

**Université de POITIERS**

**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

**ANNÉE 2013**

**Thèse n°**

**THÈSE**  
**POUR LE DIPLOME D'ÉTAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement  
le 17 Octobre 2013 à POITIERS  
par Mademoiselle ACUN Céline  
16 Octobre 1988

**Développement pharmaceutique d'un aérosol pressurisé**  
Évaluation de l'impact de l'utilisation d'une chambre d'inhalation sur les  
caractéristiques aérodynamiques de l'aérosol  
&  
Évaluation de l'amorçage de l'aérosol

Composition du jury :

Président : Madame le Professeur RABOUAN Sylvie

Membres : Madame le Professeur RABOUAN Sylvie  
Monsieur le Professeur OLIVIER Jean-Christophe  
Madame MASSON Béatrice, Laboratoire IDD-Xpert  
Madame le Docteur AIGRIN Christelle

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur OLIVIER Jean-Christophe



**PHARMACIE**

**Professeurs**

COUET William, Pharmacie Clinique  
FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie  
IMBERT Christine, Parasitologie  
GUILLARD Jérôme, Pharmacologie  
JOUANNETAUD Marie-Paule, Chimie Thérapeutique  
LEVESQUE Joël, Pharmacognosie  
MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique  
OLIVIER Jean Christophe, Galénique  
PAGE Gylène, Biologie Cellulaire  
RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique  
SARROUILHE Denis, Physiologie  
SIGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

**Maîtres de Conférences**

BARRA Anne, Immunologie-Hématologie  
BARRIER Laurence, Biochimie  
BODET Charles, Bactériologie  
BON Delphine, Biophysique  
BRILLAULT Julien, Pharmacologie  
CHARVET Caroline, Physiologie  
DEJEAN Catherine, Pharmacologie  
DEBORDIE Marie, Sciences Physico-Chimiques  
DELAGÉ Jacques, Biomathématiques, Biophysique  
DUCUIS Antoine, Pharmacie Clinique  
FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire  
GHARDOU Marion, pharmacognosie, botanique,  
biodiversité végétale  
GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie  
HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique  
INGRAND Subrama, Toxicologie  
MARIVINGT-MOUNIR Cécile, Pharmaco chimie

PAIN Stéphane, Toxicologie  
RAGOT Stéphanie, Santé Publique  
RIOUX BILAN Agnès, Biochimie  
TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie  
THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique  
THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire  
WAHL Anne, Chimie Analytique

**PAST - Maître de Conférences Associé**

DELOFFRE Clément, Pharmacien  
HOUNKANLIN Lydwine, Pharmacien

**Professeur 2<sup>nd</sup> degré**

DEBAIL Didier

**Maître de Langue - Anglais**

LILWALL Amy

## REMERCIEMENTS

---

Je remercie Monsieur Jean-Christophe Olivier, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Poitiers, d'avoir accepté la direction de cette thèse. Malgré la distance, merci d'avoir été disponible et réactif à chacune de mes demandes et de m'avoir guidée tout au long de ce travail.

Je remercie Madame Sylvie Rabouan, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Poitiers, d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse. Présente au cours de mon cursus universitaire, merci de le conclure avec moi.

Je remercie Christelle Aigrin, Praticien Hospitalier au C.H.U de Poitiers, d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse. Merci de m'avoir toujours donné de bons conseils et de m'avoir montré l'importance et la responsabilité du métier de pharmacien.

Je remercie Béatrice Masson, Responsable du Laboratoire Analytique IDD-Xpert, de m'avoir suivie, conseillée et fait partager son savoir tout au long de ce travail.

Je tiens à remercier l'ensemble de l'équipe IDD-Xpert et tout particulièrement Laurence Benissan de m'avoir permis de pouvoir effectuer ma thèse malgré les difficultés de cette année passée ensemble.

Merci à ma mère de me soutenir dans ma vie et mes études depuis toujours, afin que je réalise mes rêves.

Merci à mon père qui malgré la distance a su m'exprimer sa fierté pour ce travail réalisé.

Merci à Franck, qui est à mes côtés depuis peu mais a su trouver sa place dans cette étape importante.

Une grande pensée à tous mes camarades de faculté de Poitiers, Rome et Lille avec qui j'ai partagé des beaux moments tout au long de ces six années d'études. Ils se reconnaîtront... Même si aujourd'hui nous nous sommes éloignés, ils ont marqués ma vie.

## TABLE DES MATIÈRES

---

REMERCIEMENTS .....	3
TABLE DES MATIÈRES .....	4
TABLE DES ILLUSTRATIONS .....	6
TABLE DES SIGLES ET DES ABRÉVIATIONS .....	8
INTRODUCTION.....	9
PREMIÈRE PARTIE - GÉNÉRALITÉS SUR LES AÉROSOLS .....	11
1.1. DÉFINITION .....	12
1.2. HISTORIQUE.....	12
1.3. FONCTIONNEMENT .....	14
1.4. AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS .....	16
1.5. COMPOSITION.....	17
1.5.1. Contenant .....	17
1.5.2. Contenu .....	19
1.6. PROCESSUS DE FABRICATION .....	20
1.7. ANALYSES DES AÉROSOLS DOSEURS PRESSURISÉS .....	22
DEUXIÈME PARTIE - AÉROSOLS ET ASPECT RÉGLEMENTAIRE.....	27
2.1. CONTEXTE RÉGLEMENTAIRE GÉNÉRAL.....	28
2.2. DIRECTIVES.....	29
2.3. ÉTUDES DE CARACTÉRISATION DU PRODUIT FINI.....	31
TROISIÈME PARTIE - ÉTUDE DE LA CHAMBRE D'INHALATION VOLUMATIC™.	33
3.1. LES CHAMBRES D'INHALATION.....	34
3.1.1. Définition et mécanisme d'action .....	34
3.1.2. Composition .....	34
3.1.3. Modèles disponibles.....	35
3.1.4. Mode d'emploi .....	36
3.1.5. Avantages .....	37
3.1.6. Problématiques connues.....	38
3.1.7. Enjeux.....	38
3.2. ÉVALUATION DU VOLUMATIC™ .....	39
3.2.1. Présentation et objectif de l'étude .....	39
3.2.2. Matériel et méthodes .....	40

3.2.3.	Résultats .....	41
3.2.4.	Discussion .....	44
3.2.5.	Conclusion.....	44
QUATRIÈME PARTIE - ÉVALUATION DE L'AMORÇAGE .....		45
4.1.	PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE.....	46
4.2.	MATÉRIEL ET MÉTHODES .....	47
4.3.	RÉSULTATS .....	48
4.3.1.	Dosage 50 µg.....	48
4.3.2.	Dosage 125µg.....	51
4.3.3.	Dosage 250µg.....	55
4.4.	DISCUSSION .....	59
4.4.1.	Dosage 50 µg.....	59
4.4.2.	Dosage 125 µg.....	59
4.4.3.	Dosage 250 µg.....	60
4.5.	CONCLUSION .....	61
CONCLUSION .....		63
ANNEXES .....		64
BIBLIOGRAPHIE .....		83
RÉSUMÉ.....		86
MOTS CLÉS .....		86
SERMENT DE GALIEN .....		87

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

---

### Figures

Figure 1 : Mécanismes de déposition au sein de l'arbre bronchique [33].....	15
Figure 2 : Différents types de cartouches [28] .....	17
Figure 3 : Schéma détaillé d'une valve Aptar® .....	18
Figure 4 : Schéma d'une cartouche munie d'un applicateur .....	19
Figure 5 : Processus de fabrication avec remplissage <i>dual filling</i> [29].....	21
Figure 6 : Impacteur à cascade Andersen pour l'analyse d'un pMDI.....	25
Figure 7 : Les différents éléments d'un NGI pour l'analyse d'un DPI.....	26
Figure 8 : CTD Triangle [20] .....	28
Figure 9 : Schéma du montage réalisé pour l'évaluation du Volumatic™ .....	40
Figure 10 : Représentation graphique des résultats de répartition granulométrique.....	43
Figure 11 : Extrait de la notice de Seretide®, suspension pour inhalation [30].....	46
Figure 12 : Dosage 50µg - Masse des bouffées – Orientation « horizontale » .....	48
Figure 13 : Dosage 50µg - Masse des bouffées – Orientation « valve vers le haut » .....	49
Figure 14 : Dosage 50µg - Masse des bouffées – Orientation « valve vers le bas ».....	49
Figure 15 : Dosage 50µg - Doses délivrées - Orientation « horizontale ».....	50
Figure 16 : Dosage 50µg - Doses délivrées - Orientation « valve vers le haut ».....	51
Figure 17 : Dosage 50µg - Doses délivrées - Orientation « valve vers le bas » .....	51
Figure 18 : Dosage 125µg - Masse des bouffées – Orientation « horizontale » .....	52
Figure 19 : Dosage 125µg - Masse des bouffées – Orientation « valve vers le haut » .....	52
Figure 20 : Dosage 125µg - Masse des bouffées – Orientation « valve vers le bas ».....	53
Figure 21 : Dosage 125µg - Doses délivrées – Orientation « horizontale » .....	54
Figure 22 : Dosage 125µg - Doses délivrées – Orientation « valve vers le haut » .....	54
Figure 23 : Dosage 125µg - Doses délivrées – Orientation « valve vers le bas ».....	55
Figure 24 : Dosage 250µg - Masse des bouffées – Orientation « horizontale » .....	56
Figure 25 : Dosage 250µg - Masse des bouffées – Orientation « valve vers le haut » .....	56
Figure 26 : Dosage 250µg - Masse des bouffées – Orientation « valve vers le bas ».....	57
Figure 27 : Dosage 250µg - Doses délivrées – Orientation « horizontale » .....	58
Figure 28 : Dosage 250µg - Doses délivrées – Orientation « valve vers le haut » .....	58
Figure 29 : Dosage 250µg - Doses délivrées – Orientation « valve vers le bas ».....	59

## Tableaux

Tableau I : Invention des aérosols et brevets associés [1].....	13
Tableau II : Correspondance Taille – Mécanisme – Site de dépôt.....	15
Tableau III : Dispositifs d'inhalation : avantages et inconvénients [8].....	16
Tableau IV : Correspondance entre un impacteur à cascade Andersen et l'arbre bronchique.	24
Tableau V : Dimensions critiques de l'appareil D [22] .....	24
Tableau VI : Les aérosols doseurs pressurisés et chambres d'inhalation [2].....	36
Tableau VII : Les systèmes d'inhalation dans le traitement de l'asthme [12] .....	37
Tableau VIII : Résultats moyens de répartition granulométrique .....	42
Tableau IX : Nombre de bouffées d'amorçage après un stockage.....	60
Tableau X : Dose délivrée moyenne des bouffées 4-5-6 .....	61

## TABLE DES SIGLES ET DES ABRÉVIATIONS

---

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM: Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé (France)
BPCO: Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
CFC: ChloroFluoroCarbure
ChI: Chambre d'Inhalation
CHMP: Committee for Medicinal Products for Human use
CLHP: Chromatographie en phase Liquide à Haute Performance
CTD: Common Technical Document
DAMM: Diamètre Aérodynamique Massique Médian
DPI: Dry Powder Inhaler
EMA: European Medicines Agency
FDA: Food and Drug Administration
FPD: Fine Particle Dose
FPM: Fine Particle Mass
HFA: HydroFluoroAlcane
HR: Humidité Relative
ICH: International Conference on Harmonization
IDD-Xpert: International Drug Development eXpert
IPC: In Process Control
MEB: Medicines Evaluation Board (Pays-Bas)
MHRA: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (Royaume-Uni)
MMAD: Mass Median Aerodynamic Diameter
MPA: Medical Products Agency (Suède)
NDA: New Drug Application
NGI: Next Generation Impactor
p.a.: principe actif
pMDI: pressurized Metered Dose Inhaler
RCP: Résumé des Caractéristiques du Produit
USP: United States Pharmacopeia

## INTRODUCTION

---

Le laboratoire IDD-Xpert, en tant que prestataire de services pour le développement galénique et analytique de produits pharmaceutiques, est spécialisé dans la fabrication et l'analyse d'aérosols pressurisés. Parmi de nombreux projets, IDD-Xpert travaille sur le développement pharmaceutique d'un aérosol pressurisé à inhaler appartenant à la classe thérapeutique des corticostéroïdes. Les activités de ce projet sont réparties entre les différents services du laboratoire de développement : le service des opérations pharmaceutiques qui travaille à la définition du processus de fabrication et le service analytique qui développe les méthodes analytiques et réalise les analyses qualitatives et quantitatives du produit. L'objectif final de l'ensemble de ces activités est de soumettre une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Dans un premier temps, la soumission concernera l'Europe mais il est également envisagé de soumettre une demande d'AMM aux Etats-Unis. Il est donc important de prendre en compte à la fois le contexte réglementaire en Europe ainsi que celui des Etats-Unis.

C'est dans le cadre de ce projet que j'ai eu l'opportunité d'initier ma thèse au sein du service analytique. La première étude qui m'a été confiée concerne l'impact de l'utilisation de la chambre d'inhalation (ChI) Volumatic™ sur les caractéristiques aérodynamiques du produit. En effet, les chambres d'inhalation sont des dispositifs médicaux utilisés pour améliorer la prise des aérosols chez certaines populations par exemple les enfants et les personnes âgées. Leur utilisation avec les aérosols pressurisés permet de pallier à la difficulté de la coordination main-inspiration et de diminuer la déposition de particules au niveau de la gorge ce qui font d'elles un atout majeur pour assurer l'observance et l'efficacité du traitement inhalé [7, 8, 10]. Cependant la différence de répartition de l'actif au niveau de l'arbre bronchique observée *in vitro*, comparée à une utilisation de l'aérosol sans chambre d'inhalation, doit être évaluée. Celle-ci ne doit pas avoir de conséquence clinique afin de pouvoir conseiller l'utilisation de la chambre d'inhalation dans la notice de la spécialité pharmaceutique développée. Il s'avère donc nécessaire de démontrer l'impact de son utilisation sur la fraction de principe actif mise à disposition de l'organisme [11, 18]. La seconde étude concerne la détermination du nombre de bouffées d'aérosol à libérer avant la première utilisation de celui-ci, ces bouffées sont nommées bouffées d'amorçage. En effet, il est parfois nécessaire de libérer une ou plusieurs bouffées dans l'air avant d'utiliser un aérosol

afin d'obtenir la bonne dose de principe actif. Après une période de non-utilisation, le nombre de bouffées à libérer dépendra de la durée de non-utilisation et des conditions de stockage de l'aérosol. Dans ce cas, on parlera de bouffées de ré-amorçage [11, 18, 19].

Dans une première partie, seront présentées des généralités sur la technologie aérosol afin de permettre de mieux appréhender le sujet. Ces généralités concernent essentiellement les aérosols pressurisés sous forme de suspension munis d'une valve doseuse. En effet, il existe d'autres techniques d'administration par voie inhalée comme l'aérosolthérapie par nébulisation ou les poudres pour inhalation mais ces sujets ne seront pas abordés dans cette thèse. Une seconde partie portera sur les exigences réglementaires requises lors d'une demande d'AMM pour un produit par voie inhalée. Il est important de connaître les exigences des autorités de santé afin de déterminer les études à mener. La troisième partie aura pour but de présenter l'étude menée sur la chambre d'inhalation Volumatic™, elle comprend une sous-partie bibliographique regroupant des informations pratiques ainsi que les problématiques généralement rencontrées lors de l'utilisation des chambres d'inhalation et une sous-partie expérimentale c'est-à-dire les méthodes mises en place, le matériel utilisé et les résultats obtenus. Enfin, la quatrième partie aura pour but de présenter l'étude de la détermination du nombre de bouffées d'amorçage nécessaire au bon usage de l'aérosol.

