particules du principe actif lors de l'inspiration du patient. Brièvement, les techniques de formulations des DPI seront rapidement évoquées ci-dessous. La condition primordiale de la formulation est la capacité à obtenir des particules de principe actif de taille suffisamment faible pour permettre sa pénétration dans la région bronchique et alvéolaire selon la cible souhaitée. Ainsi, la condition minimale est de créer des particules inférieures à 5 μm . Pour obtenir ce type de particules, le procédé le plus répandu est le broyage. Pour une faible population de médicaments, on utilise également le séchage par atomisation (à partir d'une solution liquide).

Les broyeurs vont casser le principe actif par micronisation, pour obtenir la taille désirée. Il en existe 3 formes telles que le broyeur à billes, le « pin mill » ainsi que le broyeur à jet d'air.

Il existe plusieurs inconvénients à l'usage du broyage. D'une part, le manque de contrôle des particules obtenues, que ce soit sur son bilan de population de taille, que sur ses formes ou encore sur les structures cristallines obtenues. En outre, comme évoqué précédemment, les frottements particuliers générés par ce procédé vont accentués certaines forces, notamment les électrostatiques, et pourront jouer sur la cohésion des particules, difficilement désagrégables par la suite. Des études ont démontré l'effet du broyage sur la structure du Salbutamol (Sumbly *et al.*, 1998). Ce type de procédé va engendrer d'autres effets négatifs. En effet, les poudres auront des propriétés d'écoulement moins favorables ; de plus, la fabrication de site à haute énergie engendre des cohésions plus fortes entre les particules, ainsi que la fabrication de zones amorphes. La somme de ces points négatifs rendra la poudre moins facilement aérolisable.

Cela peut être compensé par l'ajout d'excipients et d'un ensemble d'intervenants, qui seront détaillés par la suite. Cependant, il faut noter que le broyage reste le procédé principal pour la fabrication de poudres sèches dans l'industrie pharmaceutique, du fait de sa simplicité.

b) Mécanismes de dépôt dans les poumons

Lors de l'inhalation du médicament sous forme de poudre sèche, il doit passer de la bouche jusqu'aux poumons profonds, et ce chemin n'est de loin pas une ligne droite. Plus on s'enfonce vers les poumons profonds, et plus le diamètre des « conduits » se rétrécit. Il existe différents mécanismes de dépôt des particules solides selon le lieu :

- Impaction inertielle
- Gravité
- Diffusion brownienne

Le classement dans cet ordre n'est pas fait par hasard. L'impaction inertielle, comme son nom l'indique, est fonction de la vitesse. Celle-ci est maximale dans la zone supérieure des poumons. Ainsi, les particules peuvent s'impacter en raison de leurs vitesses et ainsi causer leurs dépôts sur les parois.

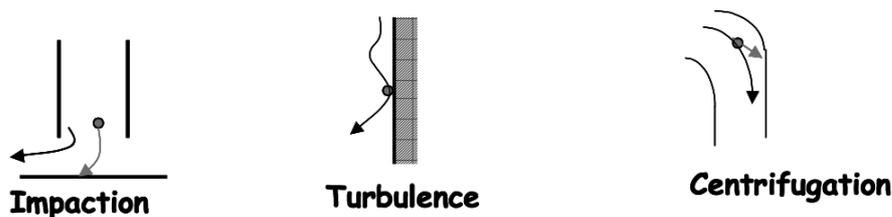


Figure 27 : impact inertiel

La gravité exerce son effet pour les particules se dirigeant vers les parties profondes des poumons.

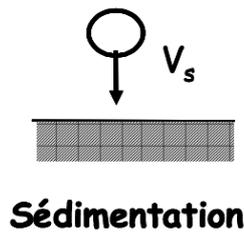


Figure 28 : Gravité ou sédimentation

Le mécanisme de diffusion brownien, aléatoire, est réservé principalement pour les particules extrêmement fines, ayant un diamètre aérodynamique inférieur à $0,5 \mu\text{m}$ (Sarracanie, 2011).



Figure 29 : diffusion brownienne

D'après des ouvrages, (Lee *et al.*, 1979), les effets vont influencer en fonction du diamètre aérodynamique des particules. Il est important de définir la notion de diamètre aérodynamique dans un premier temps.

Il a été nécessaire de définir cette notion en raison de la forme des particules qui peut beaucoup varier. Certaines seront sphériques dans le cas idéal, mais d'autres peuvent avoir des formes en bâton, ou tout a fait aléatoire. Ainsi, la notion de taille d'une particule par rapport à une autre devient un problème. Le diamètre aérodynamique prend en compte le facteur de forme, offrant ainsi une possible comparaison entre des particules de formes différentes. Prenant une masse volumique de $1\text{g}/\text{cm}^3$, le diamètre aérodynamique considéré correspond au diamètre de la particule, possédant la même vitesse terminale de chute dans les mêmes conditions de pression, température, et humidité relative (Varignier, 2007). Il inclut donc à la fois sa taille, sa densité et sa forme, et décrit le comportement aérodynamique d'un aérosol. A titre d'exemple, un diamètre aérodynamique de $20 \mu\text{m}$ signifie que la particule se déplace dans un gaz de la même façon qu'une sphère de masse volumique de $1\text{g}/\text{cm}^3$ et de diamètre de $20 \mu\text{m}$.

$$d_a = d_e \cdot \left(\frac{\rho_p}{1000 \cdot \chi} \right)^{\frac{1}{2}}$$

d'après (Laborde, 2005),

avec ρ_p la masse volumique de la particule considérée (kg.m^{-3}), χ le facteur de forme dynamique et d_e le diamètre en volume équivalent (Ouf, 2006).

Il est à noter que le diamètre équivalent en volume d_e correspond au diamètre d'une sphère ayant la même masse et la même masse volumique que la particule considérée définit par :

$$d_e = \left(\frac{6m}{\Pi\rho_p} \right)^{\frac{1}{3}}$$

avec m la masse de la particule.

La force gravitationnelle et l'impaction inertielle sont les deux mécanismes de dépôt importants pour des particules ayant un diamètre aérodynamique compris entre 1 et 5 μm .

2. Formulation des poudres sèches pour DPI

Il existe différentes étapes de pertes lors d'une inhalation d'un médicament. Il faut prendre conscience qu'en comparaison aux quantités initiales utilisées, on obtiendra finalement une quantité variant de 10 à 35% de principe actif sur la zone cible visée par le médicament, comme l'illustre la figure 30.

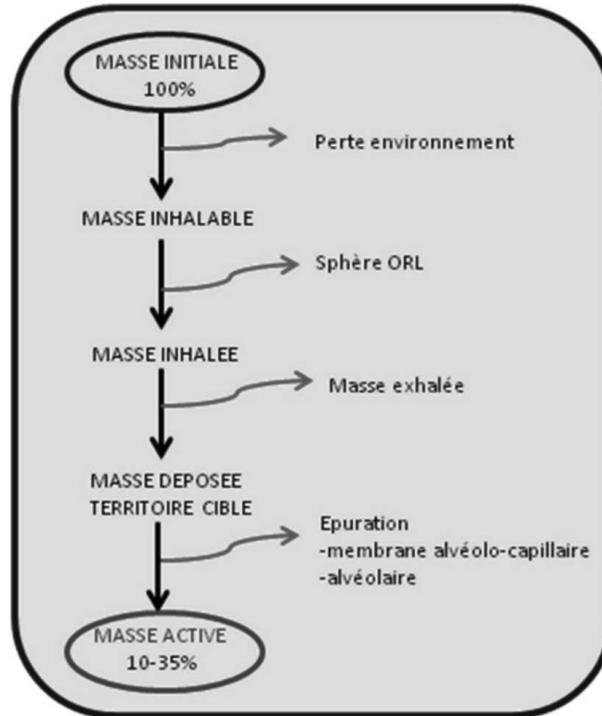


Figure 30 : Administration d'un aérosol : de la masse initiale à la masse active, d'après Ferré and Dres, 2012

Pour information, l'exhalation (c'est à dire à l'expiration) s'effectue sur des particules ayant un diamètre aérodynamique de l'ordre de 0,5 μm .

a) Objectifs

L'objectif principal pour ce type de formulation est assez simple. Nous avons au départ un principe actif ayant une taille définie. Nous souhaitons que sa taille soit diminuée de telle manière qu'il puisse pénétrer dans la région bronchique (effet local) ou jusqu'aux alvéoles pulmonaires (effet systémique). Ainsi, sa taille doit être au moins inférieure à 5 μm . Ceci peut s'obtenir par le procédé de broyage expliqué précédemment. Le problème majeur est l'obtention d'une poudre compacte, ayant des forces inter-particulaires importantes, et entraînant une remise en suspension très faible. La conséquence de cela est une incapacité du patient à la remise en suspension de la poudre. C'est pourquoi l'on ajoute un excipient, qui aura, par sa définition, un rôle de transporteur (Jaffari *et al.*, 2013).

Dans le paragraphe suivant, nous commencerons par évoquer les différentes interactions existantes au sein d'une formulation de poudres sèches, puis nous expliquerons la relation PA-excipient ainsi que les différents intervenants sur cette formulation.

b) Différentes interactions

Lors de l'inhalation de poudres sèches, les particules solides subissent différentes interactions d'origines diverses. Elles résultent de plusieurs forces liées entre elles telles que les forces électrostatiques, capillaires, ou encore de Van der Waals. Leurs importances varieront en fonction des propriétés à la fois physique et chimique des poudres utilisées dans la formulation, en fonction également du procédé de fabrication ainsi que les conditions d'utilisation (température, humidité,...) (Podczek, 1998).

En plus de ces forces, il faut noter l'importance d'autres facteurs, jouant sur l'adhésion et donc l'aérosolisation dans notre formulation. En effet, l'importance de différents paramètres tels que la taille des particules, leurs énergies de surface, l'humidité relative ou encore l'état cristallin jouent un rôle important dans ces interactions.

D'après deux illustrations trouvées dans la littérature, il est possible d'avoir une évolution des forces en fonction soit de la distance inter-particulaire, soit du diamètre des particules.

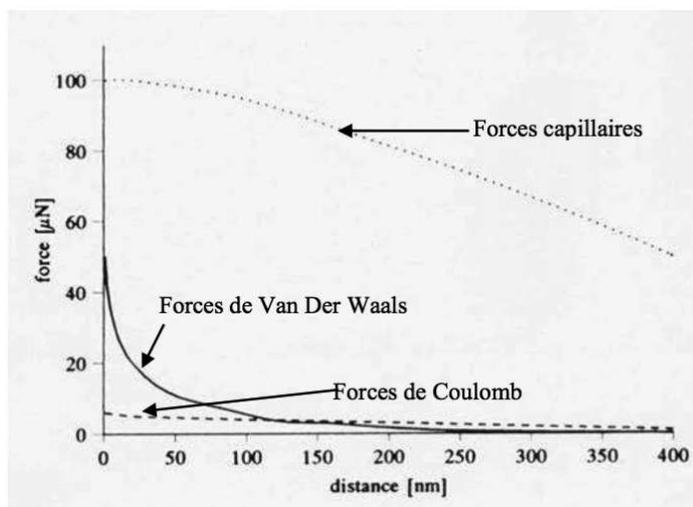


Figure 31 : Importance des différentes forces en fonction de la distance inter-particulaire, d'après Podczek, 1998

On observe une importance des forces capillaires par rapport aux deux autres. Ainsi, par l'effet de ces différentes forces, on peut en découdre deux grands types d'interactions qui sont :

- L'adhésion
- La cohésion

L'adhésion résulte de forces exerçant leurs activités sur des particules de poudres sèches ayant des propriétés chimiques différentes, contrairement à la cohésion, qui découlent de forces s'appliquant cette fois sur des particules de poudres sèches ayant des propriétés chimiques similaires.

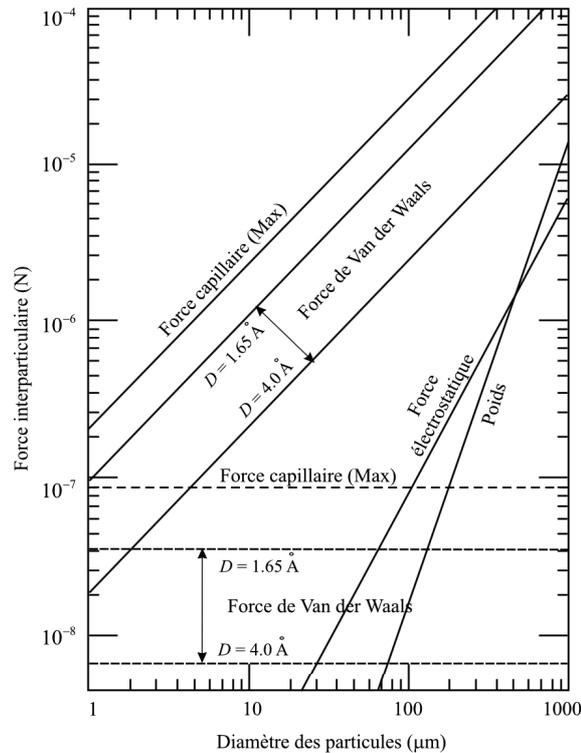


Figure 32 : Evolution des différentes forces en fonction du diamètre particulaire, d'après Soulié, 2005

A cela s'ajoute l'influence de paramètre environnemental, tel que l'humidité relative, ou le procédé utilisé pour la fabrication de la formulation. En effet, si l'humidité relative est importante, cela entraînera une influence des forces capillaires bien supérieure par rapport aux forces de Van der Waals, qui s'affirmeront bien plus dans des conditions sèches. Aussi, certains procédés de fabrication provoqueront l'addition ou la soustraction de charge sur les particules, ce qui entraînera des forces électrostatiques plus ou moins importantes.

L'effet de ces forces d'après la figure 32 ci-dessus montre que plus la particule est petite, et plus les forces de Van der Waals ainsi que les forces capillaires auront leurs importances devant les forces électrostatiques et les forces gravitationnelles. On peut noter que la force gravitationnelle exerce une action pour des particules nettement plus grosse que celles que nous rencontrons dans nos types de formulation. Ainsi on pourra négliger son effet par la suite (Jacquelin, 2007).

Maintenant, nous allons décrire chacune de ces forces pour bien comprendre leurs effets ainsi que leurs importances sur les formulations des poudres sèches à inhaler.

(1) Forces de Van der Waals

Les forces de Van der Waals sont constituées par la somme des forces suivantes, ayant une importance variant selon les particules étudiées. Elles représentent un ensemble d'interactions entre deux dipôles électriques (permanents ou induits) portés par deux molécules. Ces forces sont :

- Les forces de Keesom (force d'orientation, entre deux molécules polaires) :

Ces forces correspondent aux interactions entre molécules polaires que l'on appelle également interaction **dipôle-dipôle**. Pour exemple, deux molécules ayant des moments dipolaires non nuls, nommé p_1 et p_2 , pourront s'orienter l'une par rapport à l'autre de façon optimale, de manière à maximiser leur attraction. Il faut noter que les dipôles se réorientent toujours dans le but d'avoir une énergie la plus faible possible. Aussi, l'énergie d'interaction résultante de ces forces n'a un effet qu'à courte distance. L'énergie d'interaction moyenne E de Keesom a pour formule :

$$E(J) = \frac{2p_1^2 p_2^2}{3kTr^6}$$

p_1 et p_2 : les moments de dipôles

k : une constante

T : la température

r : le rayon de la particule

- Les forces de Debye (force d'induction, entre une molécule polaire et une apolaire)

Ces forces correspondent aux interactions entre molécules ayant pour l'une un moment dipolaire, et pour l'autre, l'absence de moment dipolaire, que l'on appelle également interaction **dipôle-dipôle induit**.

Le champ électrique qui se forme résultant de la molécule polaire, va induire une déformation du nuage électronique de celle apolaire.

L'énergie moyenne de Debye a pour formule :

$$E(J) = \frac{\alpha p^2}{r^6}$$

p : moment dipôle

r : rayon de la particule

α : facteur de proportionnalité, représentant la polarisabilité de la molécule apolaire (facilité à déformer le nuage électronique d'un atome, en m³)

On peut noter le caractère indépendant de la température, ce qui en fait une interaction instantanée.

- Les forces de London-Van der Waals (force de dispersion, entre deux molécules apolaires)

Ces forces correspondent aux interactions entre molécules apolaires que l'on appelle également interaction **dipôle induit-dipôle induit**. Ce type de molécules possède en permanence autour d'elles dans leur nuage électronique des électrons non statiques. Ce mouvement induit la présence d'un dipôle électrique instantané pour cette molécule. Ainsi, des interactions dites électrostatiques instantanées apporteront une cohésion. Partant de deux molécules apolaires, un dipôle instantané se créera sur l'une des deux molécules, ce qui entraînera la formation d'un dipôle induit sur l'autre. L'énergie correspondant à ces forces de London a pour formule :

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

d : distance moyenne entre les deux molécules

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

ν : fréquence électronique d'absorption

α : polarisation électrique

ϵ_0 : permittivité diélectrique du vide (8,854.10⁻¹² C².m⁻¹.J⁻¹)

Faisant suite à cette formule exprimant l'énergie d'interaction, il a été réalisé une adaptation permettant à partir des rayons $R1$ et $R2$ des deux sphères impliquées dans l'interaction de l'exprimer sous la forme :

$$F_{interaction} = \frac{R1.R2}{R1 + R2} \times 2\pi \times W_p(d)$$

avec $W_p(d)$: potentiel d'interaction entre les deux particules,

ayant pour expression pour deux sphères en contact à :

$$W_p(d) = 2\gamma$$

γ étant l'énergie de surface.

L'équation globale de la force d'interaction devient donc :

$$F_{interaction} = \frac{R1.R2}{R1 + R2} \times 4\pi\gamma$$

Les forces de Van der Waals sont importantes pour des particules très proches (de l'ordre de [0.3-0.8 nm]) et pour des particules très petites (voir figure 32). Egalement, il est important de bien prendre en compte l'impact des énergies de surface dans le cas des interactions inter-particulaire (Pigault, 2009).

(2) Forces Capillaires

Ces forces sont, d'après la figure 31 ainsi que la figure 32 exposées précédemment, celles qui ont la plus forte importance. Ainsi, les conditions favorisant leurs formations devront être contrôlées pour éviter qu'elles ne deviennent trop importantes. Les forces capillaires reposent sur la présence d'un pont liquide reliant 2 particules, comme l'illustre la figure ci-dessous :

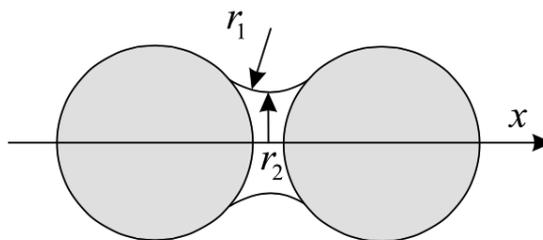


Figure 33 : Illustration des forces capillaires entre deux particules d'après Kudrolli and Berhanu, 2011

Ainsi, dans des conditions d'humidité, couplées à des dimensions très faibles de particules, les forces de capillarité peuvent avoir un effet important sur leur cohésion, et donc dans le cas d'une formulation pharmaceutique de poudres sèches à inhaler, entraîner des problèmes d'aérosolisations (Cabane, 2003).

La force capillaire, pour deux particules, correspond d'une part à la force résultant de la tension superficielle s'appliquant, et d'autre part à la différence de pression qui est établie entre le liquide reliant les deux particules et l'air. Ainsi, la force capillaire peut avoir pour expression :

$$F_{capillaire} = 2\pi r_2 \sigma + \pi r_2^2 \Delta p$$

avec Δp la différence de pression entre l'air et le liquide reliant les deux particules, et r_2 le rayon de courbure interne.

(3) Forces Electrostatiques

De manière générale, les forces électrostatiques sont des forces s'appliquant sur deux particules chargées. Deux particules ayant des charges identiques de même signe se repousseront, alors qu'à l'inverse, si elles ont des charges opposées, s'attireront (Papillon and Chang, 2014).

Par la loi de Coulomb, ce type de force est proportionnel au produit des charges des particules, et inversement proportionnel au carré de la distance séparant les charges. On peut exprimer ces forces électrostatiques par l'expression suivante :

$$F_{electrostatique} (N) = K_0 \frac{q_1 q_2}{d^2}$$

$$K_0 = 9.10^9 \text{ Nm}^2/\text{C}^2$$

q_1 et q_2 : charges électriques des deux particules

d : distance en mètre entre les deux particules

Ces forces diminuent lorsque la distance inter-particulaire augmente. Elles résultent principalement du procédé de fabrication des poudres sèches. En effet, le frottement ou la friction inter-particulaire, entraîne le chargement ou déchargement des particules, et peut ainsi engendrer la création de forces électrostatiques au sein de la formulation. Ces forces sont d'autant plus importantes que l'humidité relative est présente, favorisant l'expression des charges entre les particules.

L'ensemble de ces interactions régit le comportement des poudres sèches, notamment dans les formulations pharmaceutiques destinées à l'inhalation. Ainsi, on comprendra aisément l'importance de chacune d'elles, pour obtenir la formulation la plus stable, et la plus facilement aérolisable.

c) Interactions PA-Excipient : différents acteurs

Il est important de comprendre que les tailles des particules comprises entre 1 et 5 μm sont difficilement aérolisables par inhalation, vu précédemment par les différentes interactions inter-particulaires qui font leurs grandes cohésivités. Ainsi, plusieurs stratégies de formulations sont envisagées pour « aérer » ce lit de poudre, permettant de répondre au besoin. Il est possible de les fixer sur des plus grosses particules, pour diminuer ces forces, et ainsi faciliter la remise en suspension sans avoir besoin d'appliquer un débit d'inspiration démesurable. C'est ici qu'intervient en particulier le rôle de l'excipient. L'excipient choisi est généralement du Lactose, de par sa stabilité, sa facilité d'obtention, son coût faible, et la rigueur des contrôles de pureté pouvant lui être appliqué. Aussi, il est possible de former des agrégats de particules de PA (principe actif) associés à des fines particules de lactose, ce qui sera détaillé par la suite.

Une illustration des petites particules de Principe Actif fixées sur le Lactose est faite ci-dessous :

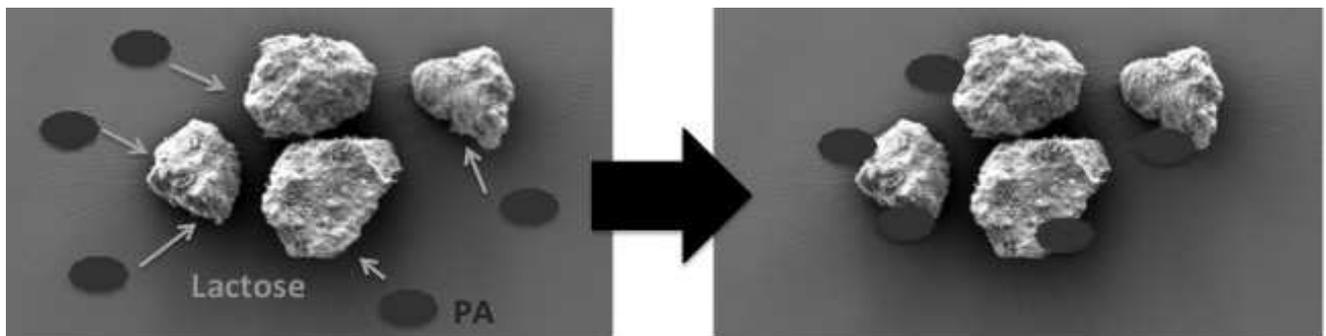


Figure 34 : Représentation de la fixation du Principe Actif sur le Lactose (photo de lactose monohydrate d'environ 120 μm obtenue au microscope électronique d'après Aptis, 2015)

On forme donc des complexes Principe Actif – excipient facilitant la mise en suspension du principe actif.