**PREMIÈRE PARTIE**  
**GÉNÉRALITÉS SUR LES AÉROSOLS**

## 1.1. DÉFINITION

Le terme « aérosol » a été forgé par Whytlaw, Gray et Patterson, en 1932, à partir du latin « aer » (air) et de « sol » (abréviation de solution). Ce mot désigne la particule élémentaire (solide ou liquide) en dispersion dans l'air, qui constitue les inhalations, telles qu'elles sont décrites dans la monographie de la 7<sup>ème</sup> édition de la Pharmacopée Européenne : « Les préparations pour inhalation sont des préparations liquides ou solides destinées à être administrées dans les poumons sous forme de vapeurs ou d'aérosols, en vue d'une action locale ou systémique. Elles contiennent une ou plusieurs substances actives qui peuvent être dissoutes ou dispersées dans un excipient approprié ». Dans cette même monographie, la Pharmacopée décrit les dispositifs qui peuvent être utilisés pour leur administration sous forme d'aérosols [1, 23]. Trois systèmes d'inhalation sont actuellement disponibles : les aérosols doseurs pressurisés, avec ou sans chambre d'inhalation, les inhalateurs de poudre sèche et les nébuliseurs qui permettent de former un nuage de particules extrêmement fines appelé brumisat. Cette thèse ne traite que des aérosols doseurs pressurisés. Ce sont des produits finis contenant un ou plusieurs principe(s) actif(s) en solution ou en suspension dans un milieu et éventuellement des excipients (acide oléique, éthanol, sorbitol, lécithine). Ils sont administrés par voie inhalée sous forme d'aérosol, par l'intermédiaire d'un ou plusieurs gaz propulseur(s) pressurisé(s) ou de tout autre système. Selon le produit, chaque bouffée d'aérosol libérée peut contenir de quelques microgrammes ( $\mu\text{g}$ ) à des milligrammes (mg) de substance active délivrée dans un volume généralement situé entre 25 et 100 $\mu\text{l}$  [2, 12]. Dans le milieu de l'industrie pharmaceutique, le terme anglais *pressurized Metered Dose Inhaler* (*pMDI*) est couramment employé pour parler d'un aérosol doseur pressurisé muni d'une valve doseuse. Ils représentent la première forme galénique vendue au monde pour le traitement des maladies respiratoires [2].

## 1.2. HISTORIQUE

Les aérosols médicamenteux tels que nous les connaissons actuellement se sont développés à partir des années 1950 et sont devenus le système d'administration privilégié des agents thérapeutiques utilisés dans le traitement de l'asthme, de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et des autres maladies respiratoires locales. E. Biancani, M. Delaville et

R. Tiffenau firent les premiers essais d'administration des médicaments par voie pulmonaire, travaux publiés dans les *Comptes-Rendus de l'Académie de Médecine* en 1940, en pleine guerre, alors qu'ils travaillaient aussi dans le laboratoire Z N°348 des armées avec Joliot-Curie et D. Bargeton sur les gaz de combat. On se retourne vers le passé (Tableau I) pour chercher comment transformer un liquide contenant un principe actif en particules fines sous pression d'un gaz [1].

**Tableau I : Invention des aérosols et brevets associés [1]**

Date	Brevet	Description
1862	Américain	Nébulisation des liquides se trouvant dans un flacon grâce à une valve munie d'un tube plongeur.
1884	Allemand	Même thème que le précédent.
1923	Français	Société chimique des Usines du Rhône : « récipient métallique pour conserver et projeter des liquides parfumés, sous pression, contenant du chlorure d'éthyle ou autre liquide sous pression mélangé avec des parfums ».
1927	Norvégien	Eric Rotheim : « récipient rempli d'un propulseur liquide solvant et donnant une pression ».
1942	/	Goodhu et Sullivan utilisent ce principe pour pulvériser des insecticides, avec comme propulseur le « Chlorofluorocarbone 12 ».
1943	Américain	« bombes aérosols », nom donné par les « marines » se battant dans le Pacifique contre les Japonais, et qui devaient faire face à un autre ennemi, les moustiques.

Ces divers dispositifs n'étaient pas utilisés pour le traitement de l'asthme. C'est le docteur G. Maison, conseiller médical aux Laboratoires Riker (devenus maintenant 3M Pharmaceuticals), qui est le père des aérosols médicamenteux. Le premier aérosol est donc commercialisé en 1956 et dans les 10-15 ans qui suivirent, il y eut une rapide croissance de l'utilisation de ces aérosols pressurisés [1, 25]. Le nombre de molécules actives et surtout de classes thérapeutiques présentes sous forme d'aérosols reste limité mais différents systèmes d'administration existent.

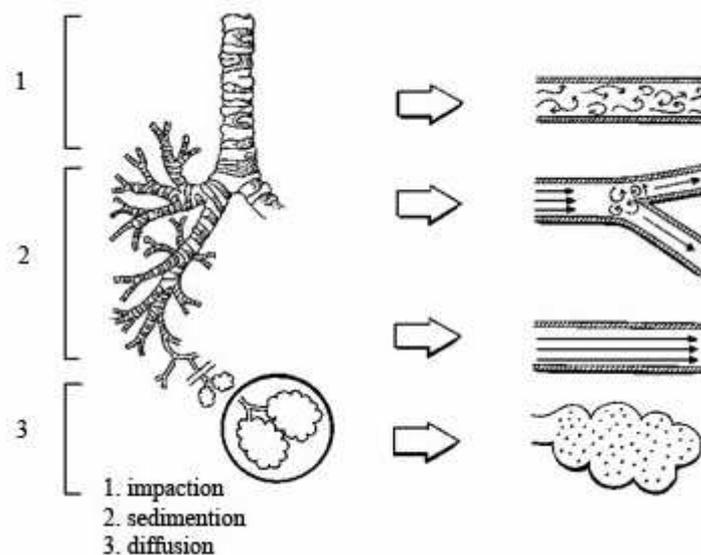
### 1.3. FONCTIONNEMENT

Pour mieux comprendre le fonctionnement d'un aérosol, il est important de faire un rappel sur l'anatomie du système respiratoire. Il s'agit de l'ensemble des organes qui assurent l'apport d'oxygène et l'élimination du gaz carbonique. On lui distingue une partie conductrice et une partie purement respiratoire : les alvéoles pulmonaires. La partie conductrice est une succession de tubes qui relient les alvéoles au milieu extérieur. Elle est subdivisée en voies aériennes supérieures et profondes. Les voies aériennes supérieures sont composées des fosses nasales, du pharynx subdivisé en nasopharynx, oropharynx et laryngopharynx, et enfin le larynx. Les voies aériennes profondes sont extra- ou intra-pulmonaires. Les voies aériennes profondes extra-pulmonaires comportent la trachée et les deux bronches souches. Celles-ci pénètrent dans les poumons au niveau du hile. Les voies profondes intra-pulmonaires se divisent dans le poumon droit en trois bronches lobaires et dans le poumon gauche en deux bronches lobaires. A leur tour, celles-ci se ramifient en dix bronches segmentaires à droite et huit à gauche. Les bronches segmentaires se subdivisent ensuite en bronches de plus en plus petites et qui se terminent par des bronchioles [27].

L'objectif des formes à inhaler est de véhiculer le principe actif jusqu'aux poumons : vingt fois moins d'actif et vingt fois plus rapide qu'une forme orale. La probabilité de dépôt d'un aérosol à un niveau donné des voies aériennes dépend de trois facteurs principaux : l'anatomie de l'arbre bronchique, la technique d'inhalation et les caractéristiques physico-chimiques de l'aérosol. En effet, pour permettre une déposition pulmonaire optimale un aérosol thérapeutique doit posséder un diamètre aérodynamique massique médian (DAMM) de l'ordre de 3  $\mu\text{m}$  (voir la définition du DAMM dans le paragraphe suivant). En ce qui concerne le patient, il est évident que des facteurs comme la taille des voies aériennes, l'âge, la morphologie de la sphère oto-rhino-laryngée, une broncho-constriction jouent sur la déposition pulmonaire du médicament inhalé, et ceci de façon bien plus importante chez l'enfant où globalement la déposition pulmonaire est plus faible que chez l'adulte [2].

Les poudres se déposent dans l'appareil respiratoire selon trois mécanismes (Figure 1) :

- l'impaction par inertie, pour les particules de grand diamètre au niveau des conduits aériens les plus larges et proximaux,
- la sédimentation par gravitation, pour les petites particules de 0,5 à 5  $\mu\text{m}$  au niveau des petites voies aériennes et des alvéoles,
- la diffusion par mouvement brownien, l'interception, la diffusion [2, 4].



**Figure 1 : Mécanismes de déposition au sein de l'arbre bronchique [33]**

La taille des particules d'un aérosol (granulométrie) joue un rôle important. Le DAMM ou en anglais *mass median aerodynamic diameter (MMAD)* est le diamètre aérodynamique qui divise la masse des particules d'un aérosol en deux moitiés également réparties de part et d'autre du DAMM. Par exemple, un DAMM de 3  $\mu\text{m}$  signifie que sur une courbe de distribution de l'aérosol, 50% de la masse des particules se trouvent en dessous de 3  $\mu\text{m}$  et 50% au dessus. Cette valeur est représentative de la taille des particules de l'aérosol produit. Cette unité de mesure intègre le diamètre géométrique d'une particule mais aussi sa forme et sa densité. Pour obtenir un dépôt optimal au niveau des voies profondes intra-pulmonaires le DAMM doit être compris entre 0,5 et 5  $\mu\text{m}$  pour les molécules ayant une indication dans l'asthme et la broncho-pneumopathie chronique obstructive. Le DAMM des particules détermine le comportement, le mécanisme et lieu de dépôt dans les voies respiratoires (Tableau II). Il peut être calculé à l'aide des données obtenues lors de l'évaluation aérodynamiques des particules fines (voir section 1.7.) [4, 8, 13, 22].

**Tableau II : Correspondance Taille – Mécanisme – Site de dépôt**

DAMM	Mécanisme	Niveau
>5 $\mu\text{m}$	Impaction	Oropharynx
Entre 3 et 5 $\mu\text{m}$	Impaction + Sédimentation	Trachée et bronches
Entre 1 et 3 $\mu\text{m}$	Sédimentation + Diffusion	Territoire bronchio-alvéolaires
Entre 0.3 et 1 $\mu\text{m}$	Diffusion	Alvéoles pulmonaires
<0.3 $\mu\text{m}$	Fraction exhalée	Dépôt infime

## 1.4. AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS

Les avantages que présente cette forme pharmaceutique (aérosol doseur pressurisé) sont la maniabilité et le fait qu'ils soient adaptés aux malades ambulatoires car ils sont portables et nécessitent peu de maintenance. Ils peuvent délivrer plusieurs centaines de doses médicamenteuses tout en ayant une bonne stabilité à l'oxydation, à la lumière et à l'humidité. Malheureusement leur utilisation reste complexe car ils nécessitent une bonne coordination main-inspiration, ce qui les rend inutilisables avant l'âge de 7-8 ans et difficiles à utiliser par les personnes âgées. L'utilisation des chambres d'inhalation présente un intérêt qui est de pallier à ce problème de coordination main-inspiration (Tableau III). Par ailleurs de nombreuses erreurs d'administration persistent comme les exemples cités ci-dessous:

- présentation du flacon tête en haut (pour les suspensions),
- inspiration trop rapide, absence de pause respiratoire,
- deux prises successives trop rapprochées,
- déclenchement de plusieurs bouffées lors d'une inspiration,
- oubli d'agitation du flacon avant emploi (pour les suspensions).

Les facteurs aggravants ces erreurs sont l'âge du malade, un niveau socio-éducatif bas, un manque d'expérience ou une mauvaise information. Une mauvaise utilisation est rencontrée chez un patient sur deux.

**Tableau III : Dispositifs d'inhalation : avantages et inconvénients [8]**

Classe de dispositif	Types	Avantages	Inconvénients
Aérosol 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 oro-pharyngé important Majorité sans compteur de dose
	Autodéclenchés	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 (30L/min) Nécessité gaz propulseur Dépôt oro-pharyngé 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 oro-pharyngé 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
Inhalateurs de poudre		Pas de coordination Aucun gaz propulseur Dépôt oro-pharyngé plus faible Compteur de dose Ressenti de la prise	Difficultés chargement / 1 <sup>re</sup> prise Nécessité débit inspiratoire Résistance intrinsèque Variabilité dose inhalée Pas de branchement sur chambre Relativement cher
Brumisat		S'affranchit du débit inspiratoire Bonne reproductibilité dose émise Pas de gaz propulseur Dépôt oro-pharyngé plus faible Meilleur dépôt pulmonaire Compteur de dose Ressenti de la prise	Difficulté d'utilisation +++ Coordination requise Cher

## 1.5. COMPOSITION

### 1.5.1. Contenant

Un aérosol est constitué de trois parties principales :

- une cartouche qui contient la suspension/solution,
- une valve permettant de libérer les bouffées de suspension/solution,
- un applicateur permettant d'exercer une pression sur la valve.

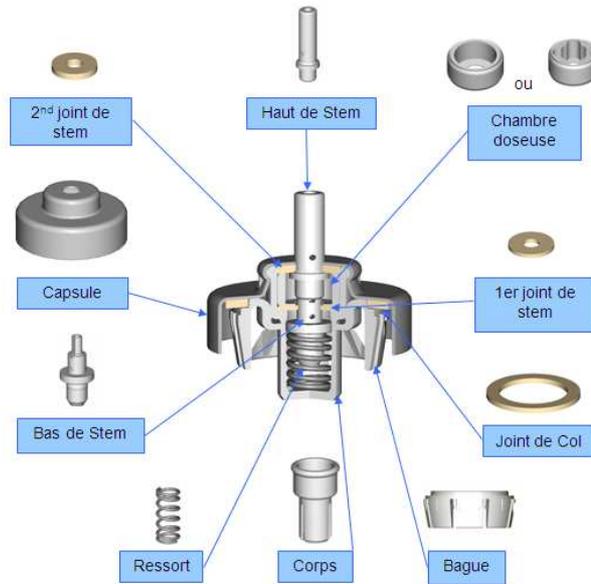
Cet aérosol peut être protégé par un sachet aluminium (*overwrap*) contenant ou non un desséchant pour le protéger de l'humidité.

Les cartouches sont des récipients généralement en aluminium. Comme l'illustre la Figure 2 ci-dessous, il existe différents types de cartouche. Les différences concernent l'esthétisme (couleur), le volume (8, 14 ou 19 mL), le matériau composant (aluminium, inox) et le traitement interne de la cartouche. En effet, en fonction des principes actifs, les parois internes du récipient peuvent être nues ou vernies pour éviter leur déposition.



**Figure 2 : Différents types de cartouches [28]**

Il existe également de très nombreuses valves avec des caractéristiques différentes. Les différences concernent les matériaux constituant les différentes parties de la valve (principalement les joints), le volume de la chambre doseuse et la géométrie de la valve (Figure 3).



**Figure 3 : Schéma détaillé d'une valve Aptar®**  
(Schéma fourni par Aptar® Pharma à IDD-Xpert)

Il existe différents types de valves :

- Les valves continues (ou valve à action verticale) utilisées pour les produits domestiques, les sprays topiques. Le produit est libéré aussi longtemps que dure la pression sur la valve.
- Les valves doseuses utilisées pour les aérosols doseurs, les médicaments à usage local. Un volume précis est libéré suite à l'actionnement de la valve (par une pression ou une dépression). C'est le type de valve qui sera rencontré dans cette thèse. Le volume libéré est de 25 à 100  $\mu\text{L}$  pour les inhalateurs et peut aller jusqu'à 5 mL pour les présentations topiques.
- Les valves « *One shot* » à usage unique.

La valve assure trois fonctions :

- Elle permet le remplissage de la cartouche par des fluides sous pression,
- Elle assure l'étanchéité,
- Elle dispense le produit selon des critères :
  - qualitatifs (homogénéité, régularité, mousse),
  - quantitatifs (un flux-débit- ou une dose précise).

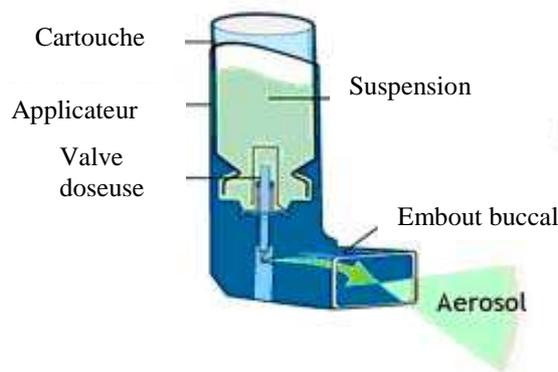
Sa compatibilité (matériaux) avec les principes actifs, propulseurs et adjuvants doit être minutieusement vérifiée afin de satisfaire :

- aux propriétés d'usage (cf. trois fonctions décrites ci-dessus),
- à la réglementation en vigueur dans les pays destinataires mais également à la réglementation internationale concernant les produits pressurisés (transports aériens).

Les points critiques sont :

- gonflement des joints,
- fatigabilité du ressort d'étanchéité de la valve,
- humidité au moment de sa mise en place,
- libération d'extractibles (*leachables*) vers la suspension/solution.

Les applicateurs ont un rôle important lors de la libération du spray. C'est l'orifice de l'applicateur qui va donner sa forme au spray libéré [7]. La cartouche est insérée dans l'applicateur valve vers le bas. Une première pression sur le fond de la cartouche permet le remplissage de la chambre de la valve doseuse, une seconde pression libère la bouffée d'aérosol dans l'air et remplit la chambre de la valve pour la bouffée suivante.



**Figure 4 : Schéma d'une cartouche munie d'un applicateur**

### 1.5.2. Contenu

La plupart des préparations liquides pour inhalation sont fabriquées avec du gaz hydrofluoroalcane (HFA) 134a ou du HFA 227ea. L'actif est mis en suspension ou en solution dans le gaz. L'utilisation de ces gaz fait suite au protocole de Montréal (1987) [14] et

aux accords de Kyoto (1997) [15]. Le protocole de Montréal en 1987 avait demandé la suppression des chlorofluorocarbures (CFC) excepté pour les usages médicaux vitaux d'ici 2000 d'où l'apparition de nouveaux gaz propulseurs (HFA 134a, HFA 227ea,...) et l'arrêt de production d'aérosols contenant des CFC. Puis ont suivi les accords de Kyoto dont le but est de réduire les émissions de gaz à effet de serre de 5% (moyenne globale) par rapport aux émissions engendrées en 1990. Cette transition CFC vers le HFA a entraîné des modifications, tous les composants ont été revus ainsi que la composition qualitative et quantitative des formulations. Depuis 1989, l'industrie pharmaceutique a enregistré plus de cent brevets d'invention. A l'inverse des CFC, ces nouveaux gaz ne contiennent pas d'atome de chlore et ne présentent pas de potentialité de destruction de la couche d'ozone, ils ont un faible effet de serre par rapport aux CFC. Leur demi-vie dans l'atmosphère est d'environ 14 ans. L'HFA 134a est actuellement le plus utilisé. Ses propriétés sont particulièrement intéressantes: il est ininflammable, il a une faible solubilité dans l'eau et les graisses et une faible réactivité chimique. Des études de toxicité ont permis de démontrer qu'il n'est ni toxique, ni carcinogène, ni mutagène et qu'il n'y a pas d'accumulation dans l'organisme [5, 7, 11].

## **1.6. PROCESSUS DE FABRICATION**

Différents équipements de fabrication d'aérosols existent de l'échelle du pilote à la production mais quelque soit l'aérosol pressurisé il existe un schéma général de fabrication. Les différences concernent l'automatisation de certaines étapes.

Le principe actif peut être utilisé tel quel ou subir une étape de micronisation (réduction de la taille des particules) afin de pouvoir mieux cibler les voies profondes intra-pulmonaires.

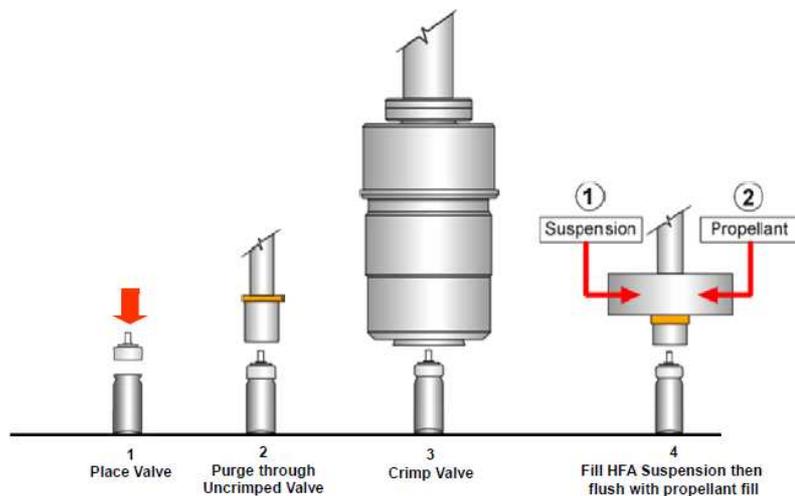
La première étape du processus est la pesée du principe actif, celui-ci est ensuite placé dans la cuve d'addition du principe actif. Dans certaines formulations, on peut avoir à cette étape l'ajout d'excipients (ex : acide oléique).

La deuxième étape consiste à préparer une suspension en transférant d'une cuve à une autre le principe actif par addition de HFA 134a ou HFA 227ea. La suspension est mise à recirculer en circuit fermé un certain temps afin d'être bien homogène avant d'être injectée dans les cartouches. Parallèlement est réalisé le dépôt des valves sur les cartouches, la purge et le sertissage. Le principe de la purge est que du fait de la pression atmosphérique, la quantité de gaz propulseur injectée en phase liquide à l'intérieur de la cartouche se transforme sous forme

gazeuse. Ce gaz provoque l'expulsion de l'air à l'extérieur de la cartouche car celle-ci n'est pas encore sertie. Enfin vient l'étape de remplissage, la tête de remplissage à double effet (*Dual Filling*) permet d'injecter la suspension puis le gaz propulseur seul. Ce type de remplissage permet d'avoir un rinçage du stem et de la chambre doseuse (éléments qui constituent la valve, voir Figure 3), il a été développé par le laboratoire GlaxoSmithKline qui a déposé un brevet sur ce sujet [26]. On peut également injecter la suspension seule (*Single Stage*).

La Figure 4 illustre ce processus :

- 1 - Dépôt de la valve sur la cartouche
- 2 - Purge à travers la valve non sertie
- 3 - Sertissage de la valve sur la cartouche selon des paramètres prédéfinis (diamètre et hauteur de sertissage)
- 4 - Remplissage de la cartouche en *dual filling*



**Figure 5 : Processus de fabrication avec remplissage *dual filling* [29]**

(Explications : voir texte)

Différents contrôles sont réalisés durant la fabrication afin d'assurer la qualité du produit fini.

- Le contrôle des paramètres de préparation de la suspension :

- La vitesse d'agitation qui est fonction des suspensions mises en œuvre et permet d'obtenir une suspension homogène dans la cuve de mélange.
- La pression de recirculation de la suspension.
- La température de la suspension, il est important qu'elle soit constante durant toute la période de remplissage. En effet, les variations de température ont un impact sur le poids du produit fini. L'information de la température se fait à l'aide d'une sonde qui est immergée en permanence dans la phase liquide.

- Le temps de recirculation de la suspension.
- Les contrôles sur les cartouches en cours de fabrication dits *In Process Control* (IPC) :
- Le poids de purge.
  - Les poids des différents volumes injectés (poids de la suspension et poids de gaz propulseur).
  - Le diamètre de sertissage.
  - La hauteur de sertissage.
  - Le prélèvement des cartouches pour la détermination de la teneur en principe actif afin d'évaluer l'homogénéité de la suspension tout au long de la fabrication.

Le poids de purge, le diamètre et la hauteur de sertissage ainsi que le poids de gaz propulseur sont réalisés sur un échantillon de cartouches alors que le poids de remplissage est réalisé sur 100% de la fabrication quelque soit la taille du lot. Les cartouches peuvent être ensuite mises dans des sachets aluminium thermoscellés avec ou sans desséchant pour les protéger de l'humidité.

## 1.7. ANALYSES DES AÉROSOLS DOSEURS PRESSURISÉS

Les principaux tests réalisés sur les produits à inhaler sont [17, 18, 19]:

- La teneur en produit actif (*total drug content*) permet de déterminer la quantité totale d'actif présente dans le dispositif après le remplissage. Ce test peut être réalisé comme contrôle IPC (voir section 1.6 ci-dessus) mais également en routine pour la libération de lots et en stabilité pour vérifier la teneur.
- La teneur en eau (*water content*) dosée par la méthode de Karl Fisher (coulométrie) selon le paragraphe 2.5.12 de la Pharmacopée Européenne. L'eau peut être à l'origine d'un changement de la distribution de la taille des particules ou d'une agrégation et donc impacter le profil de déposition du principe actif au sein de l'arbre bronchique [21].
- La détection de fuite (*leak rate*), permet de détecter des pertes en gaz propulseur qui peuvent être causées par des mauvais paramètres de sertissage.
- La vérification du nombre de doses délivrées.
- Les *leachables*. Un aérosol est composé d'une cartouche et d'une valve. Cette dernière est composée de nombreux éléments à base de polymère (voir la Figure 3 en section 1.5.1). Au contact du gaz propulseur, il peut y avoir une extraction ou une migration de certains éléments (additifs, monomères, oligomères) de ces plastiques, ceux-ci correspondent aux

*leachables*. Il peut également y avoir des *leachables* provenant du traitement des parois internes de la cartouche ou de l'applicateur. L'objectif de ce test est de détecter leur présence et d'estimer la teneur.

- La masse délivrée (*shot weight*) par bouffée.
- L'uniformité de la dose délivrée inter-cartouche (*dose content uniformity*). La dose délivrée correspond uniquement à la quantité d'actif délivrée au patient : ceci représente la dose théorique moins la quantité restante sur l'applicateur et la valve. Selon la Pharmacopée Européenne, la dose est libérée avec un certain débit d'aspiration (28,3 L/min) et collectée dans un récipient. Le produit ainsi récupéré est analysé par chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP) pour mesurer la quantité d'actif délivré par bouffée. Ce test correspondant à l'évaluation d'une dose, à partir de dix aérosols, de l'uniformité d'actif délivrée au patient [23].
- L'uniformité de la dose délivrée intra-cartouche (*dose content uniformity through container life*). Elle est réalisée au début, milieu et fin de vie de la cartouche. Ce test permet d'évaluer le comportement d'un aérosol de la première dose délivrée jusqu'à la dernière dose théorique délivrée [23].
- La distribution de la taille des particules d'une dose délivrée. Ce test correspond à une distribution aérodynamique de la taille des particules : répartition des particules en fonction de leur taille selon une aspiration donnée (28,3L/min). Il est recommandé de réaliser ce test à une température et une humidité données, ces conditions pouvant être à l'origine d'une variabilité sur la taille des particules liée à l'électrostatisme. On distingue la fraction non respirable : quantité de produit non ciblée qui se dépose au niveau de la gorge, du pharynx et de la trachée et la fraction respirable : quantité de produit actif qui peut être inhalé au niveau des poumons (des bronches aux alvéoles) correspondant à un intervalle de 1 à 5 $\mu$ m. L'appareil utilisé pour réaliser cette analyse est un impacteur à cascade Andersen (appareil D de la Pharmacopée Européenne). Il se compose (du haut vers le bas) d'une gorge, d'un pré-séparateur (pour les poudres à inhaler), d'un cône, de 7 étages et d'un étage de filtration terminal (Figure 6). Il peut être constitué d'aluminium, d'acier inoxydable ou d'un autre matériau approprié [22]. Chaque partie correspond à une zone de l'arbre bronchique (Tableau IV).

**Tableau IV : Correspondance entre un impacteur à cascade Andersen et l'arbre bronchique**

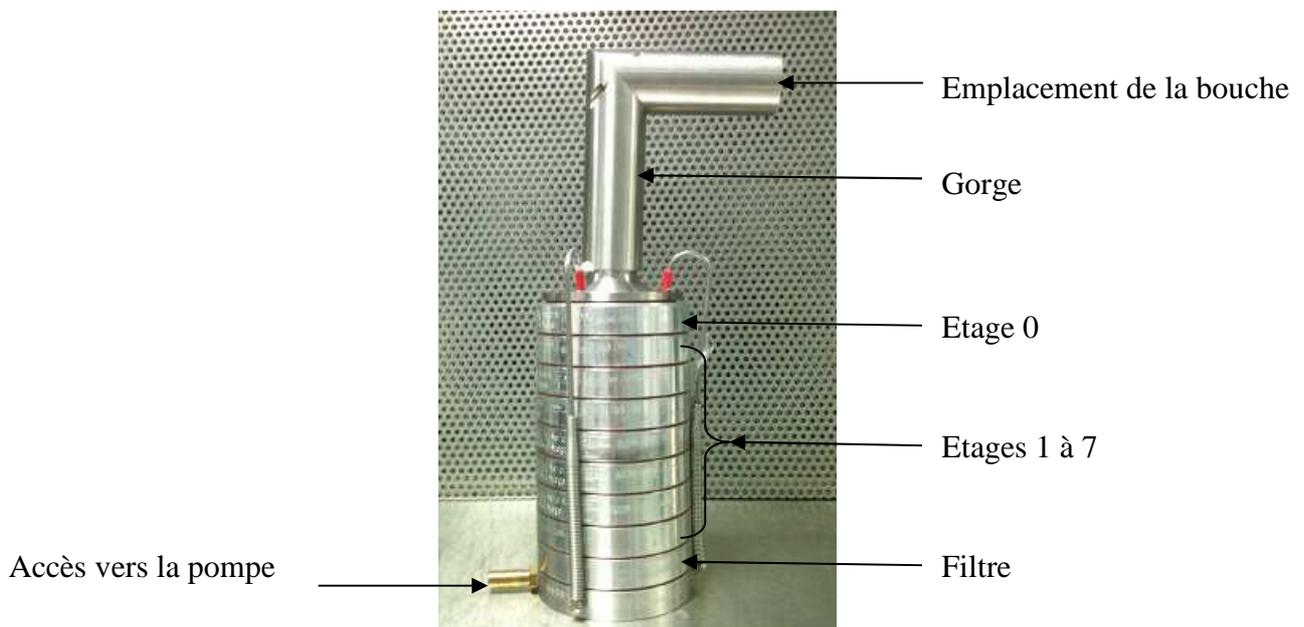
<b>Corps humain</b>	<b>Impacteur</b>
Bouche	Bouche
Pharynx	Gorge
Trachée	Etage 0
Bronche	Etages 1 à 7 et le filtre
Bronchiole	
Alvéoles	

La taille des particules émises par un dispositif d'inhalation est évaluée selon des techniques et des critères de qualité définis par la Pharmacopée Européenne et selon les recommandations de l'EMA ou de la FDA. Elle impose des méthodes basées sur le fractionnement et la collecte des particules sur des impacteurs à multi-étages permettant une modélisation approximative de l'arbre bronchique. Le principe de fonctionnement de ces impacteurs est de faire passer un flux d'air véhiculant le nuage de particules émis par le dispositif d'inhalation au travers de tamis superposés (plateaux d'impaction) représentés par des plaques percées d'orifices de diamètres décroissants à chaque étage de l'impacteur dont les dimensions sont décrites dans la Pharmacopée Européenne (Tableau V).

**Tableau V : Dimensions critiques de l'appareil D [22]**

<b>Étages de l'impacteur</b>	<b>Diamètre de coupure (µm)</b>
0	9,0
1	5,8
2	4,7
3	3,3
4	2,1
5	1,1
6	0,7
7	0,4

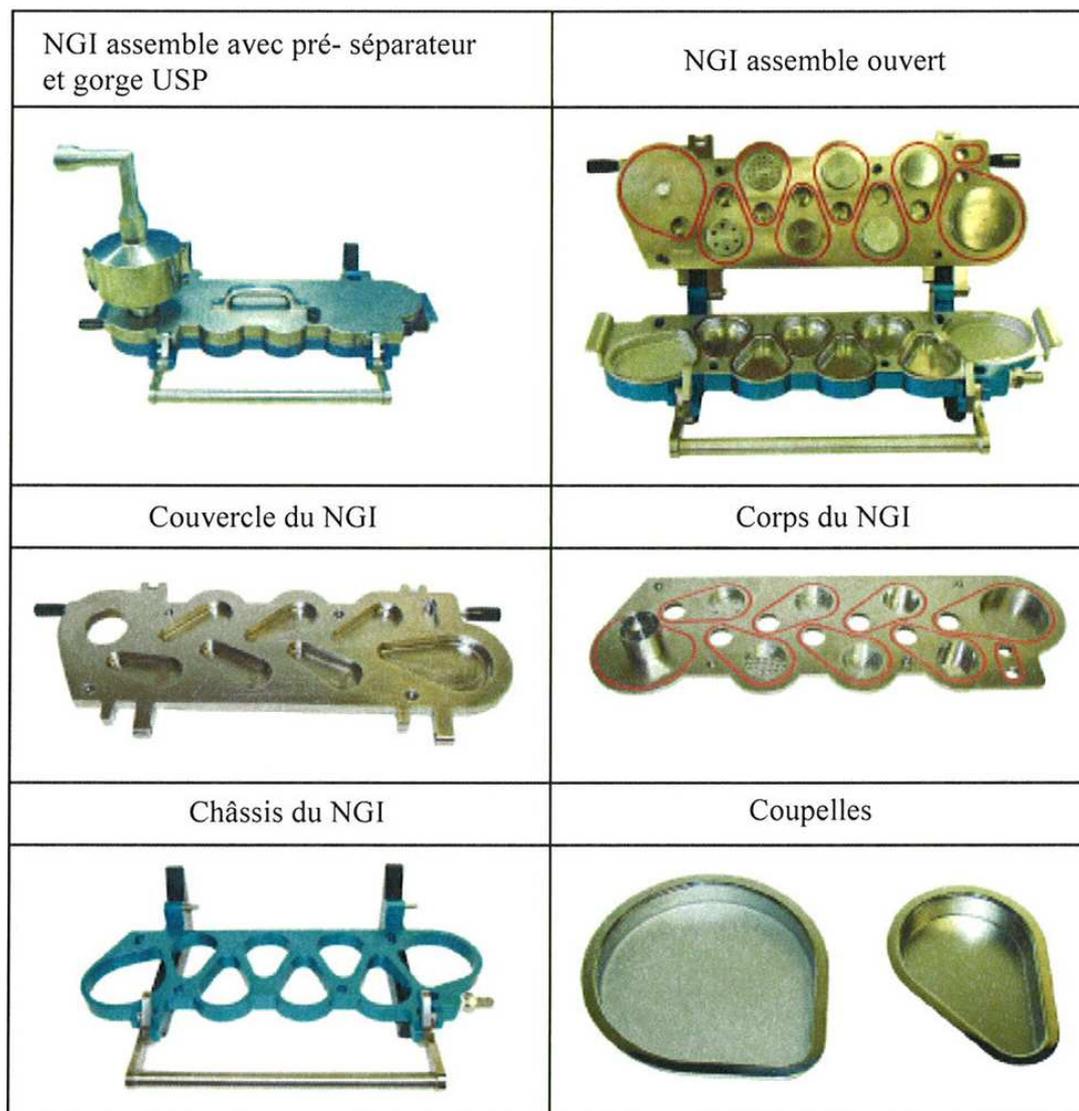
Ces impacteurs permettent un échantillonnage sélectif selon la taille et la densité des particules aérosolisées. Les particules d'inertie élevée, notamment les particules de grosse taille, sont recueillies sur les premiers étages, les autres resteront en suspension dans le flux d'air et seront dirigées vers les plateaux suivants. Ces techniques d'impaction permettent de mesurer de façon standardisée la dose délivrée, la fraction respirable et le MMAD. La fraction respirable est la quantité de principe actif qui se dépose sur les étages des impacteurs correspondant à des particules inférieures à 5  $\mu\text{m}$ . Les particules de tailles supérieures se déposent dans l'oropharynx par impaction. Pour les particules de 2 à 5  $\mu\text{m}$ , le dépôt est essentiellement trachéobronchique par gravitation ou sédimentation, influencé par la durée de l'apnée en fin d'inspiration. Les particules de taille inférieure (1  $\mu\text{m}$  et moins) peuvent se déposer dans les espaces pulmonaires distaux par sédimentation, diffusion ou être exhalées. L'attraction électrostatique pour les particules chargées (interception) et le caractère hydrophile des particules, en amplifiant l'impaction ou la sédimentation, peuvent également affecter le dépôt pulmonaire. L'évaluation du dépôt pulmonaire sur ces impacteurs a pour objectif essentiel de répondre aux exigences réglementaires des autorités de santé mais ne représente qu'une estimation, le plus souvent une surestimation, du dépôt pulmonaire chez l'homme, notamment chez des patients obstructifs. Ces techniques ont pour objectif principal de comparer les caractéristiques d'un dispositif d'inhalation par rapport à un dispositif de référence déjà commercialisé.