Cependant, il est ensuite nécessaire de détacher le Principe Actif de l'excipient, pour lui permettre de pénétrer dans les poumons profonds.

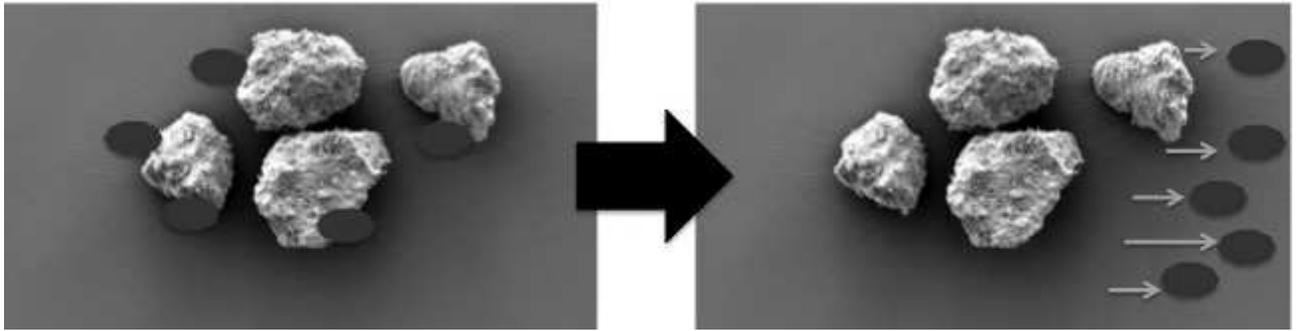


Figure 35 : Représentation de la désagrégation des particules de Principe Actif du Lactose (photo de lactose monohydrate d'environ 120 μm obtenue au microscope électronique, d'après Aptis, 2015)

Les conduits pulmonaires se rétrécissent au fur et à mesure que l'on s'enfonce dans l'appareil pulmonaire. Les grosses particules d'excipient, ayant une taille de l'ordre de plusieurs dizaines de μm , resteront bloquées dans la sphère ORL.

Ceci permet donc de régler le problème de la mise en suspension, mais encore faut-il que le principe actif puisse se détacher de l'excipient pendant l'inhalation. Des mécanismes supposés de désagréations des particules de la poudre seront expliqués par la suite, et nous tenterons à la fin de notre recherche de répondre au mieux à cette question.

Nous allons maintenant lister les différents paramètres qui rentrent dans une formulation contenant un principe actif, en détaillant chacun leur rôle, dans le but d'obtenir une poudre remplissant nos conditions d'utilisation.

- **Le Lactose :**

Comme évoqué précédemment, le lactose étant l'excipient, son rôle de par sa taille, servira à fixer le principe actif sur sa surface, pour assurer une aérosolisation bien meilleure de la formulation, et une inhalation réalisable par le patient. Le principe actif va pouvoir se fixer sur l'excipient si les énergies libres de surface le permettent. Ensuite, l'inspiration du patient provoquera une mise en suspension de la formulation et un détachement des particules du principe actif de l'excipient, permettant une pénétration aux niveaux bronchiques. Une illustration du rôle du lactose est présentée sur les figures 34 et 35 ci-dessus.

Il existe beaucoup de types de lactose différents, variant de par sa structure cristalline, offrant plusieurs types de polymorphes, avec des tailles et rugosités différentes. Il s'avère que le lactose idéal correspond au α -monohydrate (stabilité ++), de très grande stabilité, présentant une taille comprise entre 60 et 90 μm , avec une faible rugosité (Martin *et al.*, 2000). En effet, la rugosité permet d'avoir des sites actifs de plus haute énergie, et une hypothèse serait que le principe actif, fixé fortement sur un site actif, ait du mal à se libérer de celui-ci lors de l'inspiration du patient (Hartley *et al.*, 1971).

Une étude a permis de comparer 4 types différents de lactoses, variant par leur proportion en fines particules présentes, ou encore par leur surface spécifique. Les points étudiés ont été le processus de fluidisation, l'entraînement et la désagglomération des poudres. L'utilisation d'un excipient pour un lit statique ou une capsule est très différente, et ainsi il faudra moduler quel excipient utiliser selon la forme de stockage que l'on a (Sim *et al.*, 2014).

- **Fines particules de lactose :**

Il est observé que l'addition de fines particules de lactose augmente énormément la capacité au principe actif de se détacher de l'excipient. Une première hypothèse est que l'addition de fines particules pourrait permettre de « boucher » ces sites actifs à haute énergie, ne laissant accessible au principe actif que les sites moins puissants, entraînant une fixation moins forte et donc une meilleure libération lors de l'inspiration. L'addition de ces fines particules augmente énormément la capacité au principe actif de se détacher de l'excipient. Une seconde hypothèse envisage la formation d'agrégat associant principe actif et fines particules de lactose, offrant une taille d'agrégat inhalable dans la zone bronchique, et permettant une faible fixation sur les grosses particules de lactose (Nha, 2011).

- **Agent de lubrification :**

Le principal problème rencontré lors d'une formulation de poudres sèches à inhaler est dû aux interactions inter-particulaires, et notamment aux énergies de surfaces présentes produisant des liens PA-lactose plus ou moins fort. En plus de l'ajout de fines particules de lactose permettant de d'occuper les sites de haute énergie, on peut également ajouter des agents de lubrification. Ces agents, recouvrent les particules de lactose sous la forme d'un enrobage, masquant ainsi ces sites.

En plus de cet avantage, les agents de lubrifications sont la plupart du temps hydrophobes, ce qui empêche la formulation d'absorber l'eau de l'air ambiant, eau qui pourrait avoir une influence sur la cohésion de la formulation. Cela rend donc notre formulation bien plus stable au cours du temps.

- **Formation d'agglomérats de principe actif :**

Dans certaines situations, l'utilisation de Lactose n'est pas recommandée, ou bien des doses de principe actif trop importantes doivent être inhalées. Dans ce cas, il faut fabriquer du principe actif pur, sous forme d'agglomérats poreux. Cela fait partie de la formulation utilisée dans le Turbuhaler®, avec la présence de fines particules de lactose.

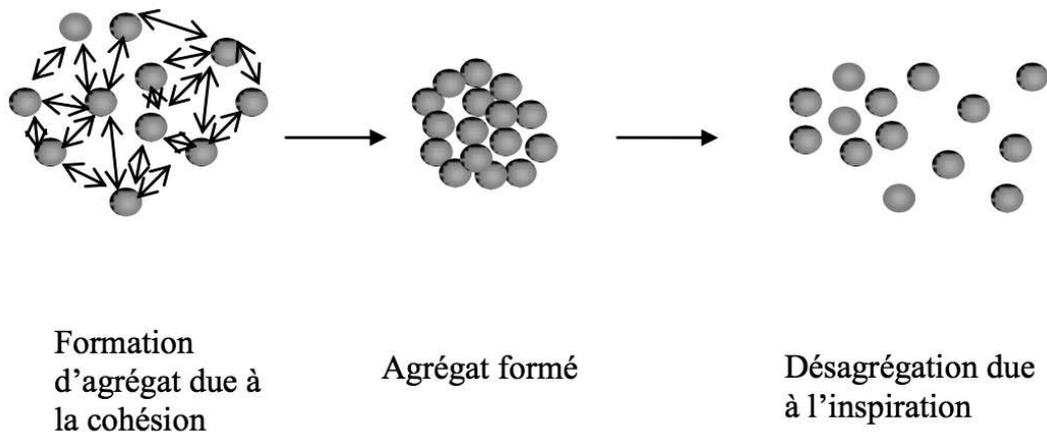


Figure 36 : Agglomération/Désagglomération d'agrégats de principe actif, d'après Juvin (2008)

D. Mécanismes supposés de la désagglomération des particules de poudre

Avant de se poser la question du mécanisme de désagrégation des particules du complexe PA-excipient, on peut se poser la question du lieu de celle-ci. Beaucoup d'études donnent des avis contradictoires, certains assurant que les impacts inter-particulaires dans l'écoulement bouche-gorge sont grandement responsables de la désagglomération, alors que d'autres assurent l'importance sans équivoque du « device » pharmaceutique. Les deux versions expliquant cette désagglomération seront détaillées ci-dessous et nous tenterons, en vue de nos expériences, de démontrer le lieu ou l'importance de l'un par rapport à l'autre, et donc le mécanisme de désagglomération des complexes PA-excipients.

Certaines études concluent que l'efficacité de dispersion est proportionnelle au ratio de l'énergie d'impact par rapport à l'énergie de cohésion. En effet, dès lors que l'énergie d'impact devient supérieure à l'énergie de cohésion reliant le principe actif à l'excipient, la désagglomération a lieu (Tong and Yang, 2009).

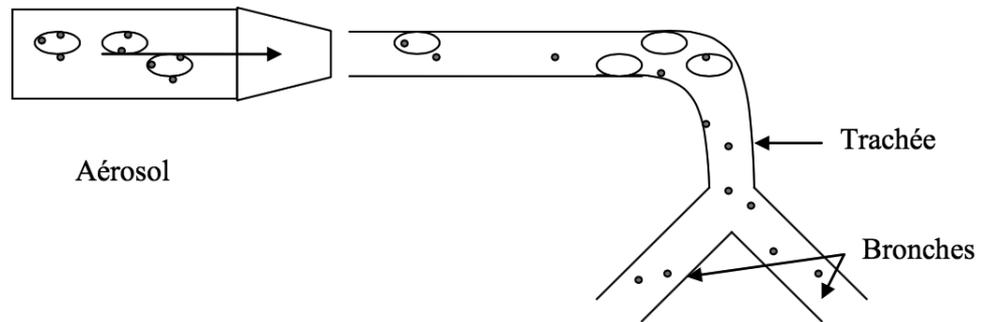


Figure 37 : Illustration de la désagglomération de la formulation pour DPI

Des études ont permis d'observer l'influence du flux d'air d'inspiration sur la désagglomération, paramètre qui s'est révélée très importante (Ooi *et al.*, 2015). Une augmentation du flux d'air accentue le niveau de turbulence (nombre de Reynolds élevé, directement proportionnel à la vitesse d'inspiration), augmentant ainsi le nombre et l'intensité des impacts particule-device. La valeur optimale du débit est de 65L/min. On n'observe pas d'amélioration au delà de cette valeur. L'énergie permettant la désagglomération provient de l'air inhalé (Demoly *et al.*, 2014). Les inhalateurs bien conçus transforment l'énergie cinétique du flux d'air en différentes forces de dispersions, telles que la force de traînée (force d'inertie et force de friction) qui casse les particules primaires où détache les PA du lactose.

Pour comprendre le mécanisme de désagglomération des particules, il faut connaître l'importance relative des 3 types de forces qui gouvernent la déposition des particules du DPI :

- Les forces inter-particulaires dans le mélange
- Les forces de dispersion générées dans le « device » pendant l'inhalation
- Les forces de déposition des particules d'aérosols dans les poumons.

1. Rôle du dispositif pharmaceutique

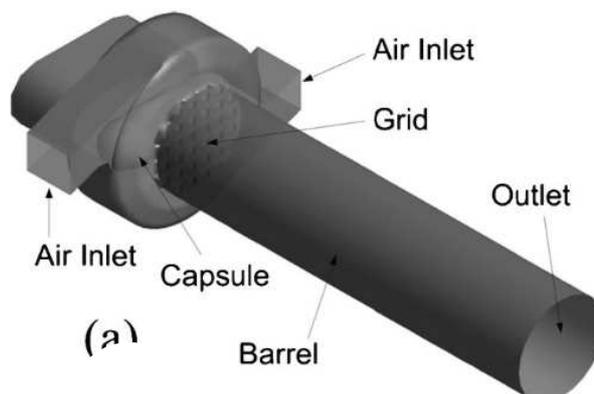


Figure 38 : Représentation d'un « device » pharmaceutique général, d'après Tong *et al.*, 2014

Un dispositif pharmaceutique, aussi appelé « device », est constitué d'un point de vue structurel de plusieurs parties bien distinctes :

- Air Inlet : c'est par cet orifice que rentre l'air lorsque l'on inspire. Il débouche directement dans la chambre d'inhalation où se trouve la formulation. Plus ce trou sera petit, et plus la résistance à l'inspiration sera importante.
- Capsule : dans le cas où le « device » renferme une capsule, sinon plus généralement lieu où la formulation se trouve, plus communément appelée Chambre d'inhalation.
- Grid : grille traversée par la formulation lors de l'inspiration, après avoir séjourné dans la chambre d'inhalation.
- Barrel : tube reliant la grille à l'embouchure.
- Outlet : embouchure où le patient positionne sa bouche pour l'inhalation.

Nous décrivons chacune de ces parties ainsi que l'influence de certains paramètres mis en évidence par des simulations numériques antérieures, en expliquant leur rôle probable dans la désagglomération de la formulation.

Globalement, la vitesse de désagglomération est influencée par :

- le mode de fonctionnement du dispositif et notamment la mesure de contrainte de la capsule, le mouvement relatif de la capsule et la taille du trou exposé à l'écoulement d'air
- le débit d'air, relié à l'énergie
- les caractéristiques micro-structurelles comme la fraction en particule, les forces de cohésion et la taille des particules (Srinivas *et al.*, 2011).

D'après une étude récente, il semblerait que la force d'impact des agrégats sur les parois du « device » détermine l'efficacité de la dispersion de la poudre, la dose émise et la distribution de taille des particules (Milenkovic *et al.*, 2013).

D'un point de vue des performances, celles du « device » sont déterminées par :

- Son design
- La formulation
- La force d'inspiration du patient.

Un grand nombre d'études a récemment porté sur les facteurs de performance du « device ». L'effet de ces facteurs sur le processus de dispersion reste encore flou. En effet, selon une étude, on dit que c'est le débit d'air qui est dominant dans ce mécanisme, quand on lit ailleurs que ce sont les impacts particules-particules ou particules-parois qui sont prédominants (Yang *et al.*, 2013).

Il est important de comprendre que le design de chaque DPI est unique et est souvent protégé par un brevet, contrairement au pMDI (forme pressurisée) ou ils ont un design commun et ont des variations minimales de l'effet de l'aérosolisation. En conséquence de ça, le mécanisme d'aérosolisation et de désagglomération entre les « devices » pourrait changer considérablement (Sim *et al.*, 2014).

Le design va déterminer la manière dont l'écoulement d'air va interagir avec la formulation, pour sa fluidisation et son entraînement. Des études récentes ont démontré que la désagglomération associée au dispositif utilisant une capsule dépend de la taille d'ouverture de la capsule, alors que la désagglomération associée au design du « device » dépendrait de la structure de la grille, ainsi que de la taille des arrivées d'air dans la chambre d'inhalation (et donc la résistance du dispositif) (Srinivas *et al.*, 2011).

a) Air Inlet

Il s'agit là de l'orifice permettant l'entrée d'air dans la chambre d'inhalation. En effet, lorsque l'on inspire à travers le « device » pharmaceutique, une dépression se crée dans la chambre d'inhalation, faisant entrer l'air extérieur à travers ces orifices. Des études ont essayé par simulation de voir l'influence d'une ouverture plus ou moins importante de ces orifices, sur la désagglomération de la formulation. Il a été démontré que plus ces orifices sont petits, plus nous devons inspirer fort et donc résulte d'une résistance accrue. Cela entraîne une augmentation du flux d'air et donc une meilleure turbulence dans la chambre d'inhalation, ce qui donne de meilleurs résultats sur la désagglomération (Nha, 2011). Cependant, les limites de ce type de changement de configuration sont patients-dépendants, une trop grande résistance entraînant une incapacité d'inspiration pour un patient lambda (Zhou *et al.*, 2012).

Généralement, un débit d'air important augmente la force de dispersion, mais change également la déposition respiratoire. Le dispositif pharmaceutique idéal permettrait au patient de générer une désagglomération totale avec une inspiration de l'ordre de 30L/min. Cela permettrait de délivrer une importante dose de fines particules, et ce de manière reproductible, avec un diamètre aérodynamique correspondant à la cible souhaitée. Les inhalateurs doivent être conçus pour qu'avec un débit d'inspiration le plus faible possible, on arrive à obtenir un important taux de dispersion (Price *et al.*, 2011).

Les inhalateurs qui permettent une forte désagglomération présentent souvent une haute résistance (Demoly *et al.*, 2014).

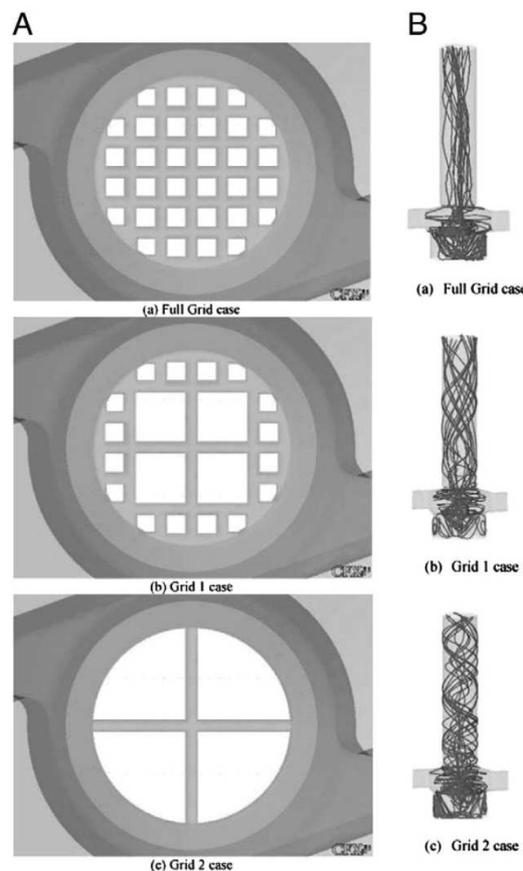
b) La chambre d'inhalation

Pour faire suite aux orifices permettant de faire entrer l'air lors de l'inspiration, est présent la chambre d'inhalation, où réside la formulation à être administrée au patient. Par un flux d'air entrant, une turbulence s'établit, entraînant le lit de poudre fixe en suspension. Par la forme géométrique des chambres d'inhalations, les particules peuvent entrer en collision les unes avec les autres du fait du faible volume de cette chambre, offrant une plus grande probabilité d'impact. Des impacts contre les parois sont également possibles (Ooi *et al.*, 2015). Une étude affirme que le détachement du principe actif de l'excipient se passerait principalement dans la chambre d'inhalation (Zhou *et al.*, 2012).

c) Structure de la grille

La grille sépare la chambre d'inhalation de l'embouchure. La poudre, sortant de la chambre d'inhalation, vient s'impacter sur cette grille, et subit une désagglomération. Elle permet également d'assurer un écoulement d'air plus ou moins rectiligne, permettant de limiter les pertes oropharyngées. Deux études numériques visaient à optimiser la structure de cette grille, en augmentant ou en diminuant la taille des trous. Il résulte qu'une diminution de la taille des espacements (et donc la présence d'un nombre supérieure de ceux-ci) augmente la rétention des particules, de par le changement du flux d'air qui n'est plus linéaire, et qui vient s'impacter sur les parois de l'embouchure. Ceci reste cependant très faible (Wong *et al.*, 2011).

En comparaison, une simulation utilisant la géométrie d'une grille avec un seul espacement (correspondant donc à l'absence de grille) a démontré une diminution des particules fines présentes. Ceci démontre bien son impact dans la désagglomération (Zhou *et al.*, 2012).



On observe à travers l'illustration 39 l'influence de la géométrie de la grille (A) sur l'écoulement d'air dans l'embouchure (B). Cette modification de l'écoulement serait une deuxième hypothèse d'influence sur la désagrégation des particules de la formulation, comme expliqué précédemment. La forme de l'écoulement sortant est très important, car il détermine le comportement du flux de particules dans la cavité orale et en conséquence, la perte dans la sphère ORL (Milenkovic and Alexopoulos, 2013).

d) Longueur et géométrie de l'embouchure ou « Mouthpiece »

Faisant suite à la grille, se présente l'embouchure. C'est ici que le patient place sa bouche pour inspirer sa dose de médicament. Nous avons pu observer que différentes études ont essayé de déterminer l'influence potentielle de sa géométrie. La longueur ne semble pas jouer sur les performances de la désagglomération, mais diminuerait les impacts dans la sphère ORL (Wong *et al.*, 2011). A contrario, une réduction de la longueur de cette embouchure diminuerait également la rétention des particules et donc améliorerait le nombre de fines particules disponibles (Price *et al.*, 2011). Ainsi, un compromis entre les deux sera nécessaire. Cependant l'effet de l'embouchure reste extrêmement faible sur la désagglomération de la formulation (Zhou *et al.*, 2012).

e) Rôle de la capsule (pour les inhalateurs l'utilisateur)

La capsule se trouvant dans la chambre d'inhalation, au déclenchement du patient, va se trouver perforée. Sa présence dans la chambre d'inhalation va diminuer globalement la turbulence. Malgré cela, une bonne désagglomération s'opère par le fait que la formulation est obligée de passer par ces trous, prévenant ainsi les gros agglomérats (Wong *et al.*, 2011). Le passage des agglomérats à travers ces trous induirait une force de frottement qui engendrerait une désagglomération de la formulation. Egalement, le mouvement de la capsule pendant le processus peut avoir un rôle dans l'impaction des agglomérats (Price *et al.*, 2011).

Un mécanisme d'inhalateur utilisant une capsule est décrit ci-dessous, d'après (Sim *et al.*, 2014) : au début, la capsule se trouve perforée, l'inspiration du patient fait que le flux d'air passe à l'intérieur de celle-ci. Puis intervient une rotation de 360° pour que la poudre soit totalement déchargée de la capsule ce qui correspond à une deuxième émission de poudre. Enfin, la capsule est entraînée vers l'arrière.

2. Ecoulement dans l'écoulement bouche – gorge

Le deuxième lieu de la désagglomération de la formulation pharmaceutique serait dans l'écoulement bouche-gorge, par impact particule-particule ou particule-paroi. La paroi étant une muqueuse humide, on imagine bien que les particules seront facilement accrochées sur celle-ci, et donc on peut supposer que l'agglomérat impactant sur celle-ci sera retenu et perdu. L'impact particule-particule quant à lui, du fait du caractère fortement dilué de l'aérosol, est peu probable.