**Figure 6 : Impacteur à cascade Andersen pour l'analyse d'un pMDI**

(Photographie prise dans le laboratoire analytique IDD-Xpert)

Le second appareil qui peut être utilisé pour la détermination de la répartition granulométrique des particules d'un aérosol pressurisé ou d'une poudre à inhaler est le *Next Generation Impactor* (NGI) qui correspond à l'appareil E de la Pharmacopée Européenne. C'est un impacteur à cascade multi-étages. Il est constitué d'aluminium, d'acier inoxydable ou d'un autre matériau approprié. L'appareil fonctionne avec des coupelles d'impaction amovibles toutes situées dans un même plan. Il comprend trois parties principales : un châssis qui comporte des logements destinés aux coupelles, un corps intermédiaire qui assure la fermeture hermétique des coupelles et porte les buses, et un couvercle à l'intérieur duquel s'effectue le passage entre les étages (Figure 7). La circulation de l'air à travers l'impacteur se fait selon un trajet en dents de scie [22].



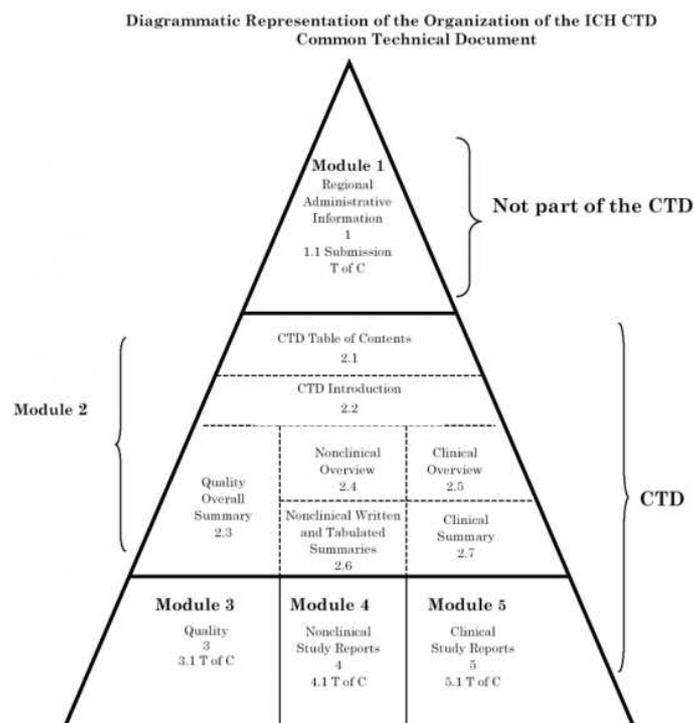
**Figure 7 : Les différents éléments d'un NGI pour l'analyse d'un DPI**

(Photographies extraites d'une procédure interne IDD-Xpert)

**DEUXIÈME PARTIE**  
**AÉROSOLS ET ASPECT RÉGLEMENTAIRE**

## 2.1. CONTEXTE RÉGLEMENTAIRE GÉNÉRAL

Depuis 1997, le dossier réglementaire soumis aux autorités de santé pour obtenir une AMM correspond au format CTD (*Common Technical Document*). Comme son nom l'indique (« document technique commun »), le CTD a pour principal intérêt d'être commun à la plupart des autorités de santé dans le monde (en tout cas les plus importantes : Europe, USA et Japon) pour la soumission d'un dossier de demande d'AMM. Le CTD a été mis au point par l'Agence européenne du médicament EMA (*European Medicines Agency*), son équivalent américain la FDA (*Food and Drug Administration*) et japonais (le ministère de la santé, du travail et du bien-être). Il est géré par l'ICH : *International Conference on Harmonization*, qui harmonise la réglementation des médicaments [20]. La composition d'un dossier au format CTD est schématisée dans la figure 8 ci-après.



**Figure 8 : CTD Triangle [20]**

Les études menées au cours de cette thèse ont pour objectif d'apporter une partie des résultats qui seront intégrés dans le dossier d'AMM dans le *Module 3 : Quality*, dans la partie *3.2.P Drug Product* et plus précisément dans la section *3.2.P.2. Pharmaceutical development* [20].

## 2.2. DIRECTIVES

Afin d'apporter les informations qui doivent être mises dans la demande d'AMM il est nécessaire de déterminer les études à mener sur le médicament en cours de développement. Il existe des directives (dites *guidelines* en anglais) qui permettent de connaître les attentes des autorités (guidelines ICH, guidelines EMA et guidelines FDA). A partir de celles-ci, un plan d'étude est adapté à notre produit et au(x) pays où sera soumise la demande. Il est également important de prendre en compte dans ces études les indications des Pharmacopées (Pharmacopée Européenne et United States Pharmacopeia (USP)).

- En Europe, deux directives spécifiques aux aérosols pressurisés sont disponibles. La première directive se nomme *Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products* (EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr.) [18] et la seconde se nomme *Guideline on the Requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)* (CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1) [17]. Elles ont toutes les deux été rédigées par le comité des produits médicaux à usage humain (CHMP) de l'EMA soit l'équivalent de la commission d'autorisation de mise sur le marché de l'ANSM en France.
  - La première directive est constituée de deux parties principales : une partie sur les exigences du développement pharmaceutique du produit et une partie sur les spécifications du produit. La partie qui nous intéresse est celle qui décrit les études à mener pour caractériser le produit en développement. Ces études de développement pharmaceutique sont conduites dans le but de confirmer que la forme, la formulation, le processus de fabrication ainsi que les instructions d'utilisation sont appropriés afin d'obtenir des performances produits acceptables. Le paragraphe 4.2.1.6. ainsi que l'annexe III traitent plus particulièrement des chambres d'inhalation. Il y est précisé qu'une étude doit être menée pour déterminer si l'utilisation d'une chambre d'inhalation impacte la masse de particules fines. Quand une chambre d'inhalation est exigée dans une certaine population, elle doit avoir été préalablement validée. On y trouve également un paragraphe sur l'amorçage de la cartouche. Il y est précisé qu'une étude doit être menée pour déterminer le nombre de bouffées à libérer dans l'air avant la première utilisation de l'aérosol. Les cartouches doivent être

stockées dans différentes positions avant de commencer cette étude afin d'évaluer l'impact de l'orientation.

- La deuxième directive est plus axée sur les exigences en termes de documentation clinique à fournir lors du développement d'une nouvelle molécule. Elle inclut également les exigences cliniques nécessaires pour démontrer une équivalence thérapeutique entre deux produits inhalés utilisés dans le traitement de l'asthme et de la BPCO. Cette directive s'adresse à plusieurs dispositifs d'inhalation (aérosol doseur pressurisé, chambre d'inhalation, poudre à inhaler, solution et suspension pour inhalation). Le paragraphe qui nous intéresse particulièrement dans cette directive est celui sur les chambres d'inhalation. Le développement d'un aérosol doseur pressurisé devrait toujours inclure le test d'au moins une chambre d'inhalation et celle-ci doit être appropriée à la population qui sera traitée par l'aérosol en question. Les tests doivent être réalisés en préparant et en utilisant la chambre d'inhalation d'une manière proche de la réalité qui pourrait influencer les performances du produit (ex : insérer un temps de délai entre la libération de la bouffée dans la chambre d'inhalation et l'inspiration, simuler une respiration normale dans la chambre d'inhalation, nettoyer la chambre d'inhalation avant utilisation). La chambre d'inhalation investiguée sera citée en section 4.2 du RCP et dans la notice de l'aérosol.
- Pour les Etats-Unis, la directive principale s'intitule *Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI) Drug Products* [19]. Elle a été rédigée par la FDA. Comme son titre l'indique elle concerne les aérosols doseurs pressurisés (pour inhalation et pour la voie nasale) et les poudres à inhaler. Elle a pour objectif d'indiquer la documentation à fournir sur la chimie, la fabrication et les contrôles à réaliser sur le produit dans le cadre d'une nouvelle demande d'AMM (appelée *New Drug Application (NDA)* aux USA). Une première partie décrit les exigences liées au produit et à ses spécifications, une seconde partie la stabilité, une troisième partie décrit les études de caractérisation du produit, on y trouve l'étude d'amorçage et de ré-amorçage, et enfin une dernière partie présente l'étiquetage.

## 2.3. ÉTUDES DE CARACTÉRISATION DU PRODUIT FINI

Les textes cités en section 2.2 présentent les différentes informations attendues qui permettent de caractériser le produit fini. Après une analyse des directives ainsi que des échanges entre IDD-Xpert et certaines autorités de santé en Europe :

- L'ANSM en France,
- Le MHRA, *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* au Royaume-Uni,
- Le MEB, *Medicines Evaluation Board* aux Pays-Bas,
- Le MPA, *Medical Products Agency* en Suède.

Les études suivantes sont menées :

- La caractérisation physique de la substance active c'est-à-dire sa solubilité, sa taille, sa forme, sa densité, sa rugosité, sa charge, son état cristallin et l'évaluation de l'influence d'un traitement particulier (tel que la micronisation) sur ses caractéristiques physiques.
- La justification du minimum de remplissage. Il s'agit de démontrer que les cartouches aérosols les moins remplies comme définit par le processus de fabrication fournissent le nombre de doses indiquées sur l'étiquetage.
- La détermination du profil des extractibles et des *leachables* (extractibles relargués dans la suspension) durant la vie de la cartouche.
- L'uniformité de la dose délivrée et l'uniformité de la fraction de particules fines au cours de la vie de la cartouche c'est à dire de la première à la dernière dose indiquée sur l'étiquette de l'aérosol. Il sera également évalué l'uniformité de la dose délivrée et l'uniformité de la fraction de particules fines entre la dernière dose théorique et la dernière dose réelle de l'aérosol.
- La détermination de la répartition granulométrique de l'aérosol (calcul du MMAD).
- La fraction de particules fines avec l'utilisation d'une chambre d'inhalation. Cette étude est détaillée dans la troisième partie de cette thèse.
- La détermination de la quantité d'actif qui se dépose sur l'applicateur afin de connaître la dose émise.
- Démontrer que les instructions d'agitation sont adéquates et tester l'influence d'une agitation excessive sur l'uniformité de la dose délivrée.
- Les exigences concernant l'amorçage de la cartouche et le re-amorçage. Cette étude est détaillée dans la quatrième partie de cette thèse.

- Les exigences de nettoyage. Il s'agit d'évaluer l'uniformité de la dose délivrée et la fraction de particules fines avant et après le nettoyage de l'applicateur selon une méthodologie définie.
- La performance à basse température. Après un stockage à une température inférieure à 0°C seront testées l'uniformité de la dose délivrée et la fraction de particules fines.
- La performance après un cycle de température. Après un stockage à différentes températures pendant des durées déterminées seront testées l'apparence, la perte de masse, l'uniformité de la dose délivrée et la fraction de particules fines.
- L'effet de l'humidité de l'environnement. Les données de stabilité 40°C/75% d'humidité relative (HR) seront utilisées pour démontrer l'absence d'impact de l'humidité de l'environnement.
- La robustesse. Il s'agit de mimer l'utilisation du patient.
- La justification du choix de la valve, de la cartouche et de l'applicateur.

Des données suffisantes ont besoin d'être fournies au cours du développement pharmaceutique pour supporter les spécifications proposées ou pour donner une assurance que les caractéristiques des performances, qui ne seront pas testées en routine, ont été correctement investiguées. Les données doivent être collectées avec la formulation et le contenant prévus pour le marché. Les études réalisées et les résultats obtenus seront soumis dans le dossier d'AMM. Elles sont également réalisées pour supporter un étiquetage adéquat (notice) de la spécialité. Ces informations spécifiques au produit faciliteront un usage et un entretien corrects de l'aérosol et contribueront ainsi à l'observance du patient [18].

**TROISIÈME PARTIE**  
**ÉTUDE DE LA CHAMBRE D'INHALATION**  
**VOLUMATIC™**

## **3.1. LES CHAMBRES D'INHALATION**

### **3.1.1. Définition et mécanisme d'action**

Les chambres d'inhalation sont des dispositifs médicaux destinés à être fixés sur l'embout buccal des aérosols doseurs pressurisés pour faciliter la prise médicamenteuse en supprimant la coordination main-inspiration en particulier chez les enfants. La chambre d'inhalation se comporte comme un réservoir qui peut contenir un nuage d'aérosol pour le patient, celui-ci l'inhale en respirant normalement. Elle réduit la vitesse de l'aérosol, favorise l'évaporation du gaz propulseur et des éventuels co-solvants et, par voie de conséquence, sélectionne les particules de petite taille contenues dans l'aérosol [2, 6, 7, 8]. L'installation d'un double système de valves, inspiratoire et expiratoire, évitant le phénomène de ré-inhalation du gaz carbonique, et d'un masque facial a permis leur emploi dès 1977 chez les plus jeunes enfants. Chez l'adulte et le grand enfant sachant inhaler correctement un aérosol doseur, la déposition pulmonaire obtenue avec une chambre d'inhalation est au moins identique à celle obtenue avec l'aérosol doseur seul. Elle peut, au maximum, être majorée de 20 à 30 %. Chez l'enfant plus jeune, et en particulier chez le nourrisson, la déposition pulmonaire est bien évidemment largement supérieure à celle obtenue avec un aérosol doseur forcément mal inhalé, mais reste cependant faible. Si la dose susceptible d'être inhalée est faible chez le nourrisson, la dose réellement déposée au niveau pulmonaire l'est encore plus, elle est estimée à environ 2 % de la dose administrée avec l'Aerochamber™. Si le nourrisson crie ou pleure pendant l'inhalation, la déposition chute à 0,35 % [31, 32].

### **3.1.2. Composition**

De nombreuses chambres d'inhalation sont fabriquées avec des matériaux plastiques légers pour faciliter leur transport et leur durabilité. Les matériaux plastiques sont des isolants électriques, des charges peuvent donc être générées et accumulées sur la surface des chambres d'inhalation par contact et friction durant leur manipulation [6].