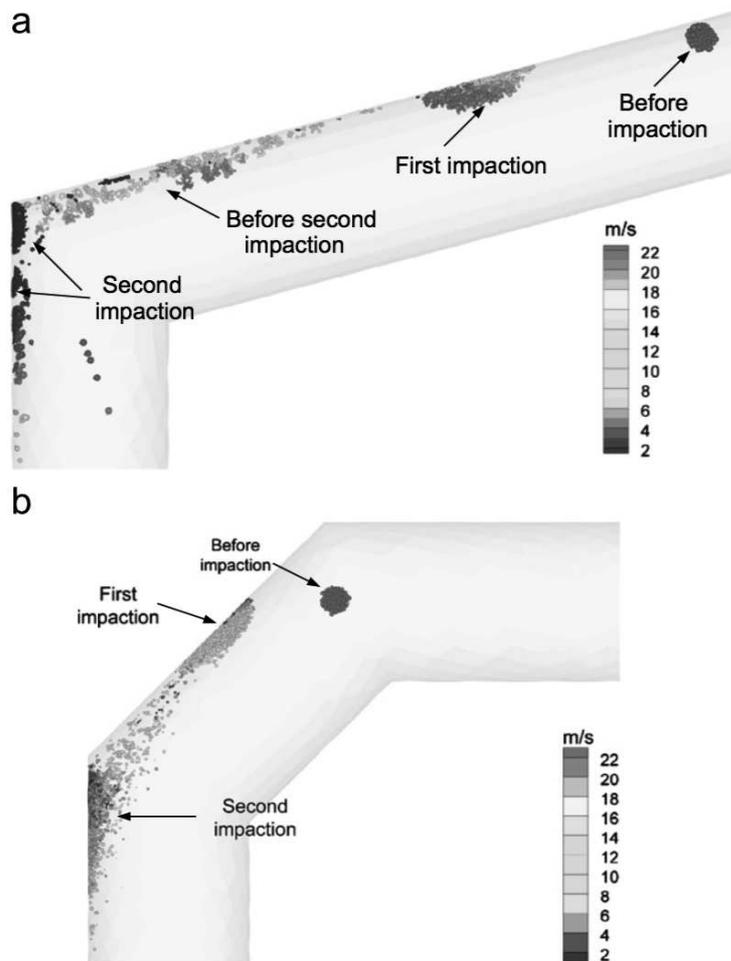


Figure 40 : Démonstration d'impact dans une simulation bouche gorge sur un agrégat, d'après Tong *et al.*, 2011

Sur la figure 40, le cas « a » correspond à une simulation d'une gorge ayant une géométrie avec un seul angle, alors que le cas « b » est une simulation d'une gorge avec deux angles. Ces simulations nous permettent de voir ce que serait la désagglomération dans l'écoulement bouche gorge si nous avions, en sortie du dispositif pharmaceutique, des agglomérats.

D'après quelques études, les observations suggèrent que les collisions particules-particules ne peuvent conduire à un mécanisme responsable de la libération des particules du PA par rapport au transporteur (Ooi *et al.*, 2015). En effet, le milieu étant tellement dilué, les particules ont très peu de probabilité d'entrer en collision les unes contre les autres. De plus, l'inspiration du patient crée un écoulement rectiligne, allant droit vers les poumons, qui n'est donc pas favorable pour des impacts inter-particulaires pouvant casser des agglomérats.

Le choix d'un des deux mécanismes sera réalisé par notre étude expérimentale visant à déterminer le lieu de la désagglomération de notre formulation, ce qui reste flou dans la plupart des publications scientifiques à l'heure actuelle.

E. Essais pharmaco technique des poudres sèches à inhaler

La qualité dans le domaine pharmaceutique est une notion primordiale et au cœur même de notre profession. Il est donc obligatoire que les industries pharmaceutiques, après le développement et la fabrication de la formulation des poudres destinées à être inhalées, fassent subir une série de tests de contrôles de conformité, appelés plus couramment contrôles qualité. L'ensemble des règles pharmaceutiques est régit à travers la pharmacopée. Celle-ci varie en fonction des pays. Il existe 3 types de pharmacopées, celle s'appliquant à l'Europe, celle aux Etats-Unis et celle au Japon. Il s'agit d'un recueil réglementaire des différentes activités pharmaceutiques, notamment en termes de contrôles. D'après celle Européenne (Pharmacopée européenne 8ème édition, 2014) et Américaine (USP 35, 2015), voici les informations que l'on peut recueillir.

Concernant les poudres à inhaler, elles doivent subir une série de tests tels que le test d'uniformité de la dose délivrée, assurant qu'à chaque inhalation, le patient reçoive bien la bonne dose de principe actif pour avoir un bon effet thérapeutique pour lequel il est soigné.

Ce type de test peut être réalisé pour des dispositifs pharmaceutiques renfermant plusieurs doses, appelés multi-doses. La réalisation de ce contrôle s'effectue à travers un filtre déposé sur un support, sur lequel vient se fixer un tube collecteur, ainsi qu'un adaptateur spécialement conçu pour le type de « device » testé. Cet adaptateur, appelé aussi « Mouthpiece adapter », permet d'assurer une étanchéité totale, en épousant la forme de l'embout buccal du dispositif. Il en existe différents types pour chacun des dispositifs pharmaceutiques. L'aspiration se fait par une pompe à vide, dont le débit d'inspiration peut être réglé par une valve solénoïde, ainsi qu'un chronomètre, permettant la détermination d'une durée correspondant à l'inhalation de 4 litres d'air.

Voici une représentation de ce type de dispositif :

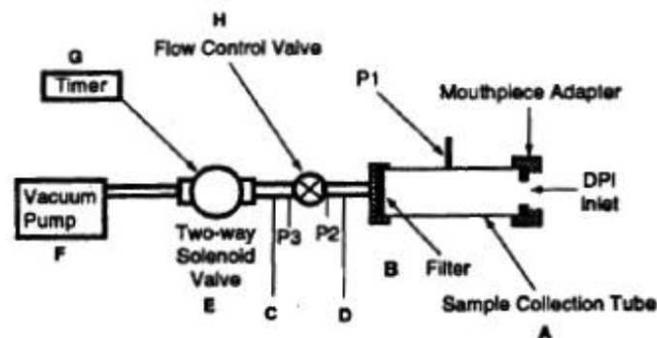


Figure 41 : Schéma d'un dispositif pour le test d'uniformité de la dose délivrée

Après avoir répété 10 fois le déclenchement du dispositif, et donc 10 inspirations, le filtre ainsi que l'intérieur du tube collecteur sont rincés à l'aide d'un solvant approprié, puis dosé selon une méthode analytique préalablement validée (UV ou HPLC). La validation de ce test résulte de l'obtention d'une dose délivrée comprise entre 75 et 125% de la dose théorique.

Un autre test qualité est cette fois l'évaluation aérodynamique des fines particules. Ce montage se comporte d'une tuyère mimant l'écoulement bouche-gorge, suivi d'un impacteur en cascade d'Andersen, constitué de 8 filtres, avec des diamètres de tamis décroissants. Ce dispositif permet de mimer la sélectivité des conduits pulmonaires, jusqu'aux alvéoles. En amont de cet impacteur en cascade, entre la tuyère et celui-ci, s'emboîte un pré-séparateur, permettant de ne laisser passer que les molécules de taille inférieure à 10 μm .

Les dimensions de la tuyère sont données sur la figure 42.

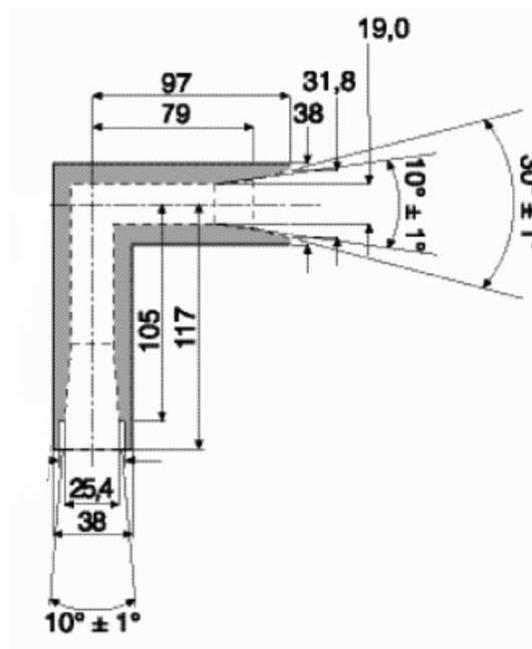


Figure 42 : Géométrie de la tuyère d'admission, d'après la pharmacopée européenne

Les dimensions de la connexion, appelée « pré-séparateur », sont données sur la figure 43.

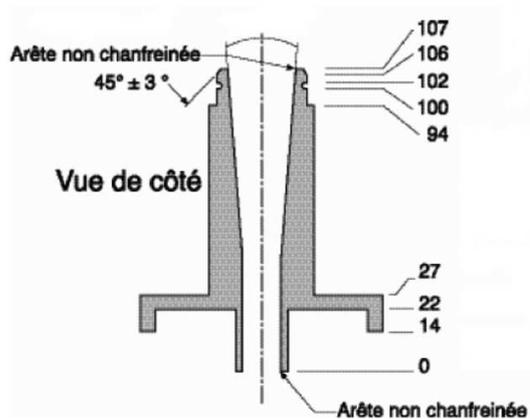


Figure 43 : Géométrie du pré-séparateur adaptable

Quant à l'impacteur en cascade d'Andersen, ses dimensions sont données sur la figure 44.

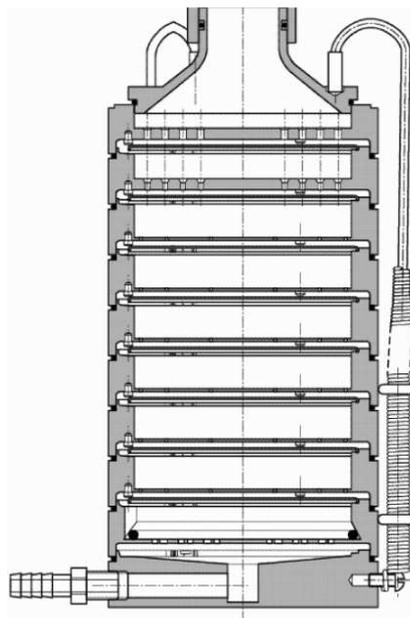


Figure 44 : Géométrie de l'impacteur en cascade de type Andersen, d'après <http://www.drugfuture.com/Pharmacopoeia/BP2010/data/895.html> (consulté en 09.2015)

Egalement, une pompe à vide, munie d'un chronomètre, permettra de simuler des inspirations correspondant à 4 Litres. Cette fois, on répétera l'opération, mais toujours inférieur à 10 doses, de manière à avoir une certaine quantité présente, mais de façon qu'elle ne soit pas trop importante pour ne pas boucher ou influencer les tamis. Comme précédemment, on démonte l'ensemble, et on recueille le principe actif par un solvant approprié, qui sera dosé par une méthode analytique. Chaque étage de l'impacteur en cascade possède ce qu'on appelle un « seuil de coupure », qui dépend du débit. On peut ainsi déterminer le diamètre aérodynamique d'une particule par la formule exposée préalablement dans la partie C.1).b).

Il existe une multitude d'impacteur en cascade différents permettant de réaliser cet essai, comme l'impacteur en verre, multi-étagé, Marple-Miller, ou encore de nouvelle génération.

F. Simulations numériques de l'écoulement des particules dans la tuyère

a) Description du modèle actuel

Le présent projet a été entrepris il y a maintenant plusieurs années. Parmi les travaux réalisés, un modèle numérique sous Fluent® caractérisant l'écoulement de particules dans la gorge a été réalisé. En effet, l'écoulement de la sortie du « device » pharmaceutique jusqu'à l'entrée des bronches a été modélisé, pour une géométrie de tuyère issue de la pharmacopée européenne. Le transport de particules a été également simulé. Des particules désagglomérées ont été considérées.

Sur la figure 45 est montrée une représentation de l'écoulement de particule à un débit de 60L/min passant le coude de la tuyère à la dimension de la pharmacopée européenne, sous Fluent®.

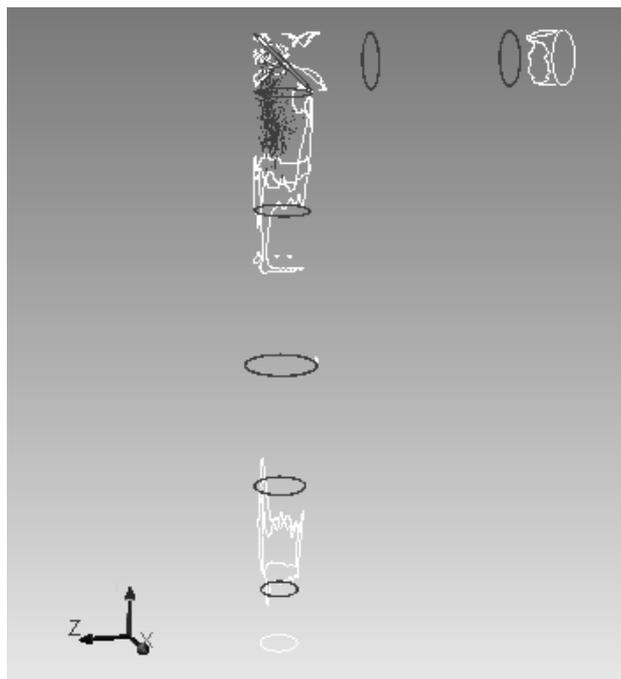


Figure 45 : Ecoulement des particules dans le coude de la tuyère simulée sous Fluent® pour un débit de 60L/min.

Si nos résultats démontrent une désagglomération présente également dans l'écoulement, nous pourrions dans un second temps, simuler sous Fluent® les interactions inter-particulaires, avec l'outil Discret Element Method (aussi appelé « DEM »), couplé au Computational Fluids Dynamics (aussi appelé « CFD »).

Le DEM permet de simuler les interactions particules-particules ainsi que particules-paroi, et donc les agglomérations/désagglomérations (Wong *et al.*, 2011). Le CFD quant à lui, permet de simuler le flux d'écoulement, en prenant en compte le taux de turbulence (Hao *et al.*, 2010). Le fait de coupler le DEM au CFD permet d'avoir l'effet de l'agglomération/désagglomération avec le phénomène de dispersion de notre formulation.

Des études ont été réalisées sur ce type de simulation. Notamment sur les différents impacts inter-particulaires, permettant la cassure d'agglomérat composés de différentes tailles de particules (Thornton and Liu, 2004), tout en essayant de faire varier la vitesse d'impact (Thornton and Mishra, 2001) ainsi que les niveaux de forces données sur des agglomérats cristallins (Kafui and Thornton, 2000).

La géométrie de la tuyère, dans laquelle les particules s'écoulent, a été dessinée avec le logiciel Gambit®, figure 47. Huit sections de référence, matérialisées sur la figure 46, ont été sélectionnées pour suivre le parcours des particules.

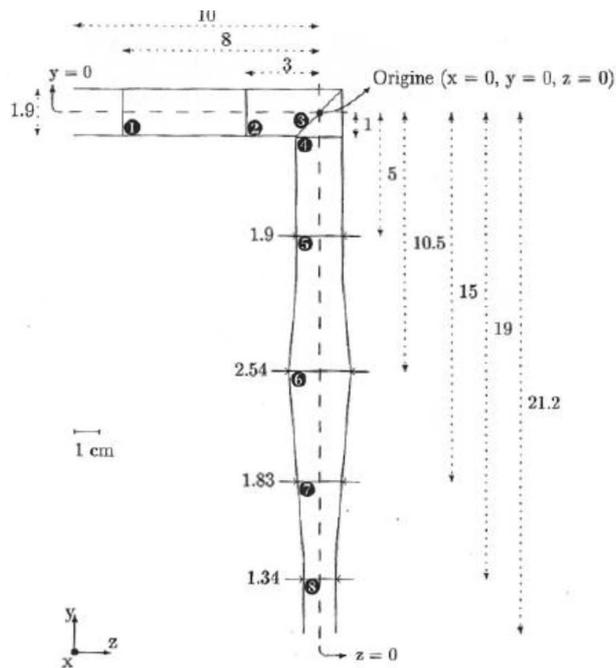


Figure 46 : Géométrie de la tuyère simulée

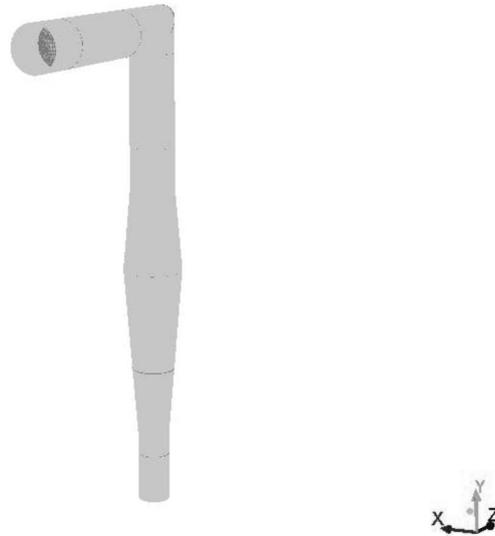


Figure 47 : Représentation de la tuyère modélisée

La géométrie a ensuite été maillée, c'est-à-dire divisée en petits volumes, toujours avec Gambit. Le maillage obtenu, figure 48, était de type Cooper-hexaédrique, avec un raffinement près des parois. Il comportait 846866 éléments.

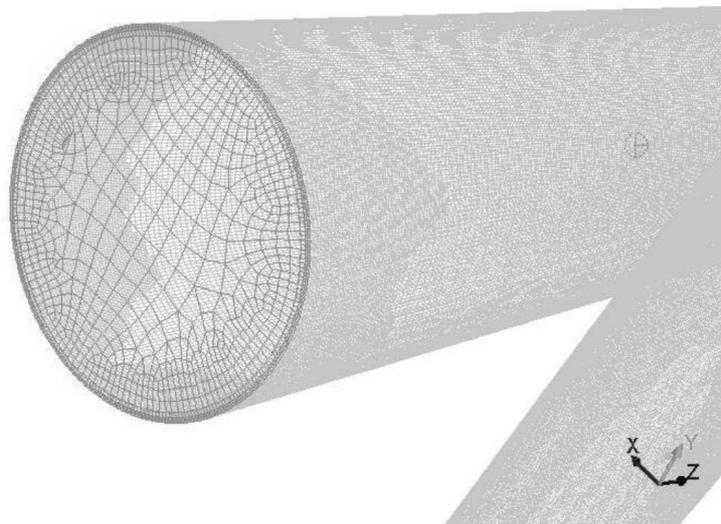


Figure 48 : Représentation du maillage de la tuyère simulée

La phase continue simulée est de l'air, et les particules (phase dispersée) ont les propriétés physiques du lactose- α -monohydrate, excipient le plus couramment utilisé dans les inhalateurs de poudres sèches. Les équations de conservation de la masse et de conservation de la quantité de mouvement exprimée pour le régime turbulent, modèle k-epsilon, ont été résolue numériquement avec le logiciel Fluent, par la méthode des volumes finis.

Plusieurs débits d'air, 30 L/min, 60 L/min et 90 L/min ont été simulés. Les particules injectées, aux nombres définis de 500, évoluent indépendamment les unes des autres, sans interaction. Elles sont de plus mono dispersées (de tailles uniques). Elles sont libérées au centre de la tuyère avec une vitesse nulle. Si la particule touche la paroi, on considère que la particule reste collée à celle-ci. Nous allons maintenant exposer les résultats obtenus lors des simulations antérieures à ce travail.

b) Résultats obtenus dans le passé

Voici les résultats obtenus lors de travaux précédents (Romuald, 2015) (Surcin, 2007).

- Les résultats de simulation obtenus avec Fluent ont été d'abord analysés à l'aide d'un programme en langage Fortran, donnant la proportion de particules traversant les différents secteurs d'une section de référence définie sur la figure 46. On obtient alors la cartographie présentée à la figure 49 pour la section 2.

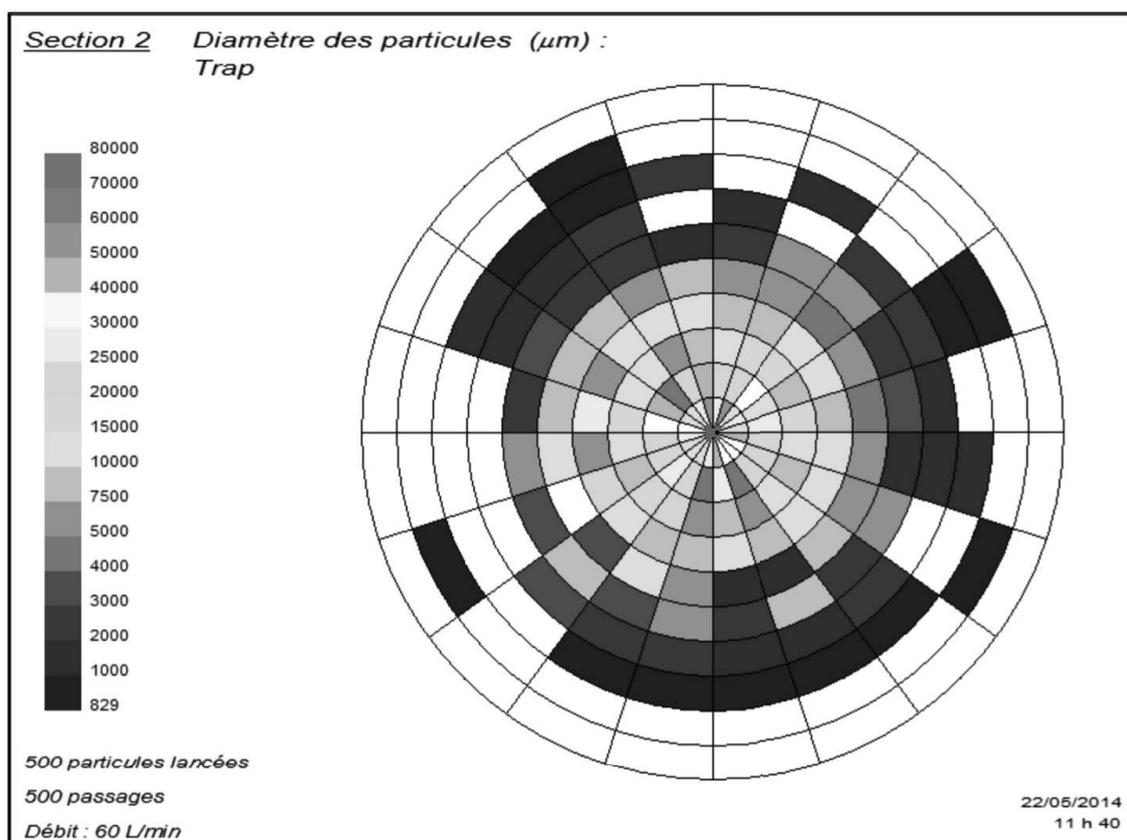


Figure 49 : Exemple d'image obtenue à partir du code Fortran développé pour l'analyse des résultats

Cette figure représente pour exemple des fractions numéraire surfacique (le nombre de particules passant par la surface considérée, divisé par le nombre total de particules, et ramené à l'unité de surface).

- Les champs de vitesse obtenus par le calcul pour les 3 débits considérés (30 ; 60 et 90L/min) ont par ailleurs été représentés dans le plan vertical de symétrie de la tuyère, figures 50 et 51 pour un débit de 30L/min.

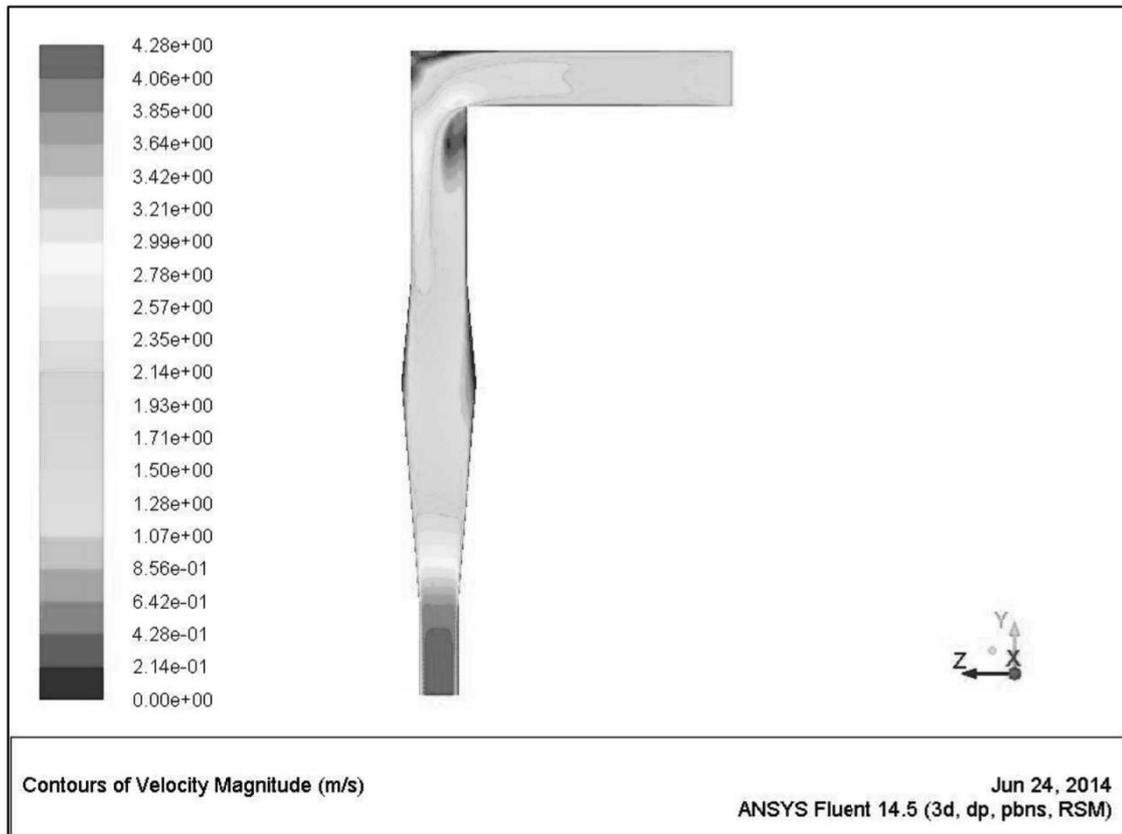


Figure 50 : Contour de la norme de la vitesse de la phase continue (air) pour un débit de 30L/min

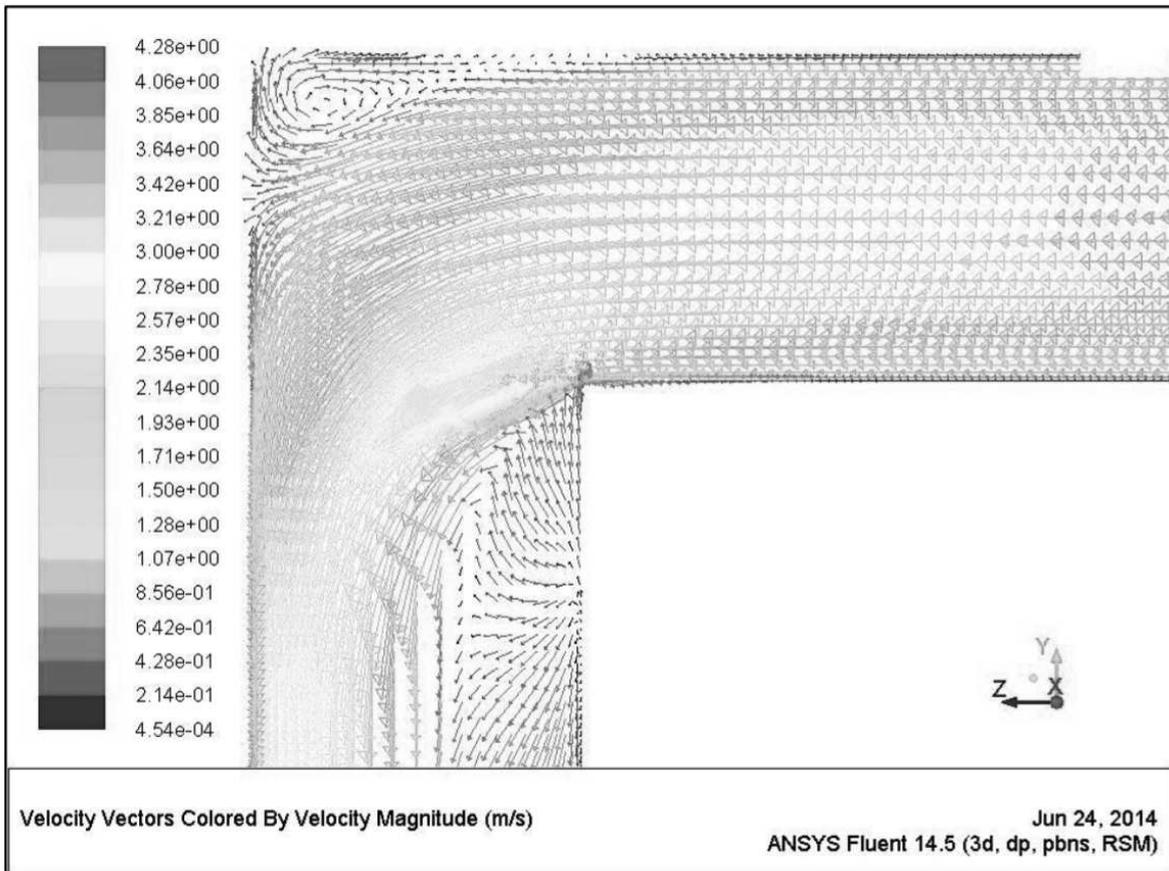


Figure 51 : Champ de vitesse pour un débit de 30L/min au niveau du coude de la tuyère.
On observe des zones de recirculation.

On observe deux zones de basses vitesses. L'une au niveau de la partie supérieure du coude, et l'autre sur la partie inférieure droite. Celles-ci sont dues à la présence de recirculation du fluide, comme le montre la figure 51. Ces zones pourraient favoriser le dépôt de particules, en provoquant des impacts au niveau de la paroi.

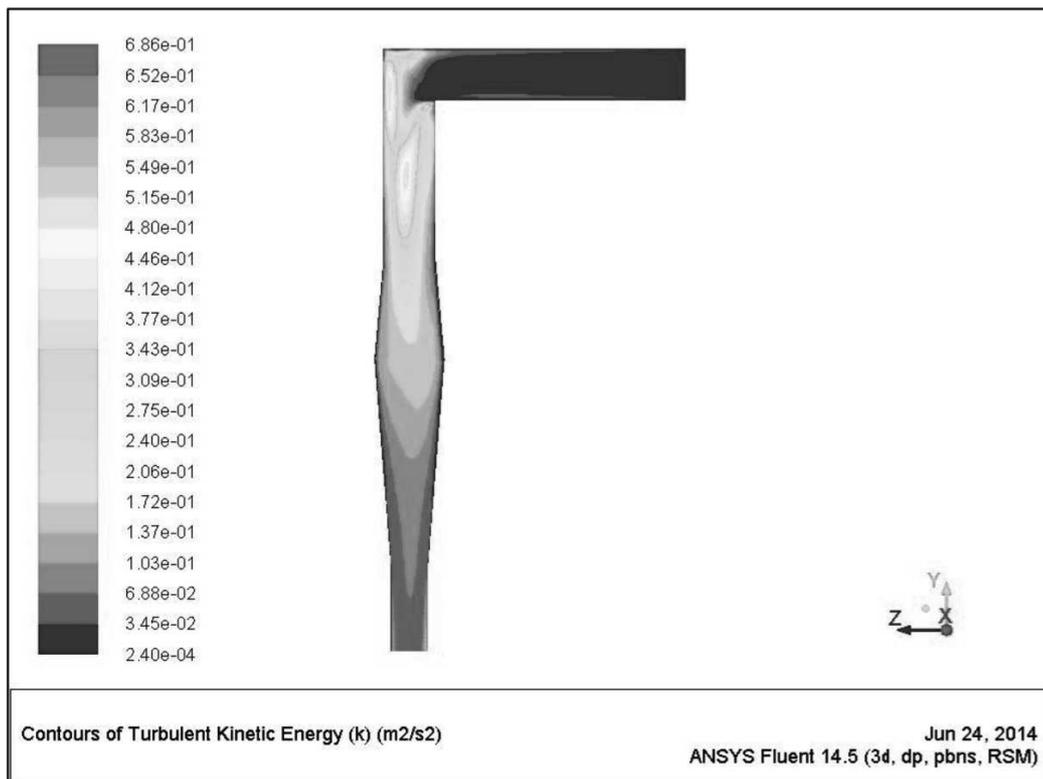


Figure 52 : Contours de l'énergie cinétique turbulente de la phase continue pour un débit de 30 L/min

En analysant les contours de l'énergie cinétique turbulente, figure 52, on observe également des zones de turbulence plus ou moins marquées. Elles correspondent aux zones de recirculation observées précédemment, mais on les trouve aussi en aval du coude du fait d'un gradient de vitesse important.

- L'influence de la taille des particules sur la fraction de solide déposée sur les parois de la tuyère a également été étudiée.

Des particules sphériques de masse volumique de 1000 kg/m^3 , de diamètre physique réel égal au diamètre aérodynamique ont été étudiées. Leurs diamètres étaient successivement de 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 15, 20, 30, 40 μm . Cette gamme de tailles a permis de rendre compte du comportement des particules de substance active dont le diamètre aérodynamique est typiquement inférieur à $5\mu\text{m}$ et du comportement des particules d'excipient de diamètre caractéristique supérieur à $40\mu\text{m}$. A nouveau, les 3 débits 30 L/min, 60 L/min, et 90 L/min, ont été testés.

La figure 53 montre la représentation du pourcentage de déposition dans la tuyère en fonction du diamètre aérodynamique.

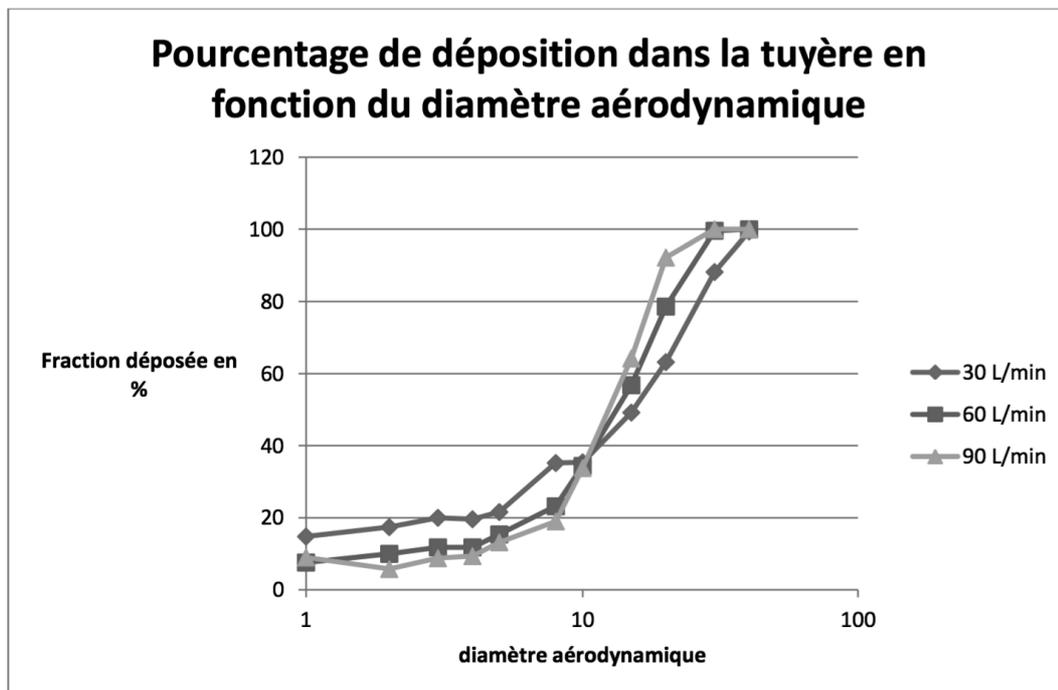


Figure 53 : Fraction de déposition dans la tuyère en fonction du diamètre aérodynamique des particules pour les trois débits étudiés

Ces résultats concordent avec ceux de la littérature. Cependant, on observe que la géométrie considérée (la tuyère d'admission de la pharmacopée), conduit à une sous-estimation de l'impaction des particules moyennes ou grosses. Pour les fines, inférieures à $5\mu\text{m}$, il est souvent observé le contraire. Ce problème, géométrie-dépendant est bien connu. C'est pourquoi une entreprise, Copley®, a développé un modèle représentant une géométrie de tuyère beaucoup plus proche de la réalité.

On comprend également l'importance de la maîtrise de la taille des particules. Les particules de principe actif, de faible diamètre (inférieur à $5\mu\text{m}$) vont pouvoir pénétrer dans les poumons pour y effectuer leurs effets pharmaceutiques ; contrairement aux particules d'excipients, comme le lactose (de diamètre supérieur à $40\mu\text{m}$), qui seront bloquées dans la sphère ORL, ce qui empêchera certains problèmes indésirables comme la survenue d'irritation.

- Pour finir, l'influence de la forme des particules a été étudiée. Tous les résultats présentés jusqu'ici supposent des particules sphériques. Dans la réalité, les particules prennent des formes variées.

Le caractère non sphérique des particules est caractérisé par facteur de forme dynamique χ . Ce facteur, pour une particule de forme irrégulière se déplaçant à sa vitesse terminale, est défini comme le rapport entre la force de frottement qu'elle subit et celle exercée sur une particule sphérique de même masse et de même volume se déplaçant à la même vitesse.

Cependant, sous Fluent® est modélisé un facteur de forme selon un modèle différent (de Haider et Levenspiel, et non un facteur de forme dynamique ; dont sa définition correspond à l'aire de la sphère équivalente divisé par l'aire de la particule).

L'analyse des résultats obtenus montre que la forme des particules a une influence sur le comportement aérodynamique de celles-ci dans la tuyère d'admission. D'après sa définition, le diamètre aérodynamique est inversement proportionnel à la racine carrée du facteur de forme dynamique. C'est-à-dire que quand le facteur de forme dynamique augmente, le diamètre aérodynamique diminue, et donc la fraction de déposition également. Il apparaît donc intéressant d'avoir des particules non sphériques. Cette constatation pourrait expliquer pourquoi des particules telles que l'amiante, qui se présentent sous forme de bâtonnets, sont transportées jusqu'aux poumons. Les particules de pollens ont également une surface et une forme bien spécifiques qui permet d'augmenter leur faculté d'aérosolisation. Des études ont été menées à ce sujet, et ont démontré les bonnes propriétés de transport de telles particules. Ainsi, il serait possible d'améliorer les propriétés de poudre destinées à être administrées par voie pulmonaire en jouant sur la forme des particules. De nouvelles techniques de formulations sont d'ailleurs à l'étude ; visant à produire de grosses particules poreuses qui, de par leur conception ont un diamètre aérodynamique bien inférieur à leur diamètre physique. Cependant, les interactions inter-particulaires ainsi que la fragilité des agrégats entrent en jeu et peuvent poser problème, ce qui devra être pris en compte pour les futures formulations.

c) Comment compléter et améliorer ce modèle ?

Ce modèle a besoin maintenant, pour coller au mieux à la réalité, de savoir si nous avons ou non besoin de simuler les interactions inter-particulaires des particules dans l'écoulement pour savoir le lieu de la simulation des agrégats. Ceci permettra de valider notre modèle ou de l'améliorer.

Lors de recherches ultérieures, il a été démontré que notre modèle actuel de simulation permet de prédire de manière correcte l'écoulement de particule mono dispersé dans l'écoulement bouche-gorge. Néanmoins, il serait intéressant de modéliser l'ensemble des particules selon les résultats que l'on obtiendra de nos essais expérimentaux. Il s'agira là d'un travail de recherches futures à envisager.

III. Essais expérimentaux pour la détermination du lieu de désagrégation des particules de poudre à inhaler

1. Objectifs

Les études expérimentales présentées dans cette section ont pour but d'évaluer l'impact du « device » pharmaceutique sur la désagrégation des particules du principe actif de l'excipient. On rappelle que cette désagrégation est nécessaire à la pénétration du principe actif dans les alvéoles pulmonaires et donc à son action pharmaceutique.

Des mesures de taille de particules ont été réalisées par granulométrie laser pour 4 couples médicament-dispositif différents, tableau 5.

	Nom Commercial	Principe Actif	Dosage/prise	TYPE
N°1	Ventilastin®	Salbutamol	100 µg	Novolizer®
N°2	Novopulmon®	Budésonide	200 µg	Novolizer®
N°3	Seretide®	Propionate de fluticasone / Salmétérol	250 µg / 50 µg	Diskus®
N°4	Turbohaler®	Budésonide / Formotérol	200 µg / 6 µg	Turbuhaler®

Tableau 5 : Médicaments pour essais expérimentaux sélectionnés

2. Matériels et méthodes

Ces expériences ont pu être réalisées grâce au prêt généreux de Monsieur Violle, Directeur France de la marque Sympatec, du module InHaler®, s'adaptant sur notre granulomètre laser Helos®, dont le laboratoire du LRGP situé à l'ENSIC a fait l'acquisition auprès de Sympatec auparavant.

Pour mieux comprendre notre montage expérimental, un schéma explicatif permettant de se représenter chaque étape est présenté sur la figure 54, partant du device pharmaceutique jusqu'à l'obtention des courbes de résultats.

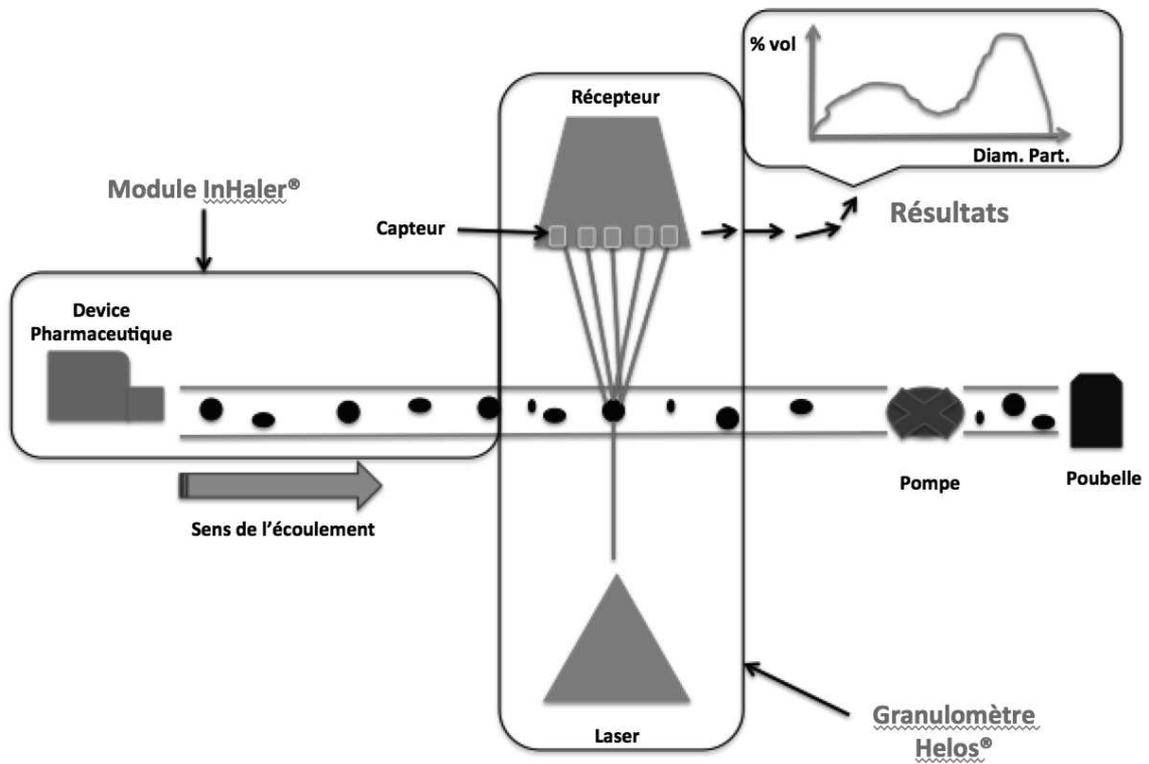


Figure 54 : Schéma du montage expérimental



Figure 55 : Montage module InHaler® adapté sur Helos®

La mesure de la taille des particules en sortie du « device » pharmaceutique a pu être effectuée par un diffractomètre de la marque Sympatec nommé HELOS/RODOS® (Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfel, Germany) combiné au module InHaler® (Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfel, Germany) et du mode de lentille R3 constitué de 32 capteurs (permettant un balayage de taille de 0.9–175 µm de particule). HELOS® est un diffractomètre laser permettant la détection et la quantification des particules fines. Il envoie un rayon laser d'une intensité lumineuse connue. Selon la taille de la particule, le laser va être diffracté et atténué. Les 32 capteurs sont en réception du signal, chacun calibré pour une taille de particule définie. Ainsi, selon l'intensité qu'ils recevront, la population de particules qui passe par cette chambre de détection sera déterminée.

Il est d'abord nécessaire de faire une « mesure de référence » ayant pour fonction le blanc, pour que le laser ne voit passer que la poudre issue de nos « devices » pharmaceutiques, et que les résultats ne soient pas altérés par des interférences externes (Jaffari *et al.*, 2013). Pour permettre la simulation de l'inspiration du patient, une pompe SOGEVAC SV40 B a été utilisée, pouvant par réglage de pression relative, mimer des débits d'inspirations différents. Deux débits test ont été choisis qui sont 60,2 L/min (53mbar de Pression relative dans la chambre – réglage logiciel InHaler®) et 82,7 L/min (96mbar) permettant de voir ou non l'influence du débit inspiratoire sur la désagrégation des particules de la poudre.