### 3.1.3. Modèles disponibles

Six chambres d'inhalation sont commercialisées en France (voir tableau VI), dont trois de petit volume, avec valve inspiratoire et expiratoire, plus spécifiquement destinées aux nourrissons et à la pédiatrie: Aerochamber-Infant™ (145 mL), Babyhaler™ (350 mL) et NES-spacer™ (250 mL). Les trois autres chambres sont des chambres de grand volume : Aeroscopic™ (700 mL), Nebuhaler™ (750 mL) et Volumatic™ (750 mL). Depuis septembre 1999, les chambres d'inhalation sont remboursées par la sécurité sociale au tarif forfaitaire de 9 € pour celles de grand volume et de 18 € pour celles de petit volume [12]. Les chambres d'inhalation de grand volume capturent et retiennent mieux le nuage d'aérosol, alors que celles de plus petit volume diminuent la quantité disponible d'aérosol généré par impaction de la formulation sur leur paroi [7]. Dans un modèle animal simulant un enfant de 3 kg en respiration spontanée (lapin avec un volume courant de 15 mL), la déposition pulmonaire de salbutamol marqué est dépendante de la chambre d'inhalation utilisée, avec une déposition plus importante avec la NES-Spacer™ qu'avec l'Aerochamber-Infant™ ou le Babyhaler™ (respectivement  $5,40 \pm 2,4$  %,  $2,91 \pm 0,9$  % et  $0,52 \pm 0,5$  % de la dose délivrée,  $p = 0,002$ ) Ces variations peuvent s'expliquer en particulier par les différences d'espace mort et de volume entre les chambres d'inhalation testées [31, 32]. Il est important d'utiliser le couple optimal aérosol doseur / chambre d'inhalation. Les données in vitro démontrent que le même médicament inhalé avec des chambres différentes fournit une quantité de particules à inhaler variable selon la chambre utilisée et que la même chambre d'inhalation délivre de façon différente le salbutamol, la terbutaline, le budésonide, le dipropionate de béclo méthasone, ou le cromoglycate sodique. Ceci est lié au volume et à la vitesse de l'aérosol médicamenteux qui sont propres à chaque aérosol doseur. Le choix de la chambre d'inhalation est donc conditionné par celui du traitement de fond, avec respect absolu du couple médicament – chambre d'inhalation étudié par le laboratoire pharmaceutique commercialisant le médicament [2].

**Tableau VI : Les aérosols doseurs pressurisés et chambres d'inhalation [2]**

	Comment l'utiliser ?	À noter...
Aérosol doseur pressurisé	agiter, enlever le capuchon, vider les poumons, <i>inspirer lentement</i> , délivrer une bouffée en milieu d'inspiration, faire une apnée de 4 à 10 s (amélioration du dépôt pulmonaire si déclenchement de l'aérosol doseur à 4 cm de la bouche...)	à prescrire de préférence avec une chambre d'inhalation ; ceci est obligatoire au-dessous de 8 ans
Autohaler <sup>®</sup>	agiter, enlever le capuchon, vider les poumons, <i>inspirer lentement</i> (délivrance automatique), faire une apnée de 10 s	quatre produits disponibles : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maxair<sup>®</sup> (pirbuterol) ;</li> <li>• Airomir<sup>®</sup> (salbutamol HFA) ;</li> <li>• Prolair<sup>®</sup> (béclométhasone) ;</li> <li>• QVAR<sup>®</sup> (béclométhasone HFA).</li> </ul>
Chambres d'inhalation	respirer tranquillement dans la chambre, délivrer une bouffée, <i>inhaler en cinq cycles respiratoires calmes</i> , s'assurer de la bonne mobilisation des valves, recommencer la manœuvre en cas de nécessité d'une autre bouffée	trois chambres de petit volume : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aerochamber<sup>®</sup> (145 ml) ;</li> <li>• Babyhaler<sup>®</sup> (350 ml) ;</li> <li>• NES-Spacer<sup>®</sup> (250 ml).</li> </ul> trois chambres de grand volume : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aersocopic<sup>®</sup> (700 ml) ;</li> <li>• Nebuhaler<sup>®</sup> (750 ml) ;</li> <li>• Volumatic<sup>®</sup> (750 ml).</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>– utiliser le couple médicament/chambre, recommandé par la firme pharmaceutique ;</li> <li>– laver une fois par semaine avec un produit type Palmolive<sup>®</sup> ;</li> <li>– changer les valves tous les 6 mois (disponibles en pharmacie).</li> </ul>

HFA, hydrofluoroalkane 134a.

### 3.1.4. Mode d'emploi

Les recommandations d'utilisation d'une chambre d'inhalation estiment qu'il faut réaliser cinq cycles respiratoires calmes au volume courant pour optimiser la prise du médicament. Cela permet une vidange optimale de la chambre. Le principal problème chez les enfants est la qualité de la réalisation d'une inhalation calme. En effet, ces techniques de traitement sont très souvent l'occasion d'agitation ou de pleurs avec un dépôt pulmonaire qui chute [8]. Actuellement, l'administration d'un aérosol doseur par une chambre d'inhalation représente le premier mode thérapeutique à envisager chez l'enfant asthmatique de moins de 8 ans car il s'agit du système de délivrance des traitements inhalés le plus efficace dans cette tranche d'âge [2]. Un masque facial fixé à la chambre d'inhalation peut être utilisé par exemple pour les nouveaux nés. Les étapes essentielles de l'inhalation d'un médicament par une chambre d'inhalation sont rappelées dans le tableau VII ci dessous. La position en arrière de la tête lors de l'inhalation ou le fait de maintenir une apnée après chaque mouvement inspiratoire n'améliorent pas l'effet thérapeutique [12].

**Tableau VII : Les systèmes d'inhalation dans le traitement de l'asthme [12]**

	<i>Mode d'emploi conseillé</i>	<i>Remarques</i>
<i>Aérosol-doseur</i>	Agiter, ôter le capuchon, vider les poumons, inspirer lentement, appuyer sur l'AD en milieu d'inspiration, faire une apnée de 10 secondes	À prescrire de préférence avec une chambre d'inhalation
<i>Autohaler®</i>	Agiter, ôter le capuchon, vider les poumons, inspirer lentement (délivrance automatique), faire une apnée de 10 secondes	4 produits disponibles : — Maxair® (pirbuterol) — Airomir® (salbutamol HFA) — Prolair® (béclométhasone) — QVAR® (béclométhasone HFA)
<i>Chambres d'inhalation</i>	Respirer tranquillement dans la chambre, déclencher l'AD, inhaler en 5 cycles respiratoires calmes, s'assurer de la bonne mobilisation des valves	— pas d'apnée nécessaire — s'assurer de la bonne adaptation entre AD et chambre inhalation — lavage 1 fois par semaine avec un produit type Palmolive® (ni savon ni frottement des parois si plastique) — changer les valves tous les 6 mois (disponibles en pharmacie)
<i>Poudres sèches</i>	<i>Monodose</i> Placer puis percer la gélule, inspirer vite, faire une apnée de 10 secondes  <i>Multidose : Diskhaler®, Diskus®</i> Tenir l'appareil horizontal, ôter le capuchon, percer la capsule (Diskhaler®) ou amorcer la dose (Diskus®), inspirer vite, faire une apnée de 10 secondes  <i>Multidose : Turbuhaler®, Clickhaler®, Easyhaler®</i> Tenir l'appareil vertical, ôter le capuchon, amorcer la dose (« clic » pour le Turbuhaler®), inspirer vite, faire une apnée de 10 secondes	2 produits disponibles : — Foradil® (formoterol) — Lomudal spinhaler® (cromoglycate)  — <i>Diskhaler®</i> = Ventodisk® (salbutamol), Serevent® (salmeterol), Flixotide® (fluticasone) — <i>Diskus®</i> = Serevent®, Flixotide®, Seretide® (salmeterol + fluticasone)  — <i>Turbuhaler®</i> = Bricanyl® (terbutaline), Pulmicort® (budésonide), Symbicort® (budésonide + formoterol) — <i>Clickhaler®</i> = Asthmasal® (salbutamol), Asthmabec® (béclométhasone) — <i>Easyhaler®</i> = Buventol® (salbutamol), Bemedrex® (béclométhasone)
<i>Nébulisation</i>	Produit homologué pour la voie nébulisée, choix de l'appareil, pas de cocktail médicamenteux, masque facial ou embout buccal, propulsion par de l'oxygène à 6-10 L/mn pour les β2-agonistes	Seuls 11 produits ont l'AMM pour la voie nébulisée, dont 5 pour l'asthme : salbutamol, terbutaline, bromure d'ipratropium, budésonide et cromoglycate

### 3.1.5. Avantages

Les chambres d'inhalation ont pour intérêt de faciliter la prise d'un traitement inhalé en s'affranchissant de certaines erreurs de manipulations fréquentes, notamment dans certaines classes de populations (enfants, sujets âgés). Les chambres d'inhalation ont donc une place privilégiée pour ces patients rencontrant des difficultés dans l'utilisation d'autres dispositifs (aérosols doseurs, dispositifs à poudre). Leur utilisation possible en ventilation « normale », sans manœuvre respiratoire particulière, est un atout. Les exacerbations aiguës représentent une autre indication privilégiée d'utilisation des chambres d'inhalation car il s'agit de périodes où le débit inspiratoire ne permet pas de générer une force suffisante pour utiliser les dispositifs à poudre. Dans une étude récente incluant soixante asthmatiques aux urgences traités par chambre d'inhalation ou nébuliseur, il n'existait aucune différence significative sur l'évolution ou la durée du séjour. En revanche, les auteurs retrouvaient une franche et significative diminution des coûts totaux de la prise en charge par patient avec les chambres d'inhalation, même si ce résultat doit être examiné à la lumière des différences entre systèmes de soins [8].

### **3.1.6. Problématiques connues**

L'usage de ces dispositifs doit être pondéré par certaines réserves portant principalement sur l'aspect encombrant qui engendre des problèmes d'observance (voir photo du Volumatic™ dans sa notice d'utilisation en Annexe 1). Les précautions à prendre lors de l'utilisation d'une chambre d'inhalation sont les suivantes. Il est nécessaire de respecter les principales étapes de l'inhalation: les erreurs techniques concernent surtout les enfants de moins de 4 ans (58 % d'entre eux) mais existent aussi au-delà (36 % entre 4–5 ans, 15 % après 5 ans). Il s'agit essentiellement d'une respiration superficielle et rapide (38 %), de mouvements respiratoires trop peu nombreux (37 %), de la libération simultanée de plusieurs bouffées (22 %) et du déclenchement de l'aérosol doseur avant que l'enfant ne respire dans la chambre (11 %). Des cris et pleurs sont constatés lors d'emploi régulier chez 38 % des jeunes enfants et une toux lors de l'inhalation d'un corticoïde inhalé est notée dans 58 % des cas; questionnant sur l'efficacité même du traitement [2, 31].

La lutte contre l'électrostatisme est également un élément important. En effet, l'électrostatisme entraîne des variations de la dose délivrée de médicament. Il réduit la dose émise, la quantité inhalable de fines particules et la déposition pulmonaire. Les répercussions cliniques d'un tel phénomène restent à démontrer, mais il est conseillé en pratique de laver une fois par semaine la chambre en plastique avec un détergent domestique doux de type liquide vaisselle (Tableau VI de la section 3.1.3). En effet, il a été démontré que la méthode la plus populaire pour diminuer les charges électrostatiques est de « pelliculer » la chambre d'inhalation à l'aide d'une solution diluée de surfactant. Le traitement optimal est donc d'immerger la chambre d'inhalation dans une solution de détergent en prenant soin de ne surtout pas la rincer et de la laisser sécher à température ambiante sans frotter les parois. L'utilisation de détergents commerciaux apparaît simple et économique pour les patients. Il existe également des chambres non statiques (NES-spacer™) [6, 2].

### **3.1.7. Enjeux**

La délivrance de produits actifs par voie inhalée soulève de nombreuses interrogations quant à l'efficacité de ces traitements, aux méthodes d'utilisation des dispositifs, au dépôt pulmonaire des particules et à la pertinence clinique de leurs caractéristiques. Il est maintenant clairement démontré que l'utilisation des dispositifs d'inhalation est souvent associée à des erreurs, quel

que soit le dispositif considéré. Un grand nombre d'erreur est lié aux problèmes de débit inspiratoire (trop rapide pour les aérosols doseurs, trop lents avec les dispositifs à poudre), de synchronisation (aérosols doseurs) ou d'armement (dispositifs à poudre) ce qui compromet le dépôt pulmonaire. Cette mauvaise utilisation est associée à une augmentation des consultations dans les services d'urgence, à une augmentation des prescriptions de corticoïdes systémiques et d'antibiotiques et enfin à un contrôle médiocre de la maladie. Dans une étude observant la manipulation des dispositifs d'inhalation, 40% des patients faisaient au moins une erreur jugée « critique » par les auteurs. Il a, de plus, été montré, à partir d'une population de 4078 asthmatiques traités au long cours par corticostéroïdes inhalés administrés par aérosols doseurs, que l'asthme était d'autant plus instable que les patients faisaient des erreurs d'utilisation de leur aérosol doseur. Il apparaît donc indispensable que l'utilisation de ces dispositifs fasse l'objet d'une attention toute particulière lors de la prescription et du suivi. En dépit des efforts d'éducation, certains patients vont rester gênés dans le maniement de ces appareils et ainsi recevoir des doses infra-thérapeutiques. Sans s'affranchir de toutes les limites, les chambres d'inhalation trouvent ici une place de choix. Toutefois, dans certains cas, leur maniement peut aussi s'avérer difficile: patient isolé, difficultés à assembler le matériel, performance individuelle, délai entre la pulvérisation et l'inhalation. Le délai entre la délivrance de l'aérosol dans la chambre d'inhalation et l'inhalation joue un rôle dans le dépôt pulmonaire. La fraction respirable peut baisser ainsi de 30 à 10% et même moins de 5% lorsque le délai passe de 0 à 5 et 20 secondes, respectivement [8].

## **3.2. ÉVALUATION DU VOLUMATIC™**

### **3.2.1. Présentation et objectif de l'étude**

Dans le cadre du développement de l'aérosol, il est important de déterminer quelles chambres d'inhalation pourront lui être associées afin de pouvoir les conseiller ultérieurement dans le RCP et la notice. Pour cette thèse, la première chambre qui est testée est le Volumatic™. L'objectif est donc de déterminer l'impact de cette chambre d'inhalation sur les caractéristiques aérodynamiques des particules de l'aérosol. Il s'agit d'observer si les résultats obtenus lorsqu'on réalise une analyse de répartition granulométrique sur un impacteur à cascade Andersen avec une chambre d'inhalation sont répétables et de comparer ces résultats à ceux obtenus sans chambre d'inhalation.

### 3.2.2. Matériel et méthodes

Comme cité précédemment, le principal équipement analytique utilisé au cours de cette étude est l'impacteur à cascade Andersen (appareil D de la pharmacopée européenne). Il permet de mesurer la répartition granulométrique des particules d'un aérosol (voir description en section 1.7.). Dans cette étude l'impacteur à cascade Andersen n'est pas utilisé comme en routine. Il a été nécessaire de repenser cet essai pour s'adapter au Volumatic™. Usuellement, il est directement connecté à une pompe qui inspire à débit constant (28,3 L/min). Pour les besoins de l'étude, un autre appareil *Critical flow controller Model TPK* a été placé entre la pompe et l'impacteur à cascade Andersen (Figure 9). Cet équipement TPK comprend un minuteur qui permet d'interrompre le débit traversant le montage pendant des intervalles précis.

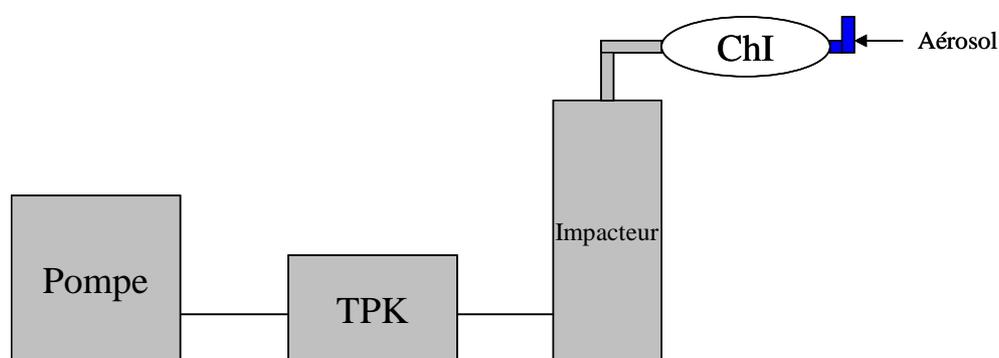


Figure 9 : Schéma du montage réalisé pour l'évaluation du Volumatic™

Une fois le test réalisé l'applicateur, la cartouche, la chambre d'inhalation ainsi que les différents étages du montage sont rincés avec le solvant approprié. Le dosage du principe actif est réalisé par CLHP. La méthode analytique de dosage de l'actif par CLHP utilisée au cours de cette étude est celle développée par le laboratoire IDD-Xpert. Pour initier l'étude seul le dosage 50 µg a été testé car au total trois dosages sont développés (50, 125 et 250 µg). Les conditions opératoires de libération des bouffées dans le montage à cascade sont fixées en interne afin de limiter la variabilité : température entre 17 et 23 °C et humidité relative entre 45 et 55%.

La veille des analyses les chambres d'inhalation sont nettoyées selon le protocole décrit en Annexe 3 inspiré de la notice d'utilisation (Annexe 1) et de la littérature [6, 2]. Quelle que soit la chambre d'inhalation, il faut attendre au moins 24 heures entre le nettoyage et la réalisation du test cascade et vérifier que la chambre d'inhalation est bien sèche avant utilisation.

Quatre tests différents permettant de mimer l'utilisation de la chambre d'inhalation sont réalisés avec le Volumatic™:

- Test « 0 seconde de délai » : il n'y a pas de délai entre la libération de la bouffée dans la chambre d'inhalation et le début de l'inspiration, l'inspiration s'arrête au bout de 2 secondes.
- Utilisation avec « 2 secondes de délai » : il y a 2 secondes de délai entre la libération de la bouffée dans la chambre d'inhalation et le début de l'inspiration, l'inspiration s'arrête au bout de 2 secondes.
- Utilisation avec « 10 secondes de délai » : il y a 10 secondes de délai entre la libération de la bouffée dans la chambre d'inhalation et le début de l'inspiration, l'inspiration s'arrête au bout de 2 secondes.
- Utilisation « respiration normale » (« Tidal breathing ») : il n'a pas de délai entre la libération de la bouffée dans la chambre d'inhalation et le début de l'inspiration, l'inspiration s'arrête au bout de 2 secondes, puis après 2 secondes une nouvelle inspiration de 2 secondes est réalisée. Au total 5 cycles sont effectués. Ceci correspond à l'utilisation préconisée dans la littérature [2].

Pour les trois premiers tests le mode opératoire est le même, seul le délai d'attente entre la libération de la bouffée dans la chambre d'inhalation et l'inspiration est différent. Ces trois tests nous permettent d'évaluer l'impact de laisser un délai entre la libération de la bouffée dans la chambre d'inhalation et l'inspiration. Les modes opératoires détaillés sont décrits en Annexe 3.

### **3.2.3. Résultats**

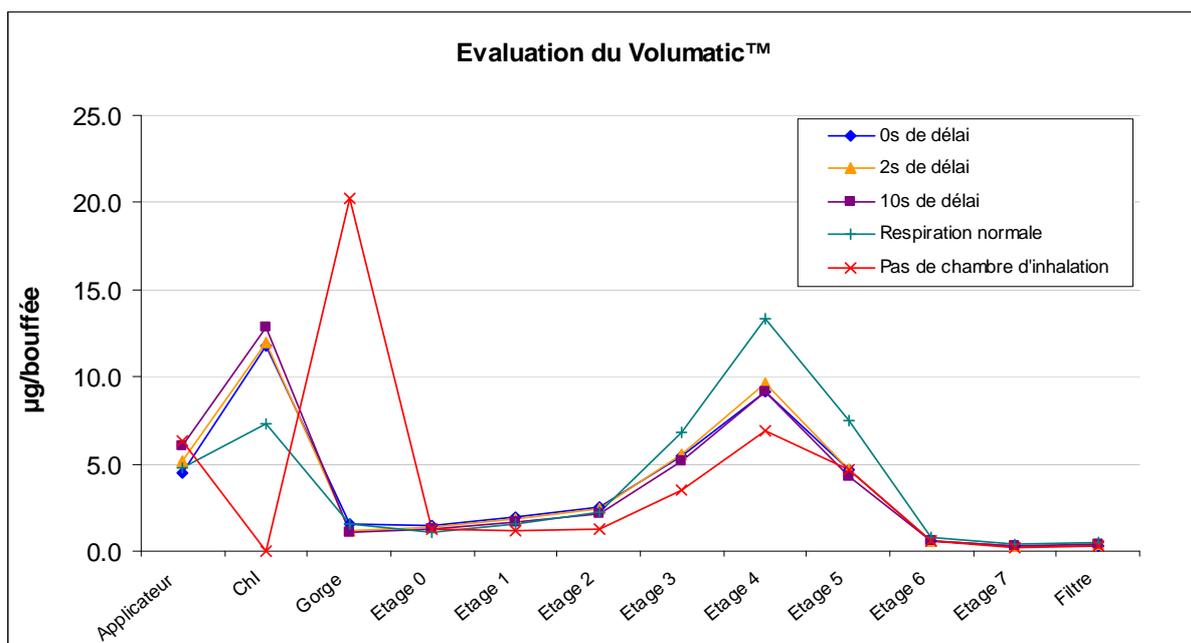
Les résultats individuels des tests sont présentés en Annexe 4. Chaque test est réalisé sur trois cartouches afin d'évaluer la répétabilité. Le Tableau VIII ainsi que la Figure 10 ci-dessous présente pour chaque test la moyenne des trois cartouches. Une colonne est ajoutée pour présenter les résultats obtenus sans chambre d'inhalation dans des conditions d'utilisation de l'impacteur à cascade normales c'est-à-dire sans TPK et sans délai entre la libération de la bouffée et l'inhalation.

Pour chaque étage du montage est indiquée la quantité d'actif qui se dépose en µg par bouffée. Les résultats finaux sont exprimés en :

- Quantité de principe actif émise qui est la quantité de principe actif (p.a.) retrouvée sur l'applicateur, la chambre d'inhalation et l'ensemble du montage (la gorge, les étages 0 à 7 et filtre).
- Quantité de principe actif que le patient serait susceptible d'inhaler, elle correspond donc au principe actif retrouvé dans l'ensemble du montage (la gorge, les étages 0 à 7 et le filtre).
- Les FPM (*Fine Particle Mass*) correspondent à la somme des quantités de principe actif retrouvées sur les étages 3 à 5 donc entre 1,10  $\mu\text{m}$  et 4,70  $\mu\text{m}$ .
- Les FPM sont également exprimées en pourcentage par rapport à la dose émise. Il est recommandé d'avoir un pourcentage égal ou supérieur à 30 % de la dose émise.
- Les FPD (*Fine Particle Dose*) correspondent à la dose des particules fines de granulométrie inférieure à 5  $\mu\text{m}$ .
- Les FPD sont également exprimées en pourcentage par rapport à la dose émise.
- Le DAMM (voir définition en section 1.3).

**Tableau VIII : Résultats moyens de répartition granulométrique**

		Moyenne (n=3)				
		Pas de chambre d'inhalation	0s de délai	2s de délai	10s de délai	Respiration normale
Etage		Quantité par étage ( $\mu\text{g}/\text{bouffée}$ )				
Applicateur	Applicateur	6.3	4.5	5.2	6.1	4.8
Chl	Chl	0.0	11.8	11.9	12.9	7.3
Gorge	Gorge	20.3	1.6	1.2	1.1	1.5
Etage 0	9.00	1.3	1.5	1.4	1.3	1.0
Etage 1	5.80	1.2	2.0	1.8	1.6	1.5
Etage 2	4.70	1.3	2.5	2.4	2.2	2.3
Etage 3	3.30	3.5	5.4	5.6	5.1	6.8
Etage 4	2.10	6.9	9.2	9.6	9.1	13.3
Etage 5	1.10	4.7	4.7	4.7	4.3	7.5
Etage 6	0.65	0.6	0.6	0.6	0.6	0.8
Etage 7	0.43	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3
Filtre	Filtre	0.3	0.3	0.4	0.4	0.5
Quantité p.a. émise		46.5	44.3	45.0	44.9	47.6
Quantité p.a. inhalée		40.2	28.0	27.8	26.0	35.5
FPM (Étages 3 à 5)		15.1	19.3	19.9	18.6	27.6
FPM (%/quantité de p.a. émise)		32.5	43.5	44.2	41.2	58.0
FPD (< 5 $\mu\text{m}$ )		16.6	21.3	22.0	20.5	30.0
FPD (%/quantité de p.a. émise)		35.7	48.1	48.9	45.6	63.1
MMAD ( $\mu\text{m}$ )		2.8	3.0	3.0	3.0	2.8



**Figure 10 : Représentation graphique des résultats de répartition granulométrique**

Dans un premier temps, on constate que le lot est légèrement en dessous de la cible de 50 µg. Le DAMM est situé entre 2,8 et 3,0 µm ce qui est optimal pour la déposition pulmonaire. La répartition aérodynamique des particules de l'aérosol est quasiment identique pour les trois premiers tests (0s, 2s et 10s de délai). On observe tout de même que plus la durée entre la libération de la bouffée et l'inhalation est importante plus la quantité d'actif retrouvée sur l'applicateur et dans la chambre d'inhalation augmente. Concernant la gorge, les étages 0, 1 et 2 le phénomène inverse est observé, la quantité d'actif diminue lorsque le délai augmente. Pour les étages 3, 4 et 5 qui correspondent à la masse de particules fines, entre le 0s et le 2s on observe une augmentation de cette fraction puis pour le 10s la fraction diminue. Pour les derniers étages et le filtre, les valeurs sont identiques pour les trois tests. Le test de respiration normale présente quant à lui un profil différent des trois autres. Les quantités de principe actif collectées au niveau de l'applicateur, de la gorge, des étages 0, 1, 2, 6, 7 et du filtre sont proches de celles collectées pour les trois autres tests. Les différences du profil concernent essentiellement la quantité de principe actif collectée dans la chambre d'inhalation qui est plus faible et la quantité de principe actif collectée dans les étages 3, 4 et 5 (FPM) qui est plus élevée. On observe une différence entre la répartition aérodynamique de l'aérosol utilisé seul ou avec une chambre d'inhalation. Sans chambre d'inhalation une grande quantité d'actif se dépose dans la gorge alors qu'il y en a très peu avec chambre d'inhalation. En effet les grosses particules s'impactent contre les parois du Volumatic™ et n'atteignent donc pas les

poumons. Les FPM sont plus élevées, ce qui est en accord avec la littérature (voir section 3.1.1.) [31]. Avec la respiration normale on augmente la FPM de 25,5 % pour une dose émise similaire. Les résultats individuels présentés en Annexe 4 permettent d'observer la répétabilité des différents tests. En effet, aucune conclusion générale ne peut être tirée si on observe une forte variabilité entre les trois cartouches d'un même lot.

### **3.2.4. Discussion**

La similarité observée entre les profils de répartition granulométrique des essais 0s, 2s et 10s de délai pourrait s'expliquer par le fait que lors de la libération de la bouffée d'aérosol dans le Volumatic™ un nuage d'aérosol se forme. Celui-ci reste homogène et stable de la libération de la bouffée jusqu'à au moins 10 secondes. La respiration normale qui correspond à une succession de cinq respirations du nuage d'aérosol homogène permet d'optimiser la prise du médicament.

### **3.2.5. Conclusion**

L'utilisation de la chambre d'inhalation Volumatic™ impacte les caractéristiques aérodynamiques de l'aérosol. On observe une diminution importante de la quantité de principe actif au niveau de la gorge qui est retrouvé dans la chambre d'inhalation et une augmentation des FPM qui peut aller jusqu'à 25,5 % dans le test de « respiration normale ». La présence d'un délai entre la libération de la bouffée dans la chambre d'inhalation et l'inspiration n'influence pas significativement le profil de répartition. La chambre d'inhalation Babyhaler™ sera également étudiée par la suite mais uniquement avec le dosage 50 µg.

**QUATRIÈME PARTIE**  
**ÉVALUATION DE L'AMORÇAGE**

## 4.1. PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE

Il est généralement nécessaire pour le patient de libérer un nombre de bouffées dans l'air avant la première utilisation d'un aérosol pressurisé muni d'une valve doseuse ou après une période de non-utilisation afin de s'assurer que chaque bouffée libère la bonne dose de principe actif. Ces bouffées sont respectivement nommées bouffées d'amorçage ou de ré-amorçage. En effet, il est couramment observé que les premières bouffées d'un aérosol présentent un dosage plus faible que la cible puis celui-ci augmente au cours de la vie de la cartouche. Leur nombre est propre à chaque spécialité car il dépend du principe actif, de la formulation et du conditionnement (cartouche, valve et applicateur). Il est donc indiqué dans la notice de l'aérosol et dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Par exemple pour le Seretide®, suspension pour inhalation, la notice française de la spécialité préconise de libérer une bouffée avant la première utilisation et deux bouffées après une semaine ou plus de non-utilisation (Figure 11).



**Figure 11 : Extrait de la notice de Seretide®, suspension pour inhalation [30]**

L'objectif de cette étude est donc de déterminer ce nombre de bouffées d'amorçage pour l'aérosol en phase de développement. Les paramètres qui seront caractérisés sont la masse des bouffées et les valeurs des doses délivrées. Quelques informations sont importantes à rappeler:

- Toutes les cartouches ont subi un test de pesée (dit *test firing*) après leur fabrication. Ce test réalisé sur 100% des cartouches consiste à libérer deux bouffées et à calculer la masse moyenne de la bouffée. On pèse la cartouche avant et après activation de la valve puis on divise la masse obtenue par deux pour connaître la masse moyenne. Ce test permet de détecter des valves défectueuses (ex : valves à jet continu).
- Pour la spécialité développée, une dose thérapeutique correspond à deux bouffées.

## 4.2. MATÉRIEL ET MÉTHODES

Au cours de cette étude les trois dosages de l'aérosol 50, 125 et 250 µg seront évalués. Les cartouches ont déjà subi le test de pesée, les valves sont donc toutes fonctionnelles. Les cartouches sont disposées dans trois orientations différentes (horizontale, valve vers le haut et valve vers le bas) à température ambiante pendant une durée minimum de quatorze jours avant d'être analysées. Les six premières bouffées de chaque cartouche sont collectées individuellement et analysées par CLHP. Les bouffées sont libérées manuellement, chaque cartouche est agitée pendant 5s avant une libération. Le protocole d'étude est détaillé en Annexe 5 et la méthode analytique utilisée pour le dosage du principe actif est celle développée par IDD-Xpert. Trois cartouches sont testées par orientation et par dosage.

Les deux paramètres évalués au cours de cette étude sont :

- La masse d'une bouffée

Pour le faible dosage (50 µg) la masse cible d'une bouffée est de 60,0 mg ± 5%<sup>(1)</sup> (57,0 – 63,0 mg). Pour les forts dosages (125 et 250 µg) la masse cible d'une bouffée est de 73,2 mg ± 5%<sup>(1)</sup> (69,5 – 76,9 mg). Cette masse est calculée en prenant compte du volume de la chambre de la valve et de la masse volumique du gaz. Les calculs sont détaillés ci-dessous.

Masse d'une bouffée = Volume de la chambre de la valve x Masse volumique HFA 134a<sup>(2)</sup>

$$\text{(Faible dosage)} = 50 \mu\text{L} \times 1,2 \text{ g/cm}^3 = 60,0 \text{ mg}$$

$$\text{(Forts dosages)} = 61 \mu\text{L} \times 1,2 \text{ g/cm}^3 = 73,2 \text{ mg}$$

- La dose délivrée par une bouffée

Pour les spécifications de la dose délivrée lors du test d'amorçage nous nous sommes basés sur les spécifications définies par les textes réglementaires pour l'uniformité des doses délivrées. La dose délivrée théorique est de 44 µg pour le dosage 50 µg, 110 µg pour le dosage 125 µg et 220 µg pour le dosage 250 µg. En Europe, la dose moyenne délivrée doit se situer dans l'intervalle ± 15% de la dose cible théorique, les valeurs individuelles doivent se situer dans l'intervalle ± 25% de la dose moyenne (avec au maximum 1/10 valeurs en dehors de l'intervalle ± 25% et 0/10 valeurs en dehors de l'intervalle ± 35%) [18, 22]. Aux USA, la dose moyenne délivrée doit se situer dans l'intervalle ± 15% de la dose cible théorique, les valeurs individuelles doivent se situer dans l'intervalle ± 20% de la dose cible théorique (avec

---

<sup>(1)</sup> ± 5% a été défini en interne, en Europe il n'y a pas de spécifications pour les masses de bouffée.