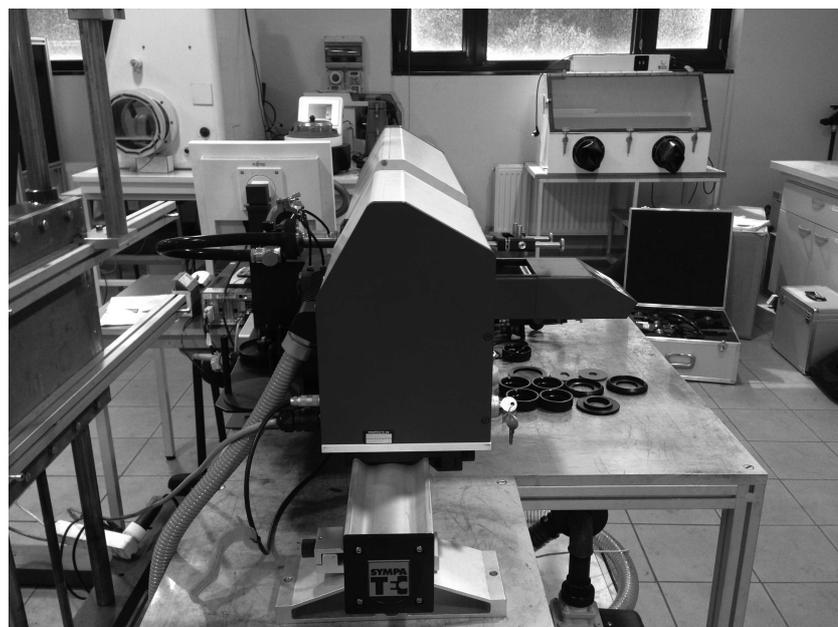


Figure 56 : Module Helos®-InHaler® vu de côté



Figure 57 : Module InHaler® - chambre de détection laser



Figure 58 : Module InHaler® - branchement pompe post-chambre de détection

L'ensemble des essais sera effectué sur les 4 formulations préalablement listées dans le tableau 5. La méthodologie sera de comparer les populations de fines particules allant de [0-5] micromètres de diamètre sur les deux montages, et voir si celles-ci varient du montage simple (mettant en évidence la simple désagrégation des particules de la poudre à l'intérieur du « device » pharmaceutique) vs le montage avec tuyère et pré séparateur (entraînant une désagrégation totale des particules de la formulation).

Ces deux montages, ainsi que leurs objectifs, seront décrits ci-dessous :

- **Montage simple : « Device » seul :**



Figure 59 : Essai Sympatec - montage simple

Ce montage permet, de n'avoir aucune distance entre l'embouchure du « device », et le diffractomètre laser. Ainsi, nous pouvons caractériser l'effet du « device » sur les bilans de populations des particules, et donc son effet sur la désagglomération de celle-ci.

- **Montage « Device » - Pré séparateur :**



Figure 60 : Test Sympatec - montage pré séparateur

Dans ce second montage, un pré-séparateur est ajouté en sortie de la tuyère. Son but est de désagréger de manière totale la formulation, permettant ainsi de caractériser les proportions maximales de petites et grandes populations de particules lors d'une désagrégation maximale des particules. Ainsi, par comparaison à la configuration du montage simple vu précédemment, il sera possible de juger l'impact du « device » pharmaceutique sur la désagrégation des particules de la formulation.

Les résultats obtenus sont présentés sous formes de courbe logarithmique Q3. Le Q3 est une distribution volumique. Ainsi, nous obtiendrons en abscisse la taille des particules, et en ordonnée, la distribution en % volumique associé Q3. Egalement sera présente une courbe de population cumulée.

La distribution en % massique vs Q3 aura une allure graphique globalement similaire. Cependant, du fait qu'il s'agit d'un mélange de poudre (PA + excipient), on préfère laisser en volume, car une masse volumique moyenne risque de modifier et fausser nos résultats.

Le tracé s'effectue en logarithmique en raison de l'importance du diamètre de grosse particule, vis à vis des petites particules, pour un souci d'interprétation (Dombrowski and Wolfsohn, 1971).

Les diamètres moyens de Sauter (Sauter Mean Diameter, SMD ou D[3,2]) sont également indiqués, ainsi que la volume moyen de Sauter (Volume Mean Diameter, VMD ou D[4,3]).

- **Diamètre moyen de Sauter (SMD):**

Il s'agit là de la moyenne en volume et en surface du diamètre. Ainsi, la somme de chaque diamètre de chaque particule élevée au cube, divisée par cette même somme élevée au carré, nous donne le SMD ou D[3,2] (Horiba, 2015).

$$D[3,2] = \frac{\sum_1^n D_{iv_i}^3}{\sum_1^n D_{iv_i}^2}$$

- **Volume moyen de Sauter (VMD):**

Le VMD ou $D[4,3]$ correspond au diamètre de chaque particule élevée à la puissance 4, divisé par le diamètre de chaque particule à la puissance 3, ce qui nous donne la moyenne en volume ou en poids du diamètre (Baluais, 2001).

$$D[4,3] = \frac{\sum_1^n D_{i v_i}^4}{\sum_1^n D_{i v_i}^3}$$

Une indication du pourcentage massique est donnée, avec les notations suivantes : « x10 » indiquant le diamètre maximale de la particule après que 10% en masse de la formulation soit passée.

Les formulations pouvant être modifiées selon la température et les conditions d'humidité, préalablement vu dans les interactions inter-particulaires, les essais ont été effectués à une température moyenne de 26 °C et d'humidité atmosphérique moyenne de 30%.

3. Résultats et interprétations

Avant toute interprétation, voici les deux cas que nous pouvons rencontrer en vue des résultats obtenus :

- Soit nous constatons une augmentation nette de la population de fines particules ([0-5] micromètres de diamètre) avec le montage pré-séparateur vs montage simple. Ceci nous emmènerait vers une désagrégation certes présente dans le « device » pharmaceutique, mais également présente dans l'écoulement bouche gorge. Ainsi, nous devrions simuler sous Fluent® l'interaction des particules les unes sur les autres durant l'écoulement dans la tuyère pour simuler au mieux le mécanisme de désagrégation des agrégats des particules de la poudre.
- Soit nous constatons une population de fines particules ([0-5] micromètres de diamètre) globalement constante. Ceci nous emmènerait vers un mécanisme de désagrégation des particules de la poudre ayant lieu principalement voir totalement dans le « device » pharmaceutique. On pourrait donc négliger l'impact inter particulaire dans l'écoulement bouche-gorge, et ceci validerait notre modèle actuel de simulation, excluant l'effet de l'écoulement bouche-gorge sur celle-ci.

Chacune des courbes obtenues seront listées ci-dessous, suivi d'un tableau récapitulatif avec l'interprétation des résultats. Les résultats se présenteront dans l'ordre suivant : le débit de 60,2L/min suivi du débit de 82,7L/min : le montage avec le « device » seul (montage simple) suivi du montage avec le pré-séparateur, pour chacun des 4 « devices » pharmaceutique.

(1) Débit de 60,2 L/min :

A une pression de 53 mbar dans la chambre de détection, correspondant à un débit d'inspiration de 60,2 L/min, pour les deux montages décrit précédemment, nous obtenons les bilans de populations suivants pour chacun des dispositifs testés.

- **Montage simple – « Device » seul :**

- **Ventilastin® :**

$x_{10} = 1,08 \mu\text{m}$	$x_{50} = 6,24 \mu\text{m}$	$x_{90} = 79,76 \mu\text{m}$	SMD = 3,13 μm	VMD =
24,88 μm				
$x_{16} = 1,52 \mu\text{m}$	$x_{84} = 75,42 \mu\text{m}$	$x_{99} = 86,28 \mu\text{m}$	$S_v = 1,91 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m =$
19148,11 cm^2/g				

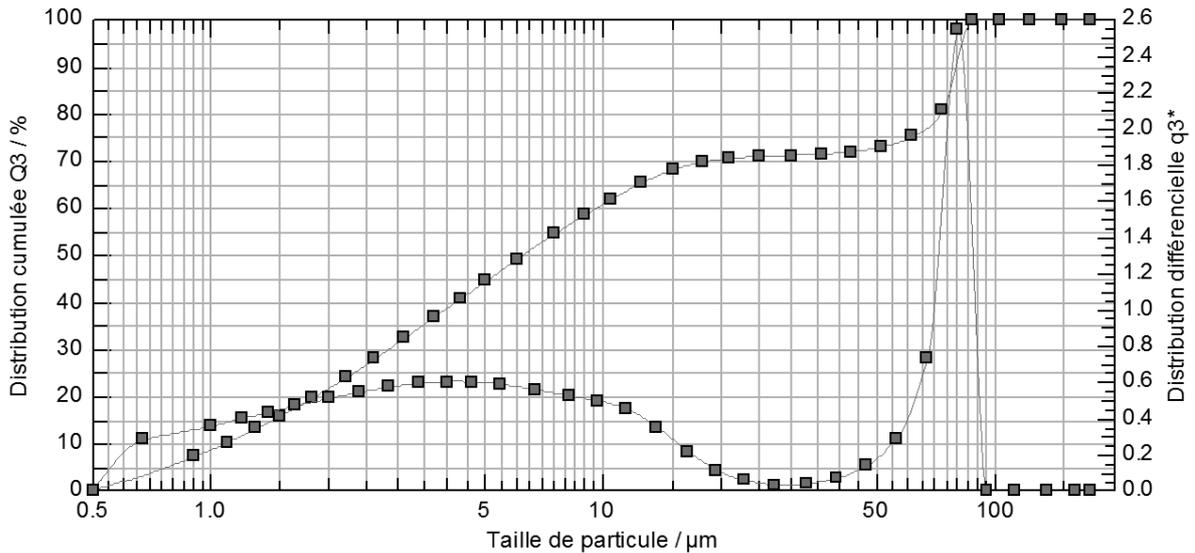


Figure 61 : Essai Sympatec – 60,2 L/min - Montage simple - Ventilastin®

- **Novopulmon® :**

$x_{10} = 0,92 \mu\text{m}$	$x_{50} = 4,50 \mu\text{m}$	$x_{90} = 44,38 \mu\text{m}$	SMD = 2,58 μm	VMD =
15,19 μm				
$x_{16} = 1,21 \mu\text{m}$	$x_{84} = 38,07 \mu\text{m}$	$x_{99} = 60,99 \mu\text{m}$	$S_v = 2,33 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m =$
2955,97 cm^2/g				

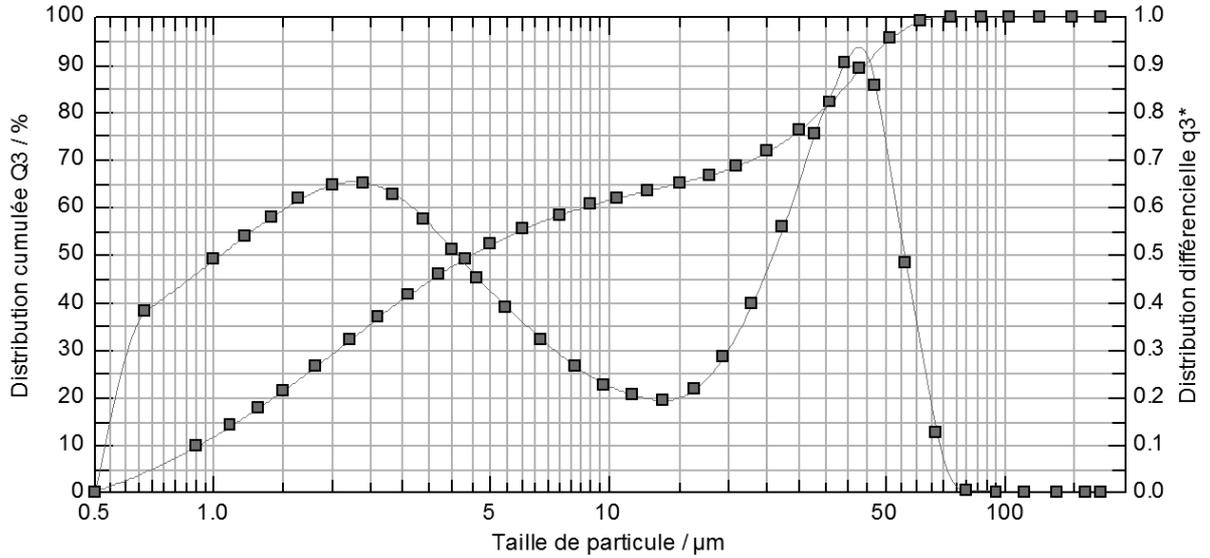


Figure 62 : Essai Sympatec – 60,2 L/min - Montage simple - Novopulmon®

- **Turbuhaler® :**

$x_{10} = 0,73 \mu\text{m}$	$x_{50} = 2,09 \mu\text{m}$	$x_{90} = 5,13 \mu\text{m}$	SMD = 1,58 μm	VMD =
2,56 μm				
$x_{16} = 0,87 \mu\text{m}$	$x_{84} = 4,46 \mu\text{m}$	$x_{99} = 7,39 \mu\text{m}$	$S_v = 3,79 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m =$
37874,33 cm^2/g				

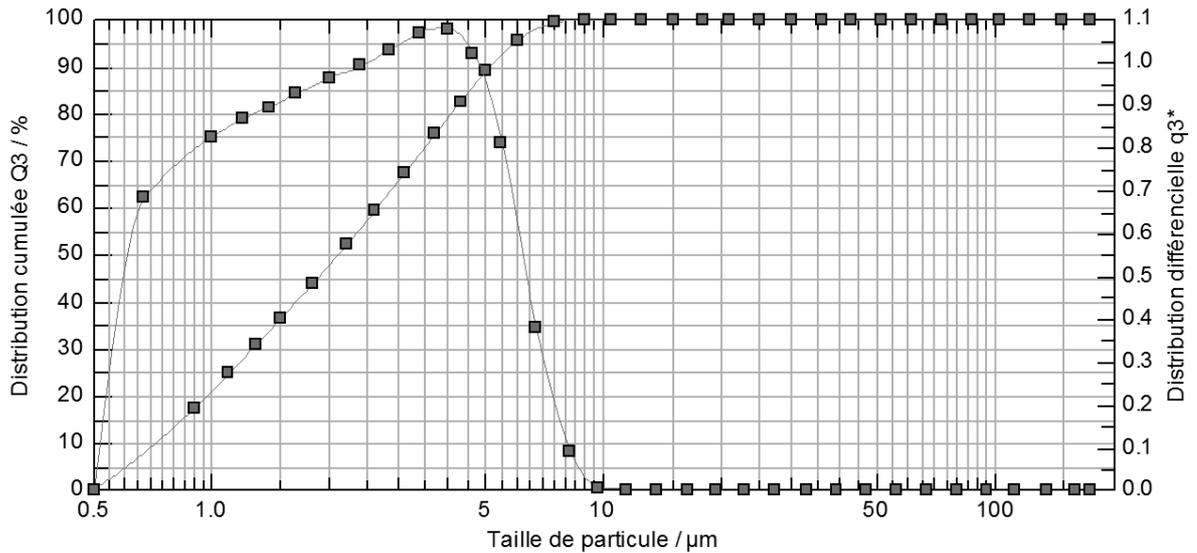


Figure 63 : Essai Sympatec – 60,2 L/min - Montage simple - Turbuhaler®

- **Seretide® :**

$x_{10} = 3,63 \mu\text{m}$	$x_{50} = 26,54 \mu\text{m}$	$x_{90} = 61,62 \mu\text{m}$	SMD = 9,90 μm	VMD =
29,69 μm				
$x_{16} = 5,36 \mu\text{m}$	$x_{84} = 55,68 \mu\text{m}$	$x_{99} = 77,52 \mu\text{m}$	$S_v = 0,61 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m =$
6063,21 cm^2/g				

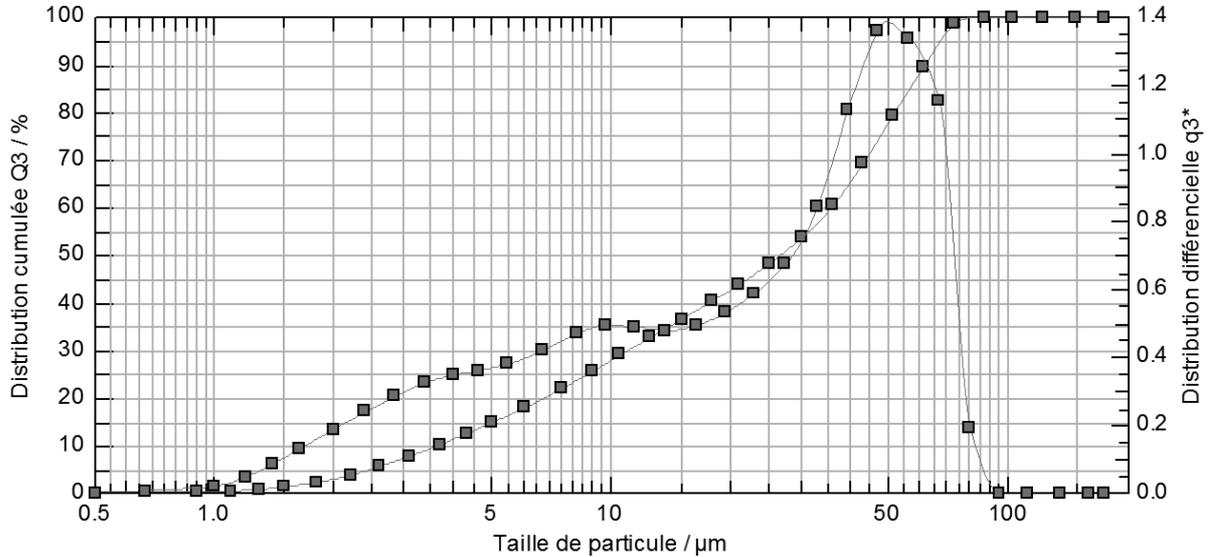


Figure 64 : Essai Sympatec – 60,2 L/min - Montage simple - Seretide®

• **Montage Pré-séparateur :**

- **Ventilastin® :**

$x_{10} = 0,98 \mu\text{m}$	$x_{50} = 4,41 \mu\text{m}$	$x_{90} = 77,34 \mu\text{m}$	SMD = 2,76 μm	VMD =
28,33 μm				
$x_{16} = 1,30 \mu\text{m}$	$x_{84} = 71,57 \mu\text{m}$	$x_{99} = 86,03 \mu\text{m}$	$S_v = 2,18 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m =$
21753,94 cm^2/g				

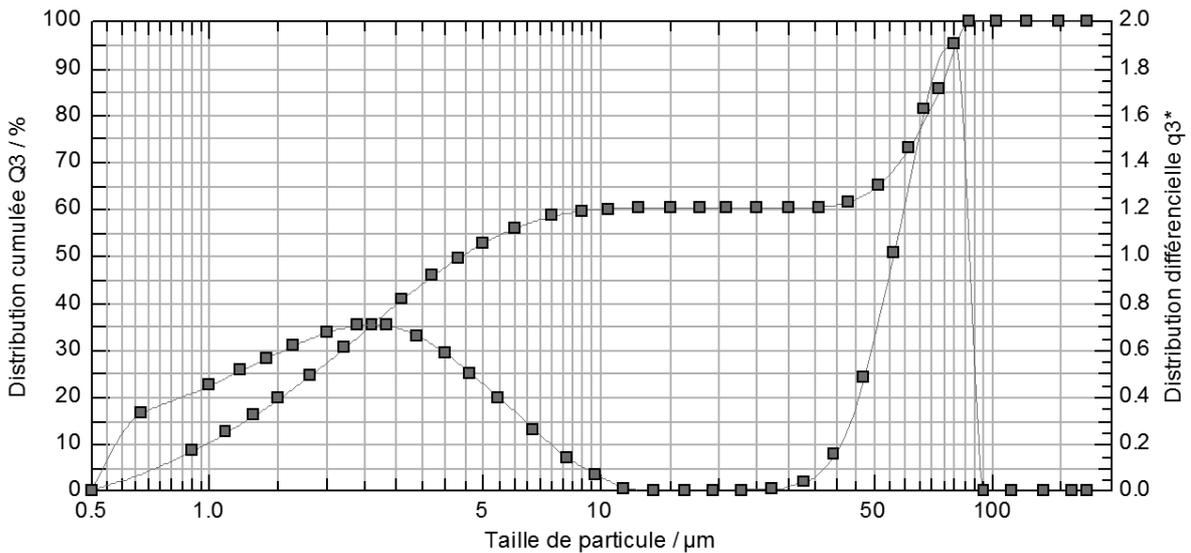


Figure 65 : Essai Sympatec – 60,2 L/min - Montage pré-séparateur - Ventilastin®

- **Novopulmon® :**

$x_{10} = 0,82 \mu\text{m}$ $= 28,70 \mu\text{m}$	$x_{50} = 3,67 \mu\text{m}$	$x_{90} = 78,12 \mu\text{m}$	SMD = 2,34 μm	VMD
$x_{16} = 1,04 \mu\text{m}$ $= 25651,85 \text{ cm}^2/\text{g}$	$x_{84} = 72,77 \mu\text{m}$	$x_{99} = 86,11 \mu\text{m}$	$S_v = 2,57 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	S_m

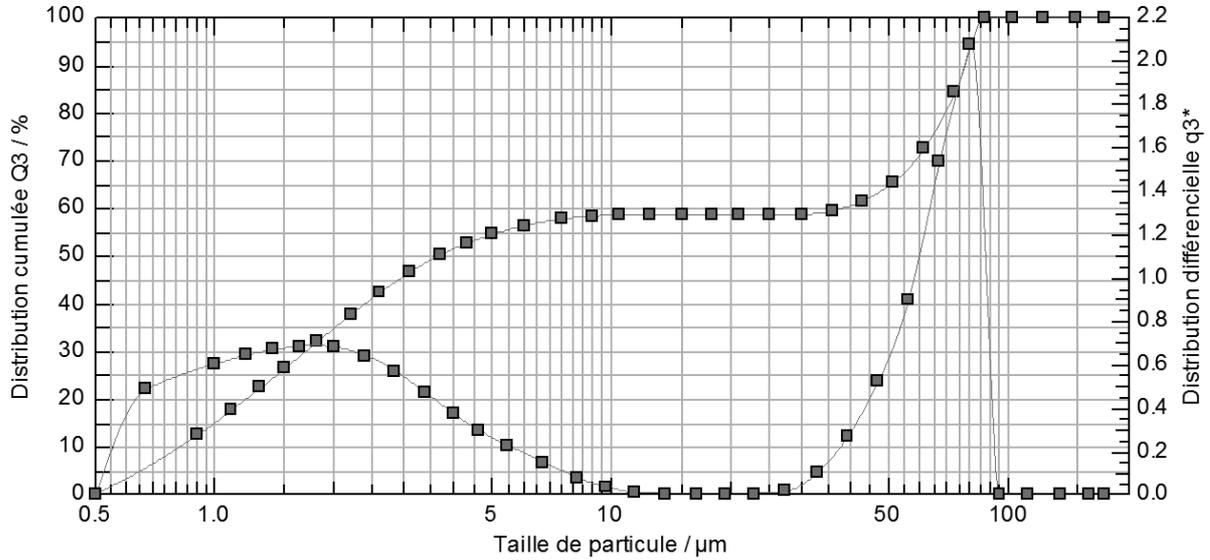


Figure 66 : Essai Sympatec – 60,2 L/min - Montage pré-séparateur - Novopulmon®

- **Turbuhaler® :**

$x_{10} = 0,72 \mu\text{m}$ 2,18 μm	$x_{50} = 1,83 \mu\text{m}$	$x_{90} = 4,17 \mu\text{m}$	SMD = 1,48 μm	VMD =
$x_{16} = 0,85 \mu\text{m}$ $40668,88 \text{ cm}^2/\text{g}$	$x_{84} = 3,58 \mu\text{m}$	$x_{99} = 6,66 \mu\text{m}$	$S_v = 4,07 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m =$