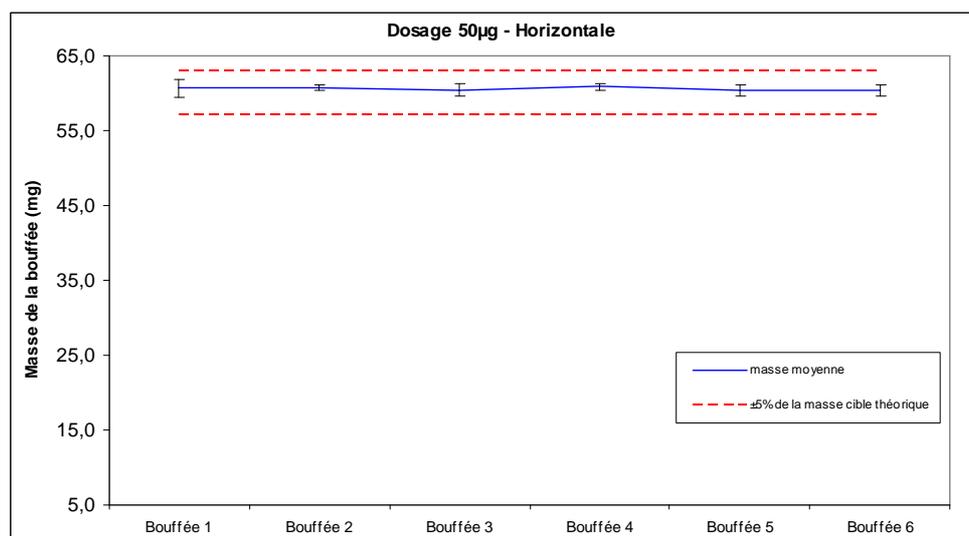
<sup>(2)</sup> Masse volumique de la phase liquide du gaz HFA 134a = 1,2 g/cm<sup>3</sup> à 25 °C et 640 kPa.

au maximum 1/10 valeurs en dehors de l'intervalle  $\pm 20\%$  et 0/10 valeurs en dehors de l'intervalle  $\pm 25\%$ ). Pour notre étude, nous avons décidé de suivre les exigences réglementaires des USA qui sont plus restrictives. Une fois le nombre de bouffées d'amorçage déterminé, on vérifiera que les valeurs individuelles des doses émises suivantes sont bien situées dans l'intervalle  $\pm 25\%$  de la dose moyenne [19, 34]. Si c'est conforme notre produit répondra donc aux normes des USA et de l'Europe.

## 4.3. RÉSULTATS

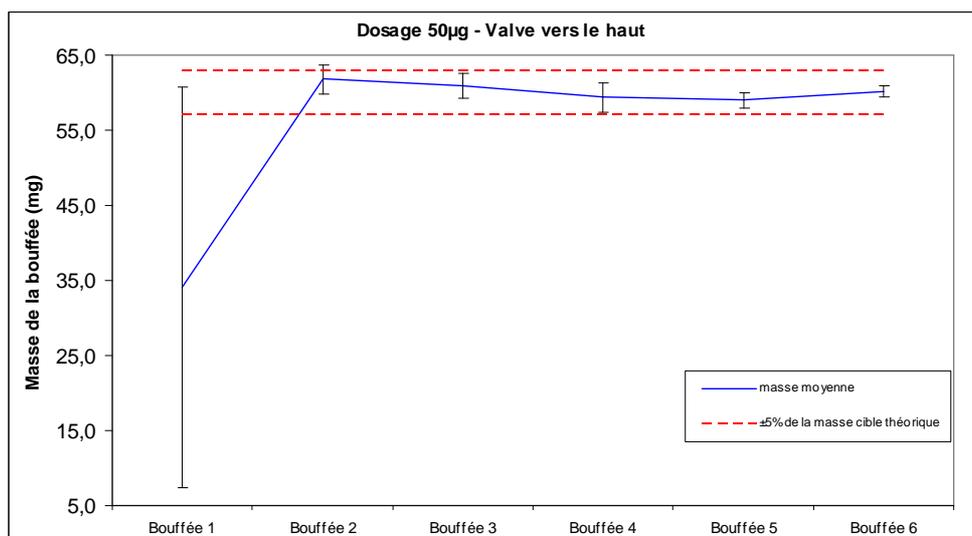
### 4.3.1. Dosage 50 $\mu\text{g}$

Les masses des six premières bouffées libérées pour les trois orientations de la cartouche (horizontale, valve vers le haut et valve vers le bas) sont détaillées dans les Tableaux en Annexe 6 ainsi que dans les Figures 12 à 14 ci-dessous. Lorsque les cartouches sont stockées en position « horizontale » ou « valve vers le bas », les masses des bouffées sont dans les limites définies et la variabilité inter-cartouches est faible de la bouffée 1 à la bouffée 6. En revanche, lorsque les cartouches sont stockées en position « valve vers le haut » on observe une masse moyenne faible pour la première bouffée avec une grande variabilité inter-cartouches et une valeur légèrement au dessus de la limite supérieure pour la bouffée 2.



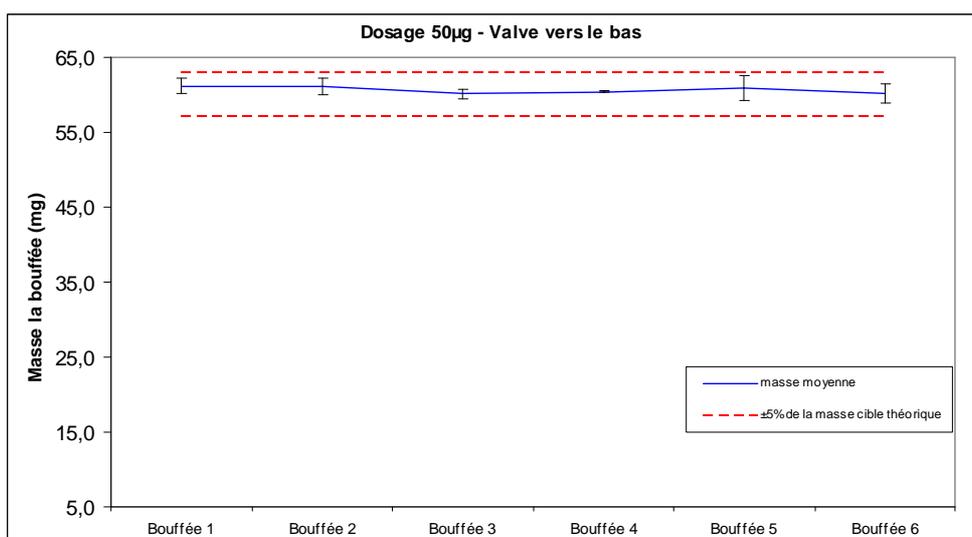
**Figure 12 : Dosage 50 $\mu\text{g}$  - Masse des bouffées – Orientation « horizontale »**

(Masses des bouffées obtenues après 6 activations consécutives effectuées à intervalle de temps de 30s de l'aérosol doseur pressurisé. Dosage: 50  $\mu\text{g}$  de principe actif / bouffée, stockage en position horizontale. Conditions expérimentales : voir Annexe 5)



**Figure 13 : Dosage 50µg - Masse des bouffées – Orientation « valve vers le haut »**

(Masses des bouffées obtenues après 6 activations consécutives effectuées à intervalle de temps de 30s de l'aérosol doseur pressurisé. Dosage: 50 µg de principe actif / bouffée, stockage en position valve vers le haut. Conditions expérimentales : voir Annexe 5)

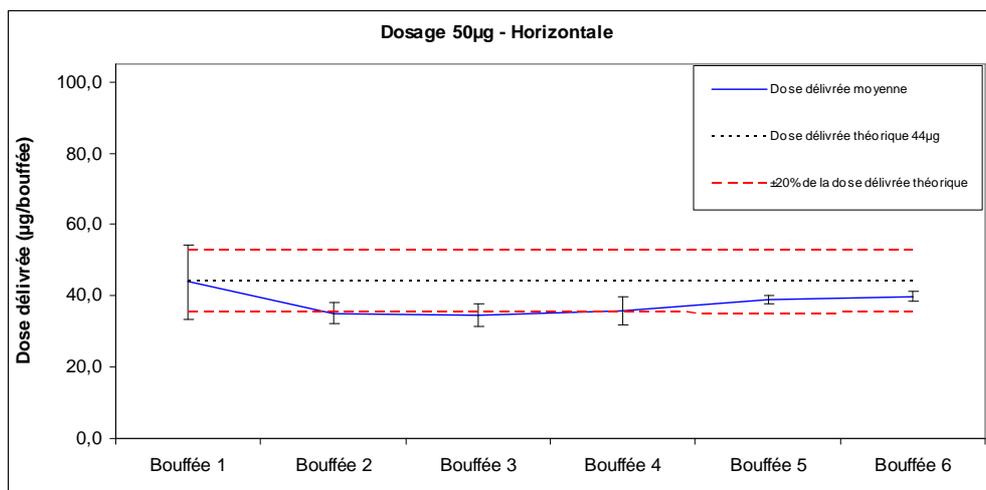


**Figure 14 : Dosage 50µg - Masse des bouffées – Orientation « valve vers le bas »**

(Masses des bouffées obtenues après 6 activations consécutives effectuées à intervalle de temps de 30s de l'aérosol doseur pressurisé. Dosage: 50 µg de principe actif / bouffée, stockage en position valve vers le bas. Conditions expérimentales : voir Annexe 5)

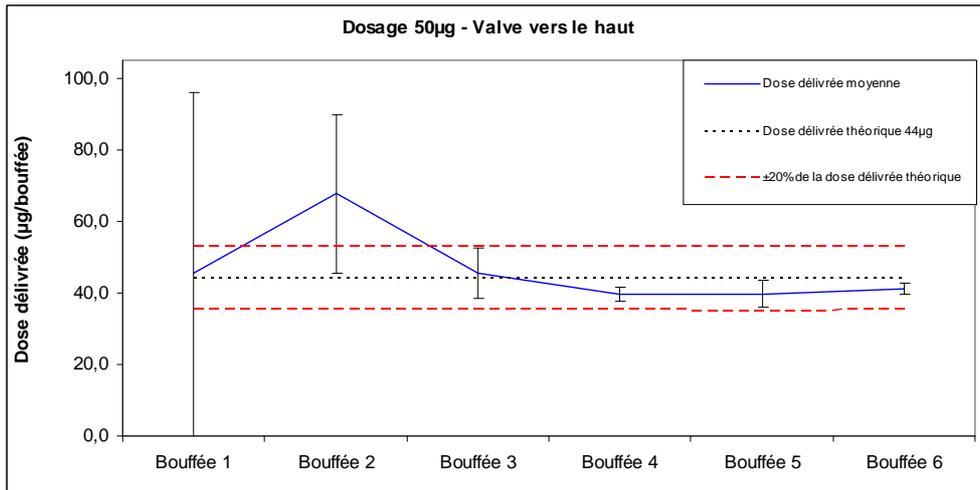
Les doses délivrées des six premières bouffées libérées pour les trois orientations de la cartouche (horizontale, valve vers le haut et valve vers le bas) sont détaillées dans les Tableaux en Annexe 6 ainsi que dans les Figures 15 à 17 ci-dessous. Les spécifications pour la dose délivrée du dosage 50 µg sont 44 µg ± 20% (35,2 – 52,8 µg) (Normes FDA). Lorsque

les cartouches sont stockées en position « valve horizontale », on observe une valeur au dessus de la limite haute pour la bouffée 1 de la cartouche 1, plusieurs valeurs réparties sur les trois cartouches sont en dessous des limites. La variabilité inter-cartouches est importante pour la première bouffée puis on observe un plateau des doses délivrées à partir de la bouffée 2 mais celles-ci sont proches de la limite basse. Lorsque les cartouches sont stockées en position « valve vers le haut » on observe une dose très élevée pour la bouffée 1 de la cartouche 1 alors que pour la cartouche 3 aucune dose n'est détectée pour la bouffée 1 et les bouffées 2 et 3 sont ensuite élevées d'où une variabilité importante inter-cartouches sur les trois premières bouffées. Les autres valeurs sont conformes. Lorsque les cartouches sont stockées en position « valve vers le bas » on observe des doses faibles pour les bouffées 1 et 2 de la cartouche 1 et la bouffée 1 de la cartouche 3 d'où une variabilité inter-cartouches élevée pour les deux premières bouffées. Un plateau est observé à partir de la bouffée 3. La majorité des valeurs est inférieure à 44 µg, ce qui est sûrement dû au lot lui-même qui légèrement sous dosé.



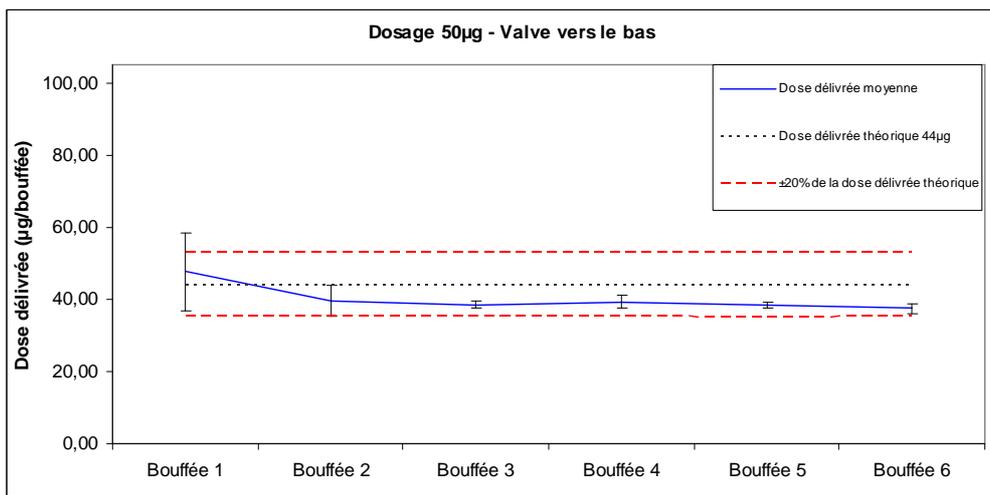
**Figure 15 : Dosage 50µg - Doses délivrées - Orientation « horizontale »**

(Doses délivrées obtenues après 6 activations consécutives effectuées à intervalle de temps de 30s de l'aérosol doseur pressurisé. Dosage: 50 µg de principe actif / bouffée, stockage en position horizontale. Conditions expérimentales : voir Annexe 5).



**Figure 16 : Dosage 50µg - Doses délivrées - Orientation « valve vers le haut »**

(Doses délivrées obtenues après 6 activations consécutives effectuées à intervalle de temps de 30s de l'aérosol doseur pressurisé. Dosage: 50 µg de principe actif / bouffée, stockage en position valve vers le haut. Conditions expérimentales : voir Annexe 5)



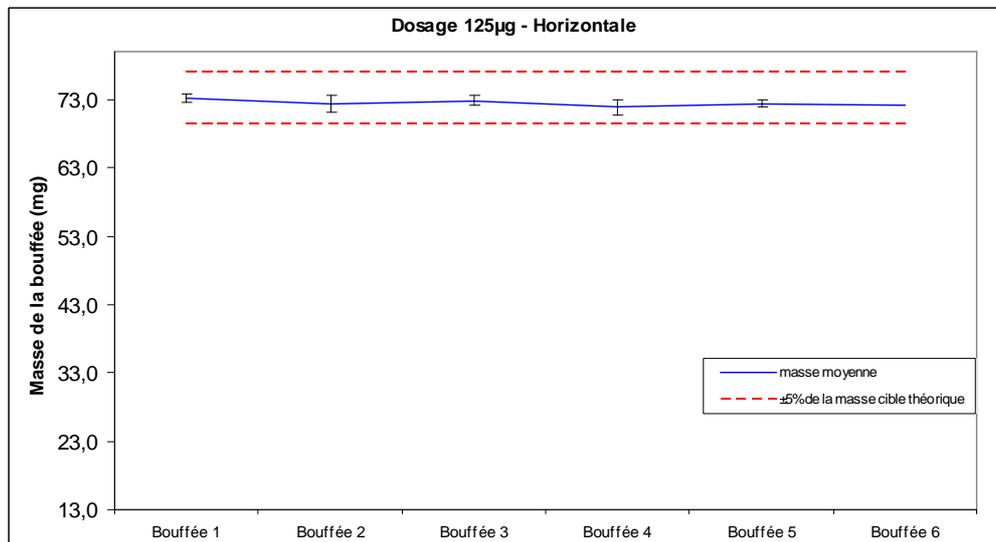
**Figure 17 : Dosage 50µg - Doses délivrées - Orientation « valve vers le bas »**

(Doses délivrées obtenues après 6 activations consécutives effectuées à intervalle de temps de 30s de l'aérosol doseur pressurisé. Dosage: 50 µg de principe actif / bouffée, stockage en position valve vers le bas. Conditions expérimentales : voir Annexe 5)

#### 4.3.2. Dosage 125µg

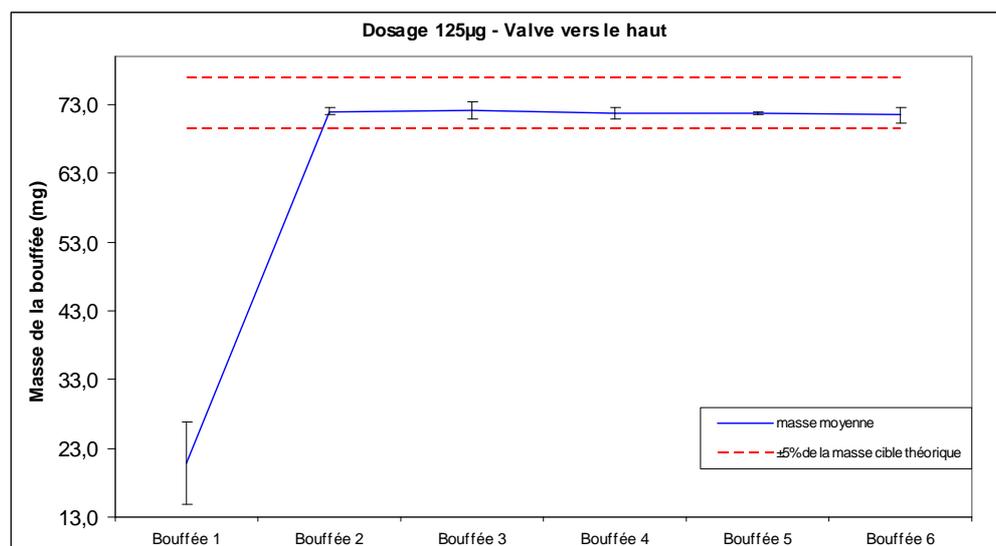
Les masses des six premières bouffées libérées pour les trois orientations de la cartouche (horizontale, valve vers le haut et valve vers le bas) sont détaillées dans les Tableaux en Annexe 6 ainsi que dans les Figures 18 à 20 ci-dessous. Lorsque les cartouches sont stockées en position « horizontale » ou « valve vers le bas », on observe que les masses des bouffées

sont dans les limites définies et constantes de la bouffée 1 à la bouffée 6. En revanche, lorsque les cartouches sont stockées en position « valve vers le haut » on observe des masses faibles pour la première bouffée de toutes les cartouches mais dès la deuxième bouffée un plateau est atteint avec une très faible variabilité inter-cartouches.