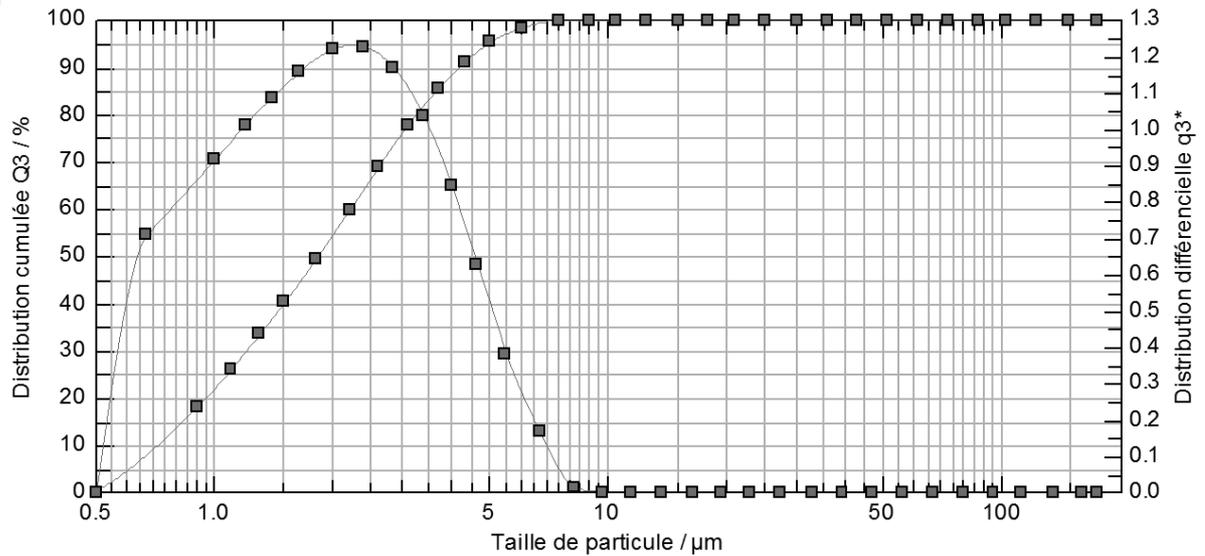


Figure 67 : Essai Sympatec – 60,2 L/min - Montage pré-séparateur - Turbuhaler®

- **Seretide® :**

$x_{10} = 2,09 \mu\text{m}$ $24,08 \mu\text{m}$	$x_{50} = 10,05 \mu\text{m}$	$x_{90} = 64,72 \mu\text{m}$	SMD = 5,27 μm	VMD =
$x_{16} = 2,88 \mu\text{m}$ $11382,32 \text{ cm}^2/\text{g}$	$x_{84} = 52,20 \mu\text{m}$	$x_{99} = 84,76 \mu\text{m}$	$S_v = 1,14 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m =$

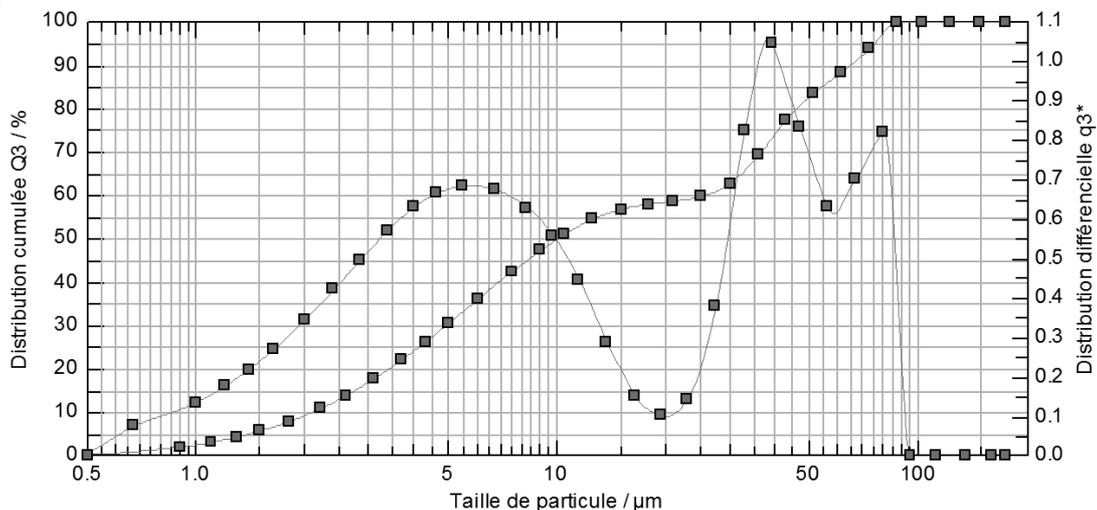


Figure 68 : Essai Sympatec – 60,2 L/min - Montage pré-séparateur - Seretide®

(2) **Débit de 82,7 L/min :**

A une pression de 96 mbar dans la chambre de détection, correspondant à un débit d'inspiration de 82,7 L/min, pour les deux montages décrit précédemment, nous obtenons les bilans de populations suivants pour chacun des dispositifs testés.

• **« Device » Seul :**

- **Ventilastin® :**

$x_{10} = 1,06 \mu\text{m}$ $= 23,99 \mu\text{m}$	$x_{50} = 7,31 \mu\text{m}$	$x_{90} = 89,29 \mu\text{m}$	SMD = 3,18 μm	VMD
$x_{16} = 1,47 \mu\text{m}$ $= 2395,46 \text{ cm}^2/\text{g}$	$x_{84} = 47,41 \mu\text{m}$	$x_{99} = 101,63 \mu\text{m}$	$S_v = 1,89 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	S_m

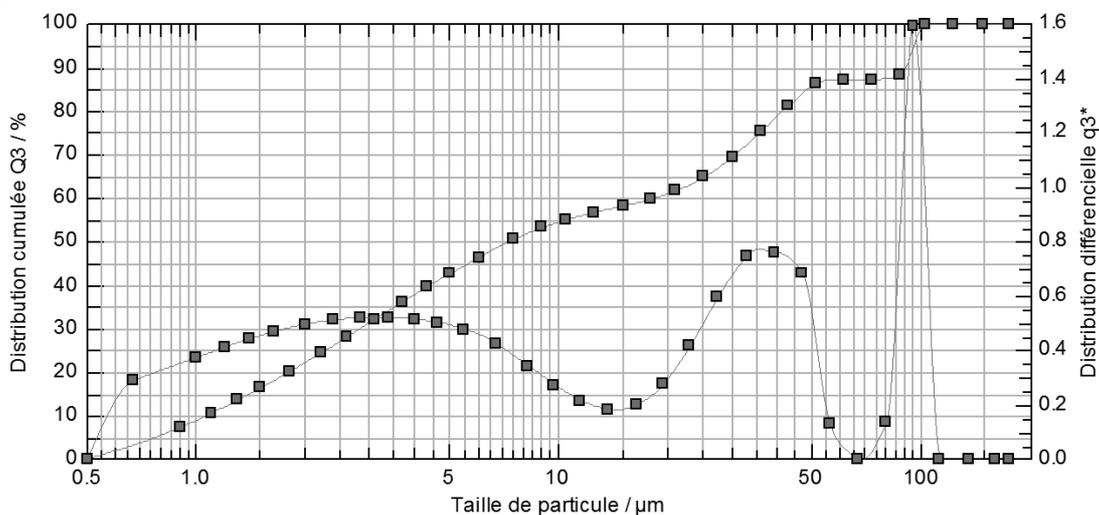


Figure 69 : Essai Sympatec – 82,7 L/min - Montage simple - Ventilastin®

- **Novopulmon® :**

$x_{10} = 0,92 \mu\text{m}$	$x_{50} = 6,07 \mu\text{m}$	$x_{90} = 48,49 \mu\text{m}$	SMD = 2,74 μm	VMD =
18,20 μm				
$x_{16} = 1,22 \mu\text{m}$	$x_{84} = 43,28 \mu\text{m}$	$x_{99} = 67,16 \mu\text{m}$	$S_V = 2,19 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m =$
2777,73 cm^2/g				

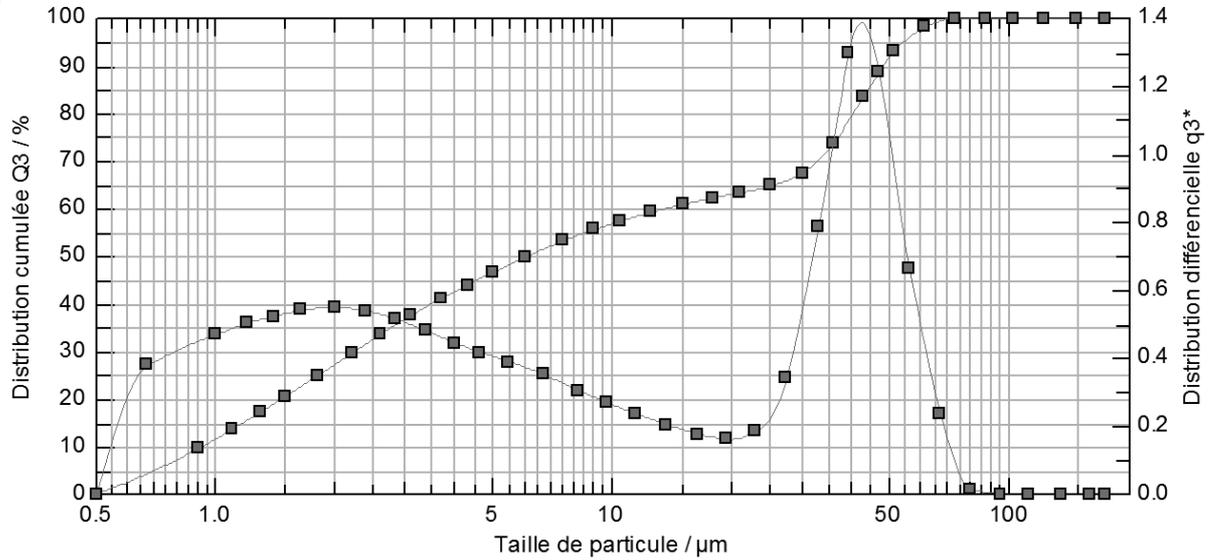


Figure 70 : Essai Sympatec – 82,7 L/min - Montage simple - Novopulmon®

- **Turbuhaler® :**

$x_{10} = 0,77 \mu\text{m}$	$x_{50} = 2,23 \mu\text{m}$	$x_{90} = 5,72 \mu\text{m}$	SMD = 1,68 μm	VMD =
2,80 μm				
$x_{16} = 0,93 \mu\text{m}$	$x_{84} = 4,80 \mu\text{m}$	$x_{99} = 9,00 \mu\text{m}$	$S_V = 3,57 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m =$
35692,27 cm^2/g				

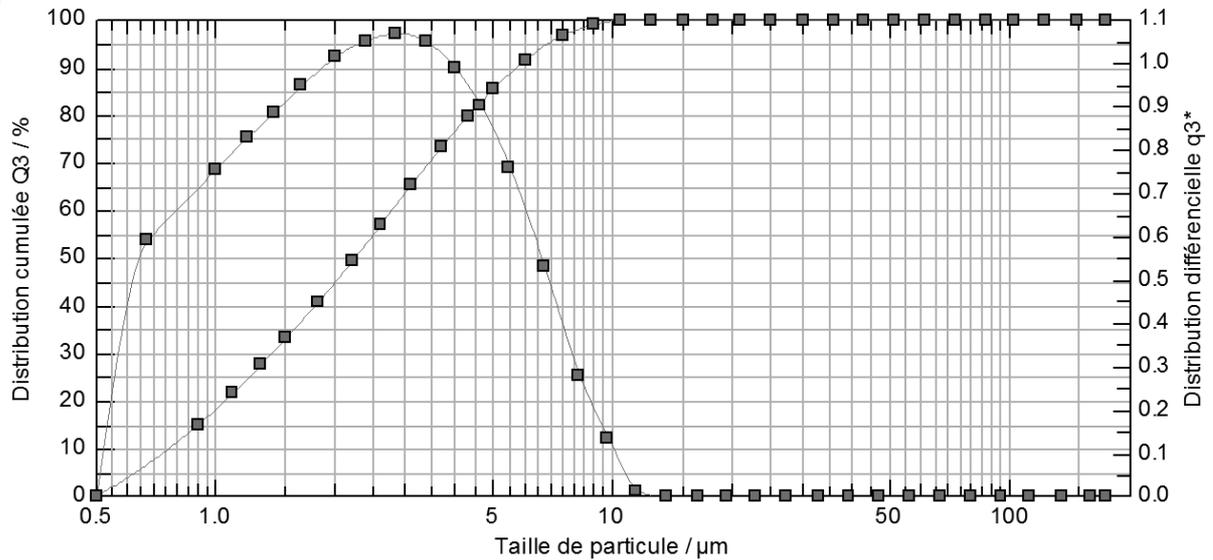


Figure 71 : Essai Sympatec – 82,7 L/min - Montage simple - Turbuhaler®

- **Seretide® :**

$x_{10} = 2,41 \mu\text{m}$ 25,78 μm	$x_{50} = 12,54 \mu\text{m}$	$x_{90} = 64,97 \mu\text{m}$	SMD = 6,53 μm	VMD =
$x_{16} = 3,20 \mu\text{m}$ 9191,60 cm^2/g	$x_{84} = 60,15 \mu\text{m}$	$x_{99} = 72,20 \mu\text{m}$	$S_v = 0,92 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m =$

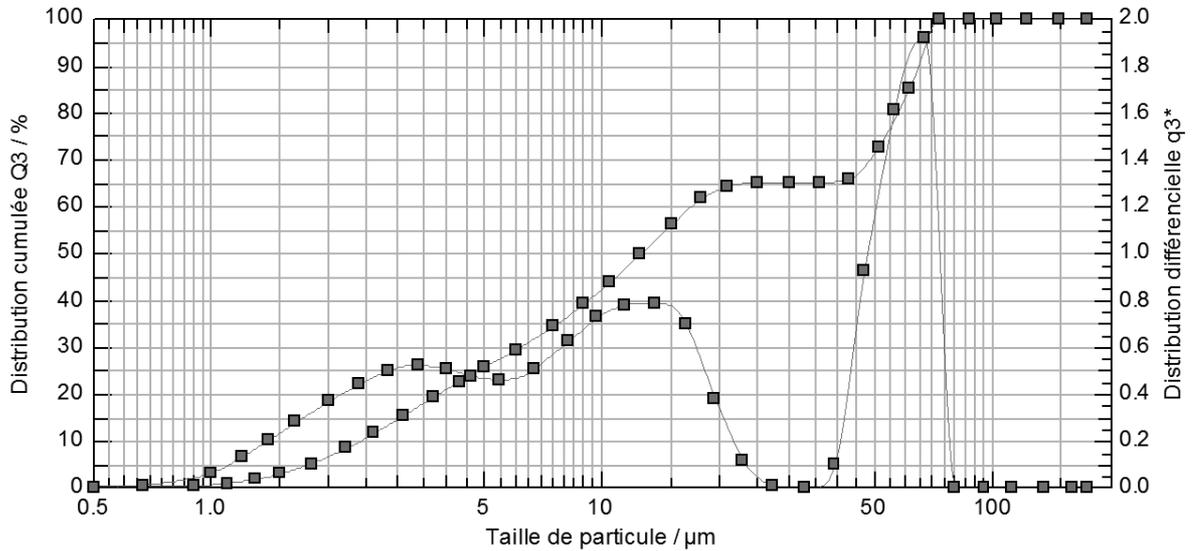


Figure 72 : Essai Sympatec – 82,7 L/min - Montage simple - Seretide®

- **Montage Pré-séparateur :**

- **Ventilastin® :**

$x_{10} = 0,94 \mu\text{m}$ 29,61 μm	$x_{50} = 7,19 \mu\text{m}$	$x_{90} = 75,27 \mu\text{m}$	SMD = 2,88 μm	VMD =
$x_{16} = 1,26 \mu\text{m}$ 20831,35 cm^2/g	$x_{84} = 68,92 \mu\text{m}$	$x_{99} = 85,83 \mu\text{m}$	$S_v = 2,08 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m =$

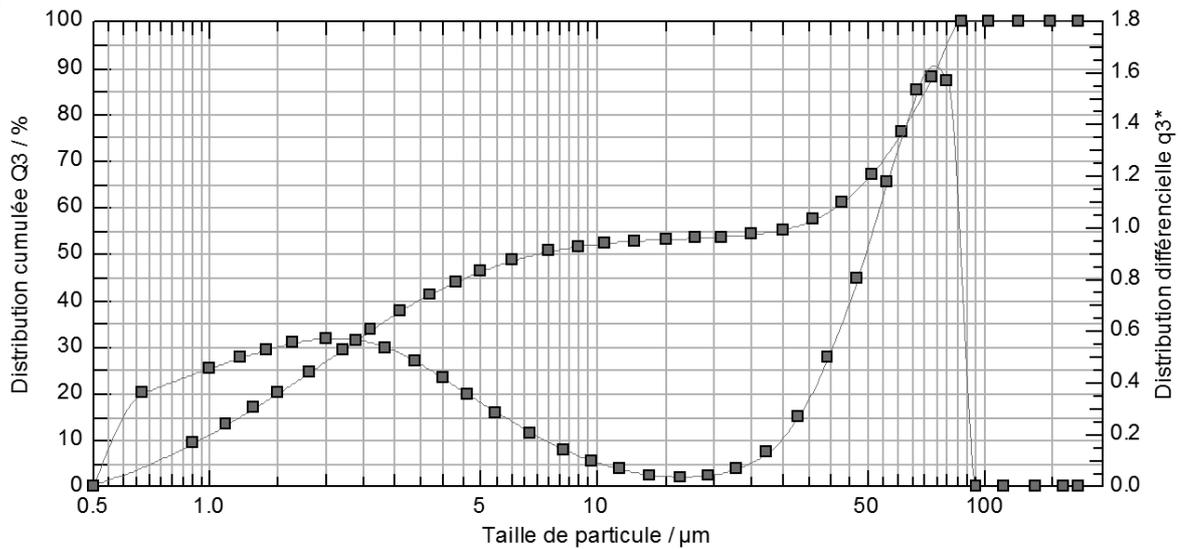


Figure 73 : Essai Sympatec – 82,7 L/min - Montage pré-séparateur - Ventilastin®

- **Novopulmon®** :

$x_{10} = 0,79 \mu\text{m}$ 23,54 μm	$x_{50} = 3,10 \mu\text{m}$	$x_{90} = 72,55 \mu\text{m}$	SMD = 2,15 μm	VMD =
$x_{16} = 0,97 \mu\text{m}$ 27912,81 cm^2/g	$x_{84} = 64,29 \mu\text{m}$	$x_{99} = 85,55 \mu\text{m}$	$S_v = 2,79 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m =$

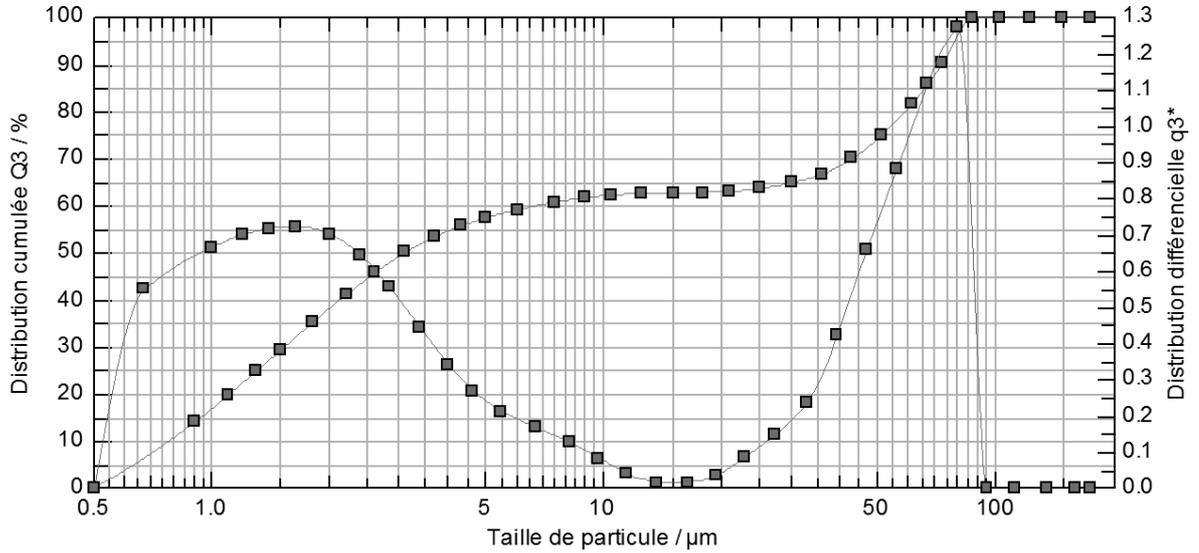


Figure 74 : Essai Sympatec – 82,7 L/min - Montage pré-séparateur - Novopulmon®

- **Turbuhaler®** :

$x_{10} = 0,66 \mu\text{m}$ 1,80 μm	$x_{50} = 1,47 \mu\text{m}$	$x_{90} = 3,45 \mu\text{m}$	SMD = 1,28 μm	VMD =
$x_{16} = 0,76 \mu\text{m}$ 46999,10 cm^2/g	$x_{84} = 2,92 \mu\text{m}$	$x_{99} = 5,56 \mu\text{m}$	$S_v = 4,70 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	$S_m =$

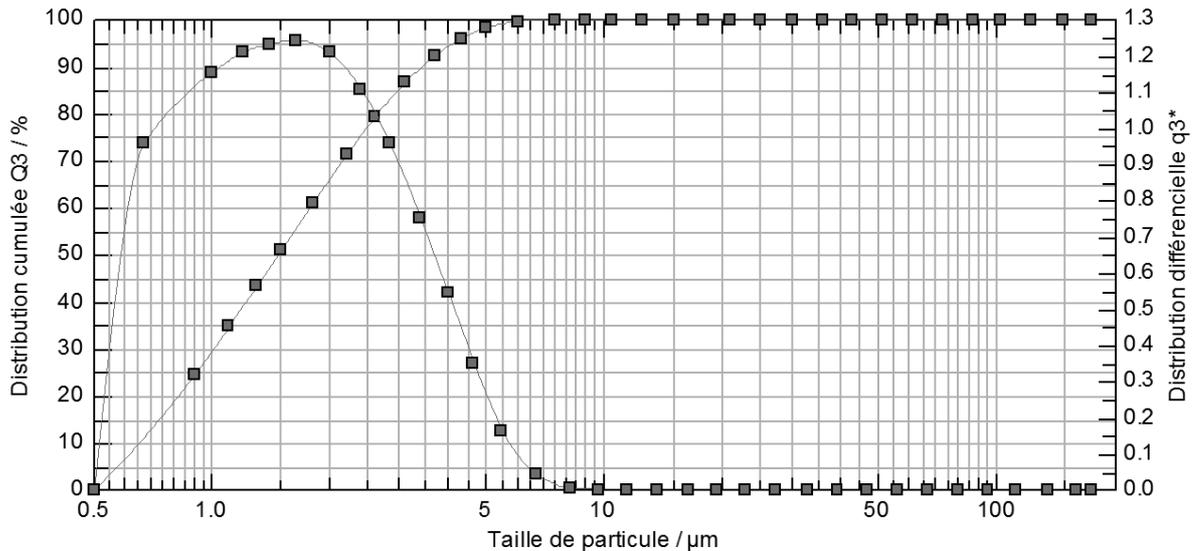


Figure 75 : Essai Sympatec – 82,7 L/min - Montage pré-séparateur - Turbuhaler®

- **Seretide® :**

$x_{10} = 1,84 \mu\text{m}$ $= 21,35 \mu\text{m}$	$x_{50} = 10,81 \mu\text{m}$	$x_{90} = 64,38 \mu\text{m}$	SMD = 4,83 μm	VMD
$x_{16} = 2,56 \mu\text{m}$ $= 12412,29 \text{ cm}^2/\text{g}$	$x_{84} = 39,96 \mu\text{m}$	$x_{99} = 85,32 \mu\text{m}$	$S_v = 1,24 \text{ m}^2/\text{cm}^3$	S_m

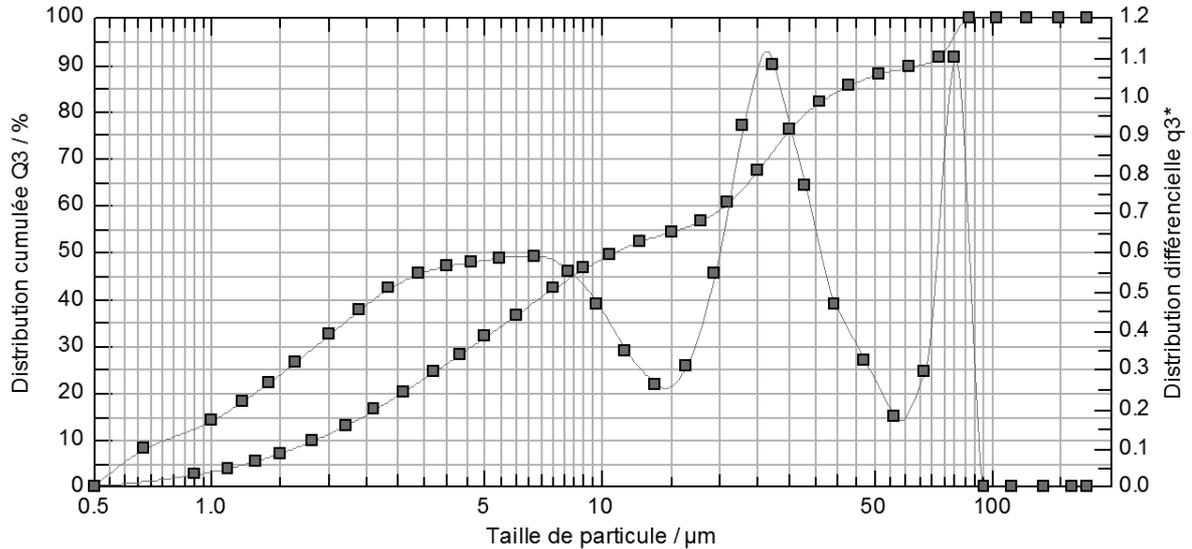


Figure 76 : Essai Sympatec – 82,7 L/min - Montage pré-séparateur - Seretide®

• **Synthèse des résultats pour les deux débits différents :**

Pour une pression d'inspiration de 53mbar équivalent à 60,2 L/min :

Montage / Device	Ventilastin ®	Novopulmon ®	Turbuhaler ®	Seretide ®
Simple	45%	53%	90%	25%
Tuyère + Pré-sép	53%	55%	90%	30%

Tableau 6 : Distribution cumulée (population = [0-5] micromètres) à 60,2L/min

Pour une pression d'inspiration de 96mbar équivalent à 82,7 L/min :

Montage / Device	Ventilastin ®	Novopulmon ®	Turbuhaler ®	Seretide ®
Simple	44%	48%	85%	25%
Tuyère + Pré-sép	45%	56 %	95%	30%

Tableau 7 : Distribution cumulée (population = [0-5] micromètres) à 82,7L/min

On s'intéresse à la distribution cumulée pour des diamètres compris entre 0 et 5 μm car au-delà, les particules sont piégées dans la sphère ORL. Cette gamme correspond à la dose massique en fines particules (Fine Particle Dose, FPD) couramment évoquée dans les recherches scientifiques.

Une fois le FPD obtenu, on pourrait déterminer la fraction en fines particules (Fine Particle Fraction, FPF) définie par

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

On constate que les résultats obtenus avec le montage Simple sont très similaires à ceux obtenus avec le pré séparateur. Le pré séparateur ne semble pas augmenter la population de fines particules qui pourra pénétrer dans les voies pulmonaires.

Ces résultats donnent à penser que le lieu majoritairement responsable de la désagrégation des particules est le « device » pharmaceutique.

On peut s'intéresser de plus à l'effet du débit d'inspiration, 60,2 L/min ou 80,7 L/min. On ne constate aucune différence marquée sur la population de fines particules obtenues. Ceci montre que les « devices » pharmaceutiques sont adaptés pour produire une bonne désagrégation particulaire pour un débit d'inspiration de 60L/min, ce qui est envisageable pour la plupart des patients. Ces résultats confirment une étude similaire (Grasmeijer *et al.*, 2012).

Pour finir, on ne constate pas de grande différence entre le Ventilastin® et le Novopulmon®, ce qui est rassurant compte tenu de la géométrie identique du « device » pharmaceutique utilisée.

Les diamètres moyen de Sauter et diamètres moyen volumiques obtenus, présentés dans les tableaux 8 à 11, sont à nouveaux similaires pour les différents systèmes (device et pré-séparateur) et les deux débits considéré.

Pour une pression d'inspiration de 53mbar équivalent à 60,2 L/min :

Montage / Device	Ventilastin®	Novopulmon®	Turbuhaler®	Seretide®
Simple	3,13	2,58	1,58	9,90
Tuyère + Pré-sép	2,76	2,34	1,48	5,27

Tableau 8 : SMD pour le montage simple/pré-sep pour un débit de 60,2L/min

Pour une pression d'inspiration de 96mbar équivalent à 82,7 L/min :

Montage / Device	Ventilastin®	Novopulmon®	Turbuhaler®	Seretide®
Simple	3,18	2,74	1,68	6,53
Tuyère + Pré-sép	2,88	2,15	1,28	4,83

Tableau 9 : SMD pour le montage simple/pré-sep pour un débit de 82,7L/min

Pour une pression d'inspiration de 53mbar équivalent à 60,2 L/min :

Montage / Device	Ventilastin®	Novopulmon®	Turbuhaler®	Seretide®
Simple	24,88	15,19	2,56	29,69
Tuyère + Pré-sép	28,33	28,7	2,18	24,08

Tableau 10 : VMD pour le montage simple/pré-sep pour un débit de 60,2L/min

Pour une pression d'inspiration de 96mbar équivalent à 82,7 L/min :

Montage / Device	Ventilastin®	Novopulmon®	Turbuhaler®	Seretide®
Simple	23,99	18,20	2,80	25,78
Tuyère + Pré-sép	29,61	23,54	1,80	21,35

Tableau 11 : VMD pour le montage simple/pré-sep pour un débit de 82,7L/min

4. Conclusions essais expérimentaux

Grâce aux résultats obtenus lors des essais expérimentaux, nous concluons que la plus grande partie de la désagglomération s'effectue dans les « devices » pharmaceutiques. Ainsi, le modèle de simulation retenu, détaillé dans la partie F, est correct et représente bien la réalité sur l'écoulement des particules dans la partie bouche-gorge.

Durant cette étude, une tuyère à la dimension de la pharmacopée européenne a été fabriquée, dans le but de mettre en place un montage expérimental avec l'utilisation d'un impacteur en cascade d'Andersen. Ce type d'essai pourrait être utile par le dosage du lactose et du PA déposé dans la tuyère après inhalation, ainsi qu'en entrée de l'impacteur. Il permettrait de valider nos observations sur l'importance de la désagrégation dans le « device », en comparant à la formulation de départ.

IV. Conclusions générales et perspectives

L'objectif de cette recherche était de caractériser le lieu de désagrégation des particules de poudre sèche inhalable. Après une revue bibliographique des différents dispositifs disponibles sur le marché, nous avons réalisé une étude expérimentale visant à mesurer la taille des particules en sortie de « device » pharmaceutique. Nos résultats indiquent une désagglomération s'effectuant à l'intérieur du « device » pharmaceutique. Ceci valide les simulations numériques réalisées antérieurement avec le logiciel Fluent, qui supposaient une non-interaction des particules les unes avec les autres lors de leurs écoulements.

En perspective, nous pourrions simuler sous Fluent® les deux populations de tailles de particules majoritaires (PA & Excipient) dans l'écoulement de la tuyère déjà conçu afin de coller au mieux à la réalité.

Aussi, la simulation des agrégats et de leur désagglomération est envisageable, mais elle devrait être réalisée à l'intérieur des « devices » pharmaceutiques. Il serait ainsi très intéressant dans une suite de ce projet, de simuler sous Fluent® les devices pharmaceutiques, contenant leurs différentes structures (évoquées dans la partie D.1). Ainsi nous pourrions, selon ces paramètres, voir l'impact sur la désagrégation des agrégats préalablement simulée, pour tendre vers une désagrégation des particules optimale selon les géométries choisies des différentes pièces.

Tout cela dans le but de fabriquer sous simulation numérique, le « device » pharmaceutique offrant le débit d'inspiration minimal pour une simplicité d'utilisation chez le patient, couplé à une désagrégation particulière totale, offrant une disponibilité optimale pour la zone cible visée.

V. Bibliographies

- Allain, P., 2000. Les médicaments. Broché 380–394.
- Aptis, 2015. Advanced Powder Technologies and Innovative Solutions. [Internet]. [cited 2015 Sep 08] Available from: <http://www.aptis.be/application-notes/pharmaceutical-applications/blends-ageing-study/?lang=en>
- Assi, K., Chrystyn, H., 2001. The different resistance of dry powder inhalers. Presented at the American Thoracic Society International Conference, San Francisco, pp. 163(5), B52, Poster K124, 2001.
- Azouz, H., 2010. Etude des interactions de mélanges obtenus par différentes méthodes de préparations. Université A/Mira-Bejaia - Magister 2010
- Baluais, G., 2001. Caractérisation de la taille des particules. Laval. p20
- Bascoulergue, M., Quarenta, S., 2009. Les voies d'administration. pp. 01-52
- Beaulieu, M.-B., 2010. L'appareil pulmonaire et la fonction respiratoire. [Internet]. [cited 2015 Jul 20] Available from: <http://www.sciencedirect.com/bases-doc.univ-lorraine.fr/science/article/pii/B9782294712326500119>
- Beaumont, M., Péran, L., Pichon, R., 2012. Les médicaments inhalés. Présentation ppt. p26
- Bessard, R., 2013. Guide de bonnes pratiques Voies orales. Octobre 2013 V2_0 Onco bretagne, pp. 1-23
- Blanchard, J., Brain, J., 1993. Mechanisms of particle deposition and clearance. Moren F, Newhouse MT, Dolovich MB, editors. *Aerosols in Medicine Principles, diagnosis and therapy*. New York: Elsevier Science Publishers (Biomedical Division), pp. 117–156.
- Bocquier, A., El-haïk, Y., Jardin, M., Cortaredona, S., 2015. Intérêt des données de remboursement de l'assurance-maladie pour l'étude des disparités territoriales de la prévalence de l'asthme : une étude en Provence-Alpes-Côte d'Azur. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*. Elsevier Masson, pp. 155–162.
- Bouacha, H., Aouina, H., Baccar, M., Azzabi, S., 2001. La corticothérapie en pneumologie. *Société tunisienne de médecine interne*. [Internet]. [cited 2015 Jul 19] Available from : <http://www.stmi.org.tn/docs/ctpneumo.htm>
- Boubaya, A., Vanneph, V., 2014. Médicaments administrés par voie nasale (corticoïdes et vaccins), bronchodilatateurs de très longue durée d'action et aérosolthérapie dans un modèle animal. Elsevier Masson Fr. 1–10.
- Brown, B.A.-S., Rasmussen, J., Becker, D., Friend, D.R., 2008. A Piezo-Electronic Inhaler for Local & Systemic Applications. [Internet]. [cited 2015 Jul 17] Available from: <http://drug-dev.com/Main/Back-Issues/A-PiezoElectronic-Inhaler-for-Local-Systemic-Appli-113.aspx>

- Brust, J.C.M., Garcia-Larrea, L., 2007. Aspects neurologiques de l'addiction. Elsevier Masson, p. 563.
- Busse, W., Newman, S., 2002. Evolution of dry powder inhaler design. *Respiratory Medicine*, pp. 293–304.
- Cabane, B., 2003. Formulation des dispersions. *Technique de l'ingénieur*, pp. 185–18.
- Collin, E., 2008. Système respiratoire et rénal. *Laboratoire de biologie. Présentation*. pp43
- Demoly, P., Hagedoorn, P., de Boer, A.H., 2014. The clinical relevance of dry powder inhaler performance for drug delivery 1195–1203.
- Dombrowski, N., Wolfsohn, D.L., 1971. Measurement of the surface-volume mean diameter of sprays. *J. Aerosol Sci.* 2, 405–412.
- Ferré, A., Dres, M., 2012. Les dispositifs d'inhalation : propriétés, modélisation, réglementation et utilisation en pratique courante. *Aérosolstorming du GAT*, Paris 2011. *Rev. Mal. Respir.* 29 191–204.
- Futura Science, 2015. La respiration. [Internet]. [cited 2015 Jul 21] Available from: <http://drug-dev.com/Main/Back-Issues/A-PiezoElectronic-Inhaler-for-Local-Systemic-Appli-113.aspx>
- Gangoumau, J., 2006. Pharmacologie générale. Bordeaux 2. Département de pharmacologie - Université Victor Segalen Bordeaux 2 , pp. 513
- Grasmeijer, F., Hagedoorn, P., Frijlink, H., 2012. *International Journal of Pharmaceutics - Characterisation of high dose aerosols from dry powder inhalers* 242–249.
- Hao, Z., Guiyuan, M., Jiapei, Z., Kefa, C., 2010. *Fuel* 1584–1590.
- Hartley, P., Cox, J., Bell, H., 1971. Dry Powder Aerosol I: A New Powder Inhalation Device 1559–64.
- Horiba, 2015. A guidebook to particle size analysis 1–29.
- Hoshino, M., Nakamura, Y., 1997. Effects of ketotifen on symptoms and on bronchial mucosa in patients with atopic asthma. *Allergy*, pp. 814–20.
- Infirmier, 2006. Les formes pharmaceutiques. [Internet]. [cited 2015 Jul 05] Available from: http://www.infirmiers.com/pdf/formes_pharmaceutiques.pdf
- Jacquelin, M., 2007. Etude de la mise en suspension de particules par chute de poudre. *Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire*. pp. 303
- Jaffari, S., Forbes, B., Collins, E., 2013. Rapid characterisation of the inherent dispersibility of respirable powders using dry dispersion laser diffraction 124–131.
- Kafui, K., Thornton, C., 2000. Numerical simulations of impact breakage of a spherical crystalline agglomerate 113–132.

- Kudrolli, A., Berhanu, M., 2011. Caractère granulaire des agrégats formés par attraction capillaire. Complex Matter and Nonlinear physics Laboratory Clark University, Worcester MA.
- Laborde, J., 2005. Le comportement des aérosols : de l'installation à l'environnement. CFA 2005 - 21ème congrès français sur les aérosols, 14-15/12/05, Paris.
- Laforest, L., Van Ganse, E., Chatté, G., 2014. Interruptions et changements de posologie des corticoïdes inhalés par les patients asthmatiques : « enquête en pharmacie » 8–17.
- LAUNOIS-ROLLINAT, sandrine, 2011. Contrôle de la respiration. Université Joseph Fourier de Grenoble.
- Lee, P., Hass, F., Marinelli, A., Werner, P., 1979. Calculated deposition of inhaled particles in the airways generations of normal subjects 867–873.
- Mancel, E., 2002. Les stabilisateurs de membranes : cromones et ketotifène. Allergie et immunologie ISSN 0397-9148 ALGIBW
- Martin, G., Marriott, C., Pritchard, J., 2000. The influence of carrier morphology on drug delivery by dry powder inhalers 93–106.
- Merck, M., 2008. Diagnostic et thérapeutique - Edition d'Après 4ème édition, pp. 2980
- Milenkovic, J., Alexopoulos, A.H., 2013. International Journal of Pharmaceutics - Flow and particle deposition in the Turbuhaler: A CFD simulation 205–213.
- Milenkovic, J., Alexopoulos, A.H., Kiparissides, C., 2013. International Journal of Pharmaceutics - Deposition and fine particle production during dynamic flow in a dry powder inhaler: A CFD approach 129–136.
- Ministère de la santé [Internet]. [cited 2015 Jul 08] Available from: <http://www.sante.gouv.fr/definition-d-un-medicament.html>
- Molimard, M., Raherison, C., 2003. Assessment of hand- ling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care. 249–254.
- Monassier, L., 2001. Les antihistaminiques H1. Faculté de Médecine de Strasbourg, Module de Pharmacologie clinique DCEM3.
- Murray, J.F., 2010. L'année du poumon INT J TUBERC LUNG DIS 14(4):391–396 ©2010 The Union, pp. 391–296.
- myVMC, 2007. [Internet]. [cited 2015 Jul 11] Available from: Virtualmedicalcentre.com
- Nha, V., 2011. Influence des propriétés physicochimiques du principe actif et du transporteur sur la performance aérodynamique des mélanges de poudre pour inhalation. Human health and pathology. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2011. French.

- Ooi, J., Gill, C., M. Young, P., Traini, D., 2015. The Effects of Loaded Carrier Mass and Formulation Mass on Aerosolization Efficiency in Dry Powder Inhaler Devices. *Curr. Drug Deliv.* 40–46.
- OUF, F., 2006. Caractérisation d'un aérosol émis lors d'un incendie. Rouen INSA pp. 182
- Papillon, L., Chang, R., 2014. Les forces électrostatiques. Chimie fondamentale 4^e édition, CHENELIERE Education.
- Pharmacopée européenne 8^{ème} édition, 2014. Préparations pour inhalation.
- Pigault, C., 2009. Forces interparticulaires.[Internet]. [cited 2015 Jul 21] Available from: http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2009_Strasbourg_Pigault_ForcesIntermoleculaires/co/04_Contentu_FI.html
- Pitte, M., 2009. Soins infirmiers.[Internet]. [cited 2015 Jul 15] Available from: http://soins-infirmiers.com/observation_infirmiere.php
- Podczek, F., 1998. Adhesion forces in interactive powder mixtures of a micronized drug and carrier particles of various particle size distributions 1323–1339.
- Pouessel, G., Gueorguieva, I., Bernaczyk, Y., 2015. Corticoïdes inhalés et croissance : faut-il s'inquiéter ? 6.
- POUMON, L. et A., A-VOIES, 1980. L'APPAREIL RESPIRATOIRE. Précis Histol. Hum. 413.
- Price, R., Chan, H., de Boer, A.H., 2011. Advanced Drug Delivery Reviews - A critical view on lactose-based drug formulation and device studies for dry powder inhalation: Which are relevant and what interactions to expect? 257–274.
- RAU, J., 2006. Practical problems with aerosol therapy in COPD. *Respir Care*, pp. 158–72.
- Romuald, B., 2015. Etude des paramètres influençant le transport des aérosols solides médicamenteux dans les voies respiratoires supérieures : application à la tuyère d'admission de la pharmacopée. Université de Clermont-Ferrand, 2015. French.
- Rudolf, G., Stahlhofen, W., Kobrich, R., 1994. A mathematical model of mass deposition in man. *Ann Occup Hyg*, pp. 15–23.
- Sapet, A., Oudyi, M., J.-C., D., 2013. Elsevier Masson - Traitements inhalés en pédiatrie 198–206.
- Sarracanie, M., 2011. Imagerie quantitative du dépôt d'aérosols dans les voies aériennes par résonance magnétique de l'hélium-3 hyperpolarisé. Faculté des sciences d'Orsay, Paris.
- Sim, S., Margo, K., Parks, J., 2014. International Journal of Pharmaceutics - An insight into powder entrainment and drug delivery mechanisms from a modified Rotahaler 351–360.

- Soulié, F., 2005. Cohésion par capillarité et comportement mécanique de milieux granulaires. Université Montpellier II - Sciences et Techniques du Languedoc, 2005. French.
- Surcin, G., 2007. Simulations lagrangiennes d'écoulements de poudre pour inhalation dans la tuyère de l'impacteur en cascade Andersen. Université Henry Poincaré-Nancy 1, 2007. French.
- Srinivas, Larson, I., Kippax, P., Morton, D., Stewart, P., 2011. International Journal of Pharmaceutics - The kinetics of cohesive powder de-agglomeration from three inhaler devices 72–81.
- Sumby, B., Dicks, H., Feeley, J., 1998. Determination of surface properties and flow characteristics of salbutamol sulphate 89–96.
- Thornton, C., Liu, L.F., 2004. Powder Technology - How do agglomerates break? 143–144 110–116.
- Thornton, C., Mishra, B., 2001. Impact breakage of particle agglomerates. Int. J. Miner. Process. 61, 225–239.
- Tong, Z.B., Adi, S., Yang, R.Y., Chan, H.K., Yu, A.B., 2011. Journal of Aerosol Science- Numerical investigation of the de-agglomeration mechanisms of fine powders on mechanical impaction 811–819.
- Tong, Z., Kamiya, H., Yu, A., 2014. Multi-scale modelling of powder dispersion in a carrier-based inhalation system. Springer Science+Business Media New York, p. 11.
- Tong, Z., Yang, R.Y., 2009. Chemical Engineering Journal - Numerical study of the effects of particle size 432–441.
- Tortora, G.J., Grabowski, S.R., 1994. PRINCIPES D'ANATOMIE ET DE PHYSIOLOGIE" TORTORA- GRABOWSKI DEUXIÈME ÉDITION FRANÇAISE. Broché - Boeck Univ.
- USP 35, 2015. Aerosols, nasal sprays, metered-dose inhalers, and dry powder inhalers.
- Varignier, S., 2007. La semaine santé sécurité au travail. 35-38.
- Vidal, 2015. [Internet]. [cited 2015 Jul 03] Available from: Vidal.fr
- Warot, D., 2002. Pharmacologie bronchopulmonaire - Médicaments de l'asthme - Voie inhalée. Pierre et Marie Curie.
- Weibel, E.R., 1963. Morphometry of the Human Lung. Biom. Z. 8, 143–144.
- Wong, W., Fletcher, D., Traini, D., Chan, H.-K., Young, P., 2011. Advanced Drug Delivery Reviews - The use of computational approaches in inhaler development 312–322.
- Yang, J., Wu, C.-Y., Adams, M., 2013. Three-dimensional DEM–CFD analysis of air-flow-induced detachment of API particles from carrier particles in dry powder inhalers 52–59.

- Zaïen, I., 2015. Épidémiologie de l'asthme de la femme au cours de la vie. *Rev. Mal. Respir. Actual.* 7, 98–100.
- Zhou, Q.T., Tong, Z., Tang, P., Citterio, M., 2012. Effect of Device Design on the Aerosolization of a Carrier-Based Dry Powder Inhaler—a Case Study on Aerolizer® Foradile®. *AAPS J.* 15, 511–522.

VI. Liste des Tableaux

TABLEAU 1 : DIFFERENTS EXEMPLES DE TRAITEMENTS POUR ASTHME ET BPCO. LISTES NON EXHAUSTIVES. D'APRES LE VIDAL.FR (CONSULTE EN 07.2015)	42
TABLEAU 2 : BRUMISATS - AVANTAGES ET INCONVENIENTS	49
TABLEAU 3 : AEROSOLS DOSEURS PRESSURISES - AVANTAGES ET INCONVENIENTS.....	52
TABLEAU 4 : INHALATEURS DE POUDRE - AVANTAGES ET INCONVENIENTS	53
TABLEAU 5 : MEDICAMENTS POUR ESSAIS EXPERIMENTAUX SELECTIONNES.....	97
TABLEAU 6 : DISTRIBUTION CUMULEE (POPULATION = [0-5] MICROMETRES) A 60,2L/MIN	112
TABLEAU 7 : DISTRIBUTION CUMULEE (POPULATION = [0-5] MICROMETRES) A 82,7L/MIN	112
TABLEAU 8 : SMD POUR LE MONTAGE SIMPLE/PRE-SEP POUR UN DEBIT DE 60,2L/MIN	114
TABLEAU 9 : SMD POUR LE MONTAGE SIMPLE/PRE-SEP POUR UN DEBIT DE 82,7L/MIN	114
TABLEAU 10 : VMD POUR LE MONTAGE SIMPLE/PRE-SEP POUR UN DEBIT DE 60,2L/MIN	114
TABLEAU 11 : VMD POUR LE MONTAGE SIMPLE/PRE-SEP POUR UN DEBIT DE 82,7L/MIN	114

VII. Liste des Figures

FIGURE 1 : DIFFERENTES VOIES D'ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS, D'APRES HTTP://PHARMACOMEDICALE.ORG/PHARMACOLOGIE/DEVENIR-NORMAL-DU-MEDICAMENT-DANS-L-ORGANISME/36-ETAPES-DU-DEVENIR (CONSULTE EN 07.2015)	23
FIGURE 2 : COMPARAISON BRONCHE SAINE VS BRONCHE DURANT CRISE D'ASTHME, D'APRES HTTPS://WWW.AMELI-SOPHIA.FR/ASTHME/MIEUX-CONNAITRE-ASTHME/DEFINITION-ET-CONTROLE-DE-LASTHME/DEFINITION-ET-DIAGNOSTIC-DE-LASTHME.HTML (CONSULTE EN 07.2015).....	25
FIGURE 3 : BPCO ET EMPHYSEME, D'APRES HTTP://WWW.DEVILBISSHC.FR/INFORMATIONS-PATIENT/COPD/ (CONSULTE EN 07.2015)	27
FIGURE 4 : CIRCULATION SANGUINE ET ECHANGE O ₂ /CO ₂ , D'APRES HTTP://WWW3.CHU-ROUEN.FR/INTERNET/WEB/TEMPLATES (CONSULTE EN 07.2015)	28
FIGURE 5 : MODELE DE L'ARBRE RESPIRATOIRE, SELON WEIBEL, 1963	30
FIGURE 6 : REPRESENTATION DU POUMON - DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE D'APRES MYVMC, 2007.....	31
FIGURE 7 : BRONCHIOLE ET ALVEOLES PULMONAIRES	33
FIGURE 8 : POURCENTAGE DE PATIENTS REALISANT LES MANIPULATIONS DES DISPOSITIFS AVEC AU MOINS UNE ERREUR D'UTILISATION D'APRES MOLIMARD AND RAHERISON, 2003	44
FIGURE 9 : DISPOSITIFS PHARMACEUTIQUES : FORME PRESSURISEE ET Poudre Seche D'INHALATIONS	44
FIGURE 10 : NOVOLIZER® - VENTILASTIN® ET NOVOPULMON®, D'APRES HTTP://UNT-ORI2.CRIHAN.FR/UNSPF/CONCOURS/2012_NANCY_ANTONOT_DUPIUS_ASTHME/CO/DISPOSITIFS%20INHALATION.HTML (CONSULTE EN 07.2015)	45
FIGURE 11 : APPAREIL DE NEBULISATION, D'APRES HTTP://UNT-ORI2.CRIHAN.FR/UNSPF/CONCOURS/2012_NANCY_ANTONOT_DUPIUS_ASTHME/CO/DISPOSITIFS%20INHALATION.HTML (CONSULTE EN 07.2015)	46
FIGURE 12 : NEBULISEUR AVEC GENERATEUR PNEUMATIQUE : PRINCIPE DE FONCTIONNEMENT, D'APRES PARI: NEBULISEURS EFFICACES ET RAPIDES SPECIALISTES DE L'INHALATION EFFICACE NEBULISEURS PARI., HTTP://SLIDEPLAYER.FR/SLIDE/1145504/ (CONSULTE EN 07.2015)	47
FIGURE 13 : NEBULISEUR AVEC GENERATEUR ULTRASONIQUE : PRINCIPE DE FONCTIONNEMENT, D'APRES PARI: NEBULISEURS EFFICACES ET RAPIDES SPECIALISTES DE L'INHALATION EFFICACE NEBULISEURS PARI., HTTP://SLIDEPLAYER.FR/SLIDE/1145504/ (CONSULTE EN 07.2015)	48
FIGURE 14 : NEBULISEUR AVEC GENERATEUR A TAMIS : PRINCIPE DE FONCTIONNEMENT, D'APRES HTTPS://WWW.CHU-TOULOUSE.FR/IMG/PDF/LA_NEBULISATION_EN_PEDIATRIE_JC_DUBUS_OPT.PDF (CONSULTE EN 10.2015)	48
FIGURE 15 : SCHEMA D'UN AEROSOL DOSEUR PRESSURISE	49
FIGURE 16 : INHALATEUR PRESSURISE AVEC CHAMBRE D'INHALATION, D'APRES HTTP://UNT-ORI2.CRIHAN.FR/UNSPF/CONCOURS/2012_NANCY_ANTONOT_DUPIUS_ASTHME/CO/DISPOSITIFS%20INHALATION.HTML (CONSULTE EN 10.2015)	51

FIGURE 17 : INHALATEUR TYPE AEROLIZER [®] , D'APRES HTTP://UNT-ORI2.CRIHAN.FR/UNSPF/CONCOURS/2012_NANCY_ANTONOT_DUPUIS_ASTHME/CO/DISPOSITIFS%20INHALATION.HTML (CONSULTE EN 07.2015).....	54
FIGURE 18 : MECANISME INHALATEUR TYPE DISKUS [®] (SERETIDE [®]) D'APRES HTTP://APPLIEDDS.WIKIA.COM/WIKI/THE_ACCUHALER (CONSULTE EN 07.2015)	56
FIGURE 19 : INHALATEUR TYPE TURBUHALER [®] (SYMBICORT [®])	56
FIGURE 20 : MECANISME D'UN INHALATEUR DE TYPE TURBUHALER [®] (SYMBICORT [®])	57
FIGURE 21 : PRINCIPE DE FONCTIONNEMENT DEVELOPPE PAR L'ENTREPRISE AMERICAINE MICRODOSE [®] , D'APRES HTTP://DRUG-DEV.COM/MAIN/BACK-ISSUES/A-PIEZO-ELECTRONIC-INHALER-FOR-LOCAL-SYSTEMIC-APPLI-113.ASPX (CONSULTE EN 07.2015)	58
FIGURE 22 : MICRODOSE DPI VS FLOW RATE & ENVIRONNEMENTAL CONDITIONS, D'APRES HTTP://DRUG-DEV.COM/MAIN/BACK-ISSUES/A-PIEZO-ELECTRONIC-INHALER-FOR-LOCAL-SYSTEMIC-APPLI-113.ASPX (CONSULTE EN 07.2015)	58
FIGURE 23 : MICRODOSE DPI WITH SEPARATE FLOW CHANNEL (GAUCHE DE L'IMAGE)	59
FIGURE 24 : RECAPITULATIF DES DIFFERENTS DISPOSITIFS ET SPECIALITES SUR LE MARCHE, D'APRES ASSI & CHRYSTYN (2001)	59
FIGURE 25 : NIVEAU DU DEPOT PULMONAIRE EN FONCTION DE LA TAILLE DES PARTICULES INHALEES, D'APRES HTTP://PARAMEDICALE-DZ.BLOGSPOT.FR/2014/06/LAPPAREIL-RESPIRATOIRE.HTML (CONSULTE EN 10.2015).....	60
FIGURE 26 : LIEU DE DEPOT DES PARTICULES DANS LES POUMONS EN FONCTION DE LEUR DIAMETRE, D'APRES RUDOLF <i>ET AL.</i> (1994)	61
FIGURE 27 : IMPACT INERTIEL	63
FIGURE 28 : GRAVITE OU SEDIMENTATION	64
FIGURE 29 : DIFFUSION BROWNIENNE	64
FIGURE 30 : ADMINISTRATION D'UN AEROSOL : DE LA MASSE INITIALE A LA MASSE ACTIVE, D'APRES FERRE AND DRES, 201266	
FIGURE 31 : IMPORTANCE DES DIFFERENTES FORCES EN FONCTION DE LA DISTANCE INTER-PARTICULAIRE, D'APRES PODCZECK, 1998	67
FIGURE 32 : EVOLUTION DES DIFFERENTES FORCES EN FONCTION DU DIAMETRE PARTICULAIRE, D'APRES SOULIE, 2005	68
FIGURE 33 : ILLUSTRATION DES FORCES CAPILLAIRES ENTRE DEUX PARTICULES D'APRES KUDROLLI AND BERHANU, 2011.....	71
FIGURE 34 : REPRESENTATION DE LA FIXATION DU PRINCIPE ACTIF SUR LE LACTOSE (PHOTO DE LACTOSE MONOHYDRATE D'ENVIRON 120 μ M OBTENUE AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE D'APRES APTIS, 2015)	73
FIGURE 35 : REPRESENTATION DE LA DESAGREGATION DES PARTICULES DE PRINCIPE ACTIF DU LACTOSE (PHOTO DE LACTOSE MONOHYDRATE D'ENVIRON 120 μ M OBTENUE AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE, D'APRES APTIS, 2015)	74
FIGURE 36 : AGGLOMERATION/DESAGGLOMERATION D'AGREGATS DE PRINCIPE ACTIF, D'APRES JUVIN (2008)	76
FIGURE 37 : ILLUSTRATION DE LA DESAGGLOMERATION DE LA FORMULATION POUR DPI.....	77
FIGURE 38 : REPRESENTATION D'UN « DEVICE » PHARMACEUTIQUE GENERAL, D'APRES TONG <i>ET AL.</i> , 2014	78
FIGURE 39 : INFLUENCE DE LA GEOMETRIE DE LA GRILLE SUR LE FLUX D'AIR SORTANT, D'APRES PRICE <i>ET AL.</i> , 2011	81
FIGURE 40 : DEMONSTRATION D'IMPACT DANS UNE SIMULATION BOUCHE GORGE SUR UN AGREGAT, D'APRES TONG <i>ET AL.</i> , 2011	83

FIGURE 41 : SCHEMA D'UN DISPOSITIF POUR LE TEST D'UNIFORMITE DE LA DOSE DELIVREE	85
FIGURE 42 : GEOMETRIE DE LA TUYERE D'ADMISSION, D'APRES LA PHARMACOPEE EUROPEENNE	86
FIGURE 43 : GEOMETRIE DU PRE-SEPARATEUR ADAPTABLE.....	86
FIGURE 44 : GEOMETRIE DE L'IMPACTEUR EN CASCADE DE TYPE ANDERSEN, D'APRES HTTP://WWW.DRUGFUTURE.COM/PHARMACOPOEIA/BP2010/DATA/895.HTML (CONSULTE EN 09.2015)	87
FIGURE 45 : ECOULEMENT DES PARTICULES DANS LE COUDE DE LA TUYERE SIMULEE SOUS FLUENT® POUR UN DEBIT DE 60L/MIN.....	88
FIGURE 46 : GEOMETRIE DE LA TUYERE SIMULEE	89
FIGURE 47 : REPRESENTATION DE LA TUYERE MODELISEE	90
FIGURE 48 : REPRESENTATION DU MAILLAGE DE LA TUYERE SIMULEE.....	90
FIGURE 49 : EXEMPLE D'IMAGE OBTENUE A PARTIR DU CODE FORTRAN DEVELOPPE POUR L'ANALYSE DES RESULTATS.....	91
FIGURE 50 : CONTOUR DE LA NORME DE LA VITESSE DE LA PHASE CONTINUE (AIR) POUR UN DEBIT DE 30L/MIN	92
FIGURE 51 : CHAMP DE VITESSE POUR UN DEBIT DE 30L/MIN AU NIVEAU DU COUDE DE LA TUYERE. ON OBSERVE DES ZONES DE RECIRCULATION.	93
FIGURE 52 : CONTOURS DE L'ENERGIE CINETIQUE TURBULENTE DE LA PHASE CONTINUE POUR UN DEBIT DE 30 L/MIN	94
FIGURE 53 : FRACTION DE DEPOSITION DANS LA TUYERE EN FONCTION DU DIAMETRE AERODYNAMIQUE DES PARTICULES POUR LES TROIS DEBITS ETUDIES.....	95
Figure 54 : Schéma du montage expérimental	98
FIGURE 55 : MONTAGE MODULE INHALER® ADAPTE SUR HELOS®	98
FIGURE 56 : MODULE HELOS®-INHALER® VU DE COTE	99
FIGURE 57 : MODULE INHALER® - CHAMBRE DE DETECTION LASER	100
FIGURE 58 : MODULE INHALER® - BRANCHEMENT POMPE POST-CHAMBRE DE DETECTION	100
FIGURE 59 : ESSAI SYMPATEC - MONTAGE SIMPLE.....	101
FIGURE 60 : TEST SYMPATEC - MONTAGE PRE SEPARATEUR.....	101
FIGURE 61 : ESSAI SYMPATEC – 60,2 L/MIN - MONTAGE SIMPLE - VENTILASTIN®	104
FIGURE 62 : ESSAI SYMPATEC – 60,2 L/MIN - MONTAGE SIMPLE - NOVOPULMON®	105
FIGURE 63 : ESSAI SYMPATEC – 60,2 L/MIN - MONTAGE SIMPLE - TURBUHALER®	105
FIGURE 64 : ESSAI SYMPATEC – 60,2 L/MIN - MONTAGE SIMPLE - SERETIDE®	106
FIGURE 65 : ESSAI SYMPATEC – 60,2 L/MIN - MONTAGE PRE-SEPARATEUR - VENTILASTIN®	106
FIGURE 66 : ESSAI SYMPATEC – 60,2 L/MIN - MONTAGE PRE-SEPARATEUR - NOVOPULMON®	107
FIGURE 67 : ESSAI SYMPATEC – 60,2 L/MIN - MONTAGE PRE-SEPARATEUR - TURBUHALER®	107
FIGURE 68 : ESSAI SYMPATEC – 60,2 L/MIN - MONTAGE PRE-SEPARATEUR - SERETIDE®	108
FIGURE 69 : ESSAI SYMPATEC – 82,7 L/MIN - MONTAGE SIMPLE - VENTILASTIN®	108
FIGURE 70 : ESSAI SYMPATEC – 82,7 L/MIN - MONTAGE SIMPLE - NOVOPULMON®	109
FIGURE 71 : ESSAI SYMPATEC – 82,7 L/MIN - MONTAGE SIMPLE - TURBUHALER®	109
FIGURE 72 : ESSAI SYMPATEC – 82,7 L/MIN - MONTAGE SIMPLE - SERETIDE®	110
FIGURE 73 : ESSAI SYMPATEC – 82,7 L/MIN - MONTAGE PRE-SEPARATEUR - VENTILASTIN®	110
FIGURE 74 : ESSAI SYMPATEC – 82,7 L/MIN - MONTAGE PRE-SEPARATEUR - NOVOPULMON®	111

FIGURE 75 : ESSAI SYMPATEC – 82,7 L/MIN - MONTAGE PRE-SEPARATEUR - TURBUHALER®	111
FIGURE 76 : ESSAI SYMPATEC – 82,7 L/MIN - MONTAGE PRE-SEPARATEUR - SERETIDE®	112

VIII. Table des matières

I. Introduction.....	20
II. Etat de l'art	22
A. La voie pulmonaire	27
B. Classes de médicaments et différentes formes d'administration par voie pulmonaire.....	34
1. Classes de médicaments administrables par voies inhalées	35
<i>a) Les bronchodilatateurs β-2 stimulants dit « bêta agonistes ».....</i>	<i>35</i>
<i>b) Les anticholinergiques</i>	<i>36</i>
<i>c) Les antileucotriènes.....</i>	<i>37</i>
<i>d) Les antibistaminiques H1</i>	<i>37</i>
<i>e) Les corticoïdes.....</i>	<i>38</i>
<i>f) Association broncho-dilatateurs et corticoïdes</i>	<i>39</i>
<i>g) Les Cromones</i>	<i>40</i>
<i>h) Les anticorps monoclonaux</i>	<i>40</i>
<i>i) Théophylline</i>	<i>40</i>
2. Dispositifs pharmaceutiques d'inhalations.....	43
<i>a) Les Brumisats (Soft Mist Inhaler ou « SMI »).....</i>	<i>45</i>
<i>b) Aérosol doseur pressurisé (médicament en solution ou suspension – « pMDI »).....</i>	<i>49</i>
<i>c) Les inhalateurs de poudres.....</i>	<i>52</i>
(1) Les Passifs :	53
(2) Les Actifs :	57
C. Les Poudres sèches.....	60
1. Rhéologie des poudres.....	62
<i>a) Les poudres sèches ou formes solides.....</i>	<i>62</i>
<i>b) Mécanismes de dépôt dans les poumons</i>	<i>63</i>
2. Formulation des poudres sèches pour DPI.....	65
<i>a) Objectifs.....</i>	<i>66</i>
<i>b) Différentes interactions</i>	<i>67</i>
(1) Forces de Van der Waals.....	69
(2) Forces Capillaires	71
(3) Forces Electrostatiques	72

c) <i>Interactions PA-Excipient : différents acteurs</i>	73
D. Mécanismes supposés de la désagglomération des particules de poudre	76
1. Rôle du dispositif pharmaceutique	78
a) <i>Air Inlet</i>	80
b) <i>La chambre d'inhalation</i>	80
c) <i>Structure de la grille</i>	81
d) <i>Longueur et géométrie de l'embouchure ou « Mouthpiece »</i>	82
e) <i>Rôle de la capsule (pour les inhalateurs l'utilisant)</i>	82
2. Ecoulement dans l'écoulement bouche – gorge	83
E. Essais pharmaco technique des poudres sèches à inhaler	84
F. Simulations numériques de l'écoulement des particules dans la tuyère	88
a) <i>Description du modèle actuel</i>	88
b) <i>Résultats obtenus dans le passé</i>	91
c) <i>Comment compléter et améliorer ce modèle ?</i>	96
III. Essais expérimentaux pour la détermination du lieu de désagrégation des particules de poudre à inhaler	97
1. Objectifs	97
2. Matériels et méthodes	97
3. Résultats et interprétations	103
(1) Débit de 60,2 L/min :.....	104
(2) Débit de 82,7 L/min :.....	108
4. Conclusions essais expérimentaux	115
IV. Conclusions générales et perspectives	116
V. Bibliographies	117
VI. Liste des Tableaux	123
VII. Liste des Figures	124
VIII. Table des matières	128

TROCHE Sébastien

Approche de l'étude du mécanisme de désagrégation des particules de poudre sèche à inhaler

Th. D. Pharm., Rouen, 2015, 128 p.

RESUME

L'appareil respiratoire est une voie d'administration assez simple d'utilisation selon les objectifs thérapeutiques visés. En effet, grâce à l'absence du premier passage hépatique, l'inhalation de principe actif peut être directement bio disponible dans le système général, ou bien avoir un effet local pour traiter certaines pathologies. Cependant, une réduction progressive des diamètres des « conduits » reliant le système extérieur (par la bouche) au système général (par le sang) est observée.

L'inhalation des poudres sèches par l'usage des Dry Powders Inhalers n'a aucune aide extérieure (pas de forme pressurisée - pas de synchronisation main-bouche) et ne dépend que de l'inspiration du patient. Les faibles diamètres des particules de principe actif empêchent de par leurs fortes cohésions une mise en suspension de la formulation. Il est donc nécessaire de former des agrégats de particules de poudre sèche par l'ajout de grosses particules d'excipient, tel que le Lactose. Cependant, suite à cette remise en suspension, il est nécessaire d'avoir une séparation des particules de poudre de principe actif, pour atteindre les zones profondes des poumons.

Plusieurs études sur le mécanisme de détachement du principe actif ont été effectuées, mais beaucoup se contredisent sur le lieu exact du phénomène. Il existe deux zones possibles : soit le phénomène de désagrégation des particules de principe actif se déroule à l'intérieur du dispositif pharmaceutique durant l'inspiration ; ou alors, pendant l'écoulement dans la bouche gorge par impacts inter-particulaires.

MOTS CLES : Dry Powder Inhaler – Désagrégation – Séparation – Désagglomération – Poudre – Device – Dispositifs pharmaceutiques – InHaler® – Sympatec® – Inhalateurs – Particules

JURY

Président et Directeur : M. SKIBA Mohamed, *Enseignant chercheur*

Membres du jury : Mme LEMAITRE Cécile, *Maître de conférences*

M. BOUNOURE Frédéric, *MCU-PH*