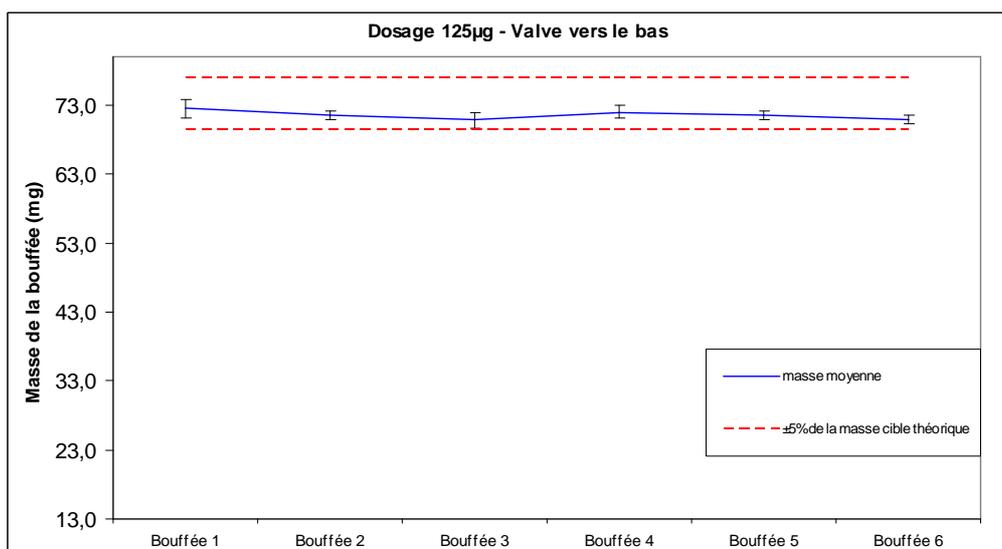
**Figure 18 : Dosage 125µg - Masse des bouffées – Orientation « horizontale »**

(Masses des bouffées obtenues après 6 activations consécutives effectuées à intervalle de temps de 30s de l'aérosol doseur pressurisé. Dosage: 125 µg de principe actif / bouffée, stockage en position horizontale. Conditions expérimentales : voir Annexe 5)



**Figure 19 : Dosage 125µg - Masse des bouffées – Orientation « valve vers le haut »**

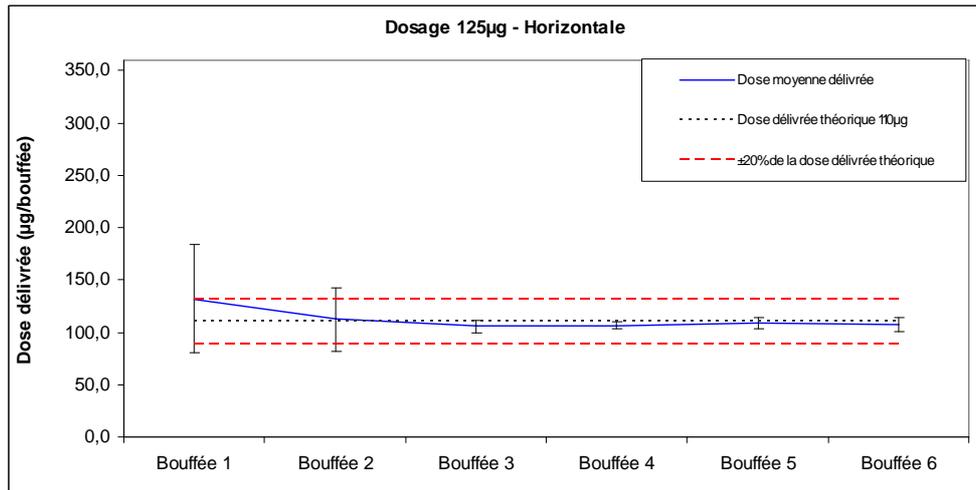
(Masses des bouffées obtenues après 6 activations consécutives effectuées à intervalle de temps de 30s de l'aérosol doseur pressurisé. Dosage: 125 µg de principe actif / bouffée, stockage en position valve vers le haut. Conditions expérimentales : voir Annexe 5)



**Figure 20 : Dosage 125µg - Masse des bouffées – Orientation « valve vers le bas »**

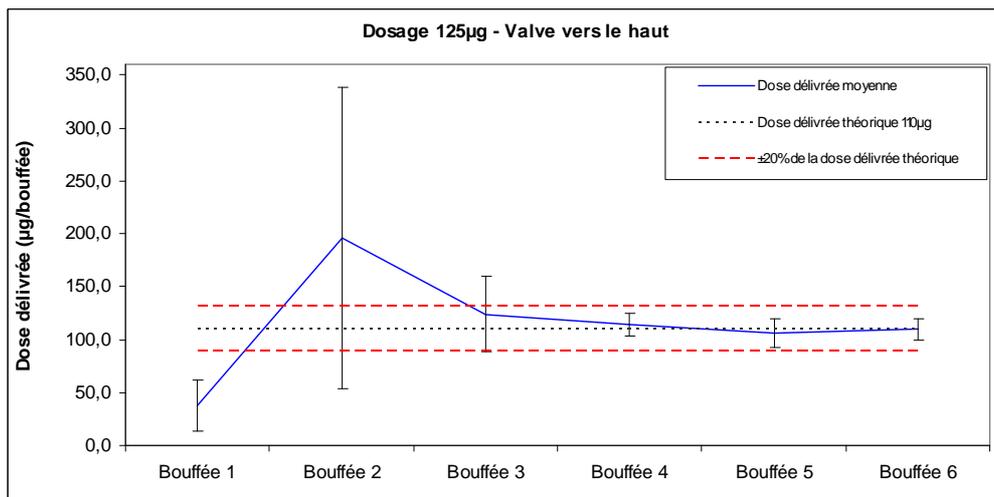
(Masses des bouffées obtenues après 6 activations consécutives effectuées à intervalle de temps de 30s de l'aérosol doseur pressurisé. Dosage: 125 µg de principe actif / bouffée, stockage en position valve vers le bas. Conditions expérimentales : voir Annexe 5)

Les doses délivrées des six premières bouffées libérées pour les trois orientations de la cartouche (horizontale, valve vers le haut et valve vers le bas) sont détaillées dans les Tableaux en Annexe 6 ainsi que dans les Figures 21 à 23 ci-dessous. Les spécifications pour la dose délivrée du dosage 125 µg sont  $110 \mu\text{g} \pm 20\%$  (88 – 132 µg). Lorsque les cartouches sont stockées en position « horizontale » on observe une valeur au dessus de la limite haute pour la bouffée 1 de la cartouche 1 et une valeur au dessous des spécifications pour la bouffée 2 de la cartouche 2 d'où une variabilité inter-cartouches importante pour les deux premières bouffées. Un plateau est atteint à partir de la bouffée 3. Lorsque les cartouches sont stockées en position « valve vers le haut » on observe de nombreuses valeurs hors spécifications pour les trois premières bouffées. La première bouffée est très faible ou non détectée alors que les deux suivantes sont très élevées. Une forte variabilité inter-cartouches est donc observée pour les trois premières bouffées puis un plateau est atteint. Lorsque les cartouches sont stockées en position « valve vers le bas » on observe des valeurs au dessous de la limite basse pour les bouffées 1 des cartouches 1 et 2 alors que la bouffée 1 de la cartouche 3 est juste au dessus de la limite haute d'où une variabilité inter-cartouches importante pour la première bouffée. Un plateau est atteint à partir de la bouffée 2 avec une valeur basse pour la bouffée 4 de la cartouche 1.



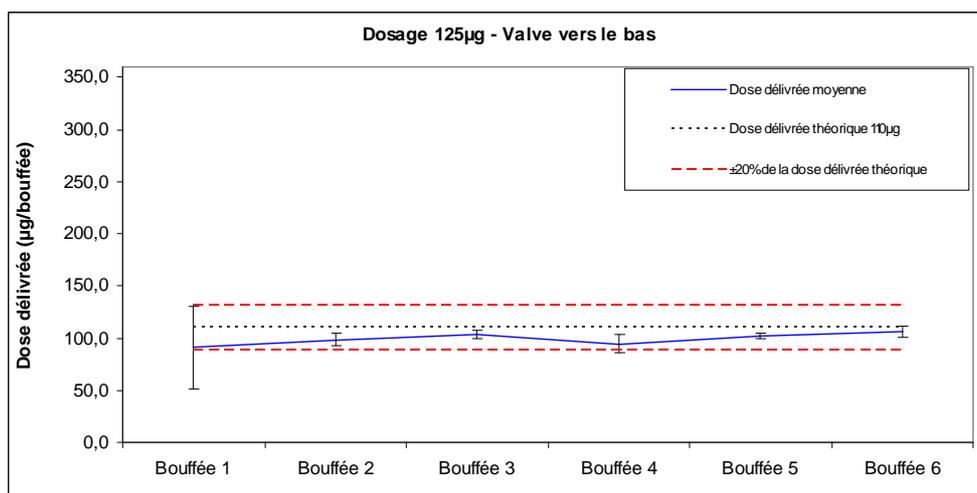
**Figure 21 : Dosage 125µg - Doses délivrées – Orientation « horizontale »**

(Doses délivrées obtenues après 6 activations consécutives effectuées à intervalle de temps de 30s de l'aérosol doseur pressurisé. Dosage: 125 µg de principe actif / bouffée, stockage en position valve horizontale. Conditions expérimentales : voir Annexe 5)



**Figure 22 : Dosage 125µg - Doses délivrées – Orientation « valve vers le haut »**

(Doses délivrées obtenues après 6 activations consécutives effectuées à intervalle de temps de 30s de l'aérosol doseur pressurisé. Dosage: 125 µg de principe actif / bouffée, stockage en position valve vers le haut. Conditions expérimentales : voir Annexe 5)

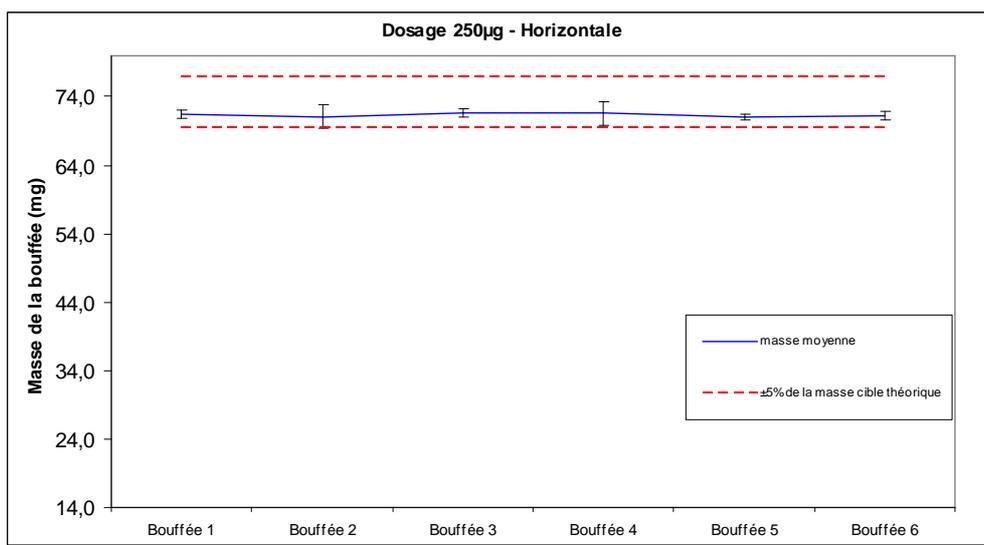


**Figure 23 : Dosage 125µg - Doses délivrées – Orientation « valve vers le bas »**

(Doses délivrées obtenues après 6 activations consécutives effectuées à intervalle de temps de 30s de l'aérosol doseur pressurisé. Dosage: 125 µg de principe actif / bouffée, stockage en position valve vers le bas. Conditions expérimentales : voir Annexe 5)

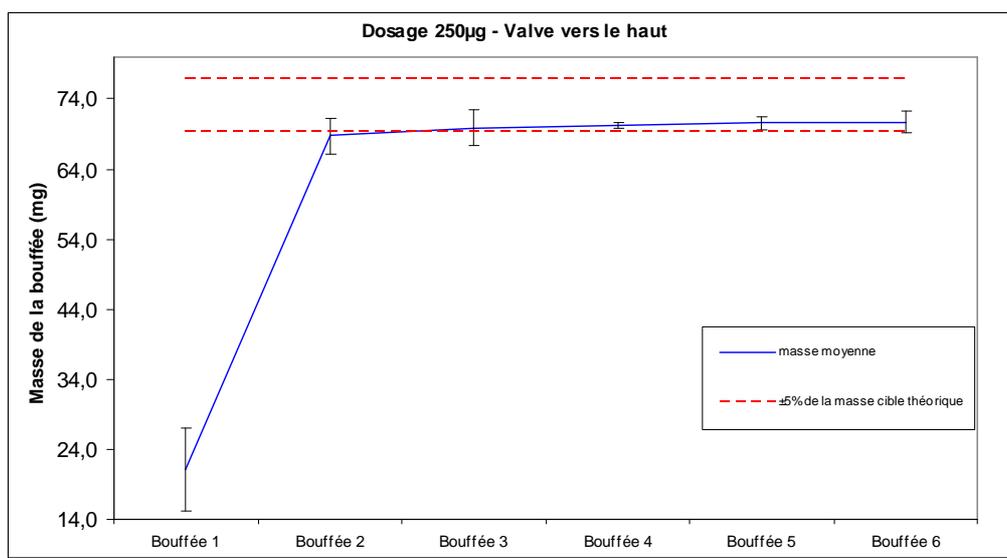
### 4.3.3. Dosage 250µg

Les masses des six premières bouffées libérées pour les trois orientations de la cartouche (horizontale, valve vers le haut et valve vers le bas) sont détaillées dans les Tableaux en Annexe 6 ainsi que dans les Figures 24 à 26 ci-dessous. Comme pour les précédents dosages, lorsque les cartouches sont stockées en position « horizontale », les masses des bouffées sont constantes de la bouffée 1 à la bouffée 6 pour les trois cartouches. Lorsque les cartouches sont stockées en position « valve vers le haut », les masses des bouffées 1 des trois cartouches sont au dessous de la limite. Pour la cartouche 1, les masses des bouffées 2 et 3 restent légèrement faibles. Pour la cartouche 2, la masse de la bouffée 2 est également faible. A partir de la bouffée 4 toutes les masses sont conformes, un plateau est atteint. Lorsque les cartouches sont stockées en position « valve vers le bas », les masses des bouffées sont constantes de la bouffée 1 à la bouffée 6 pour les trois cartouches. Une valeur légèrement en dessous de la limite basse est observée pour la bouffée 5 de la cartouche 2.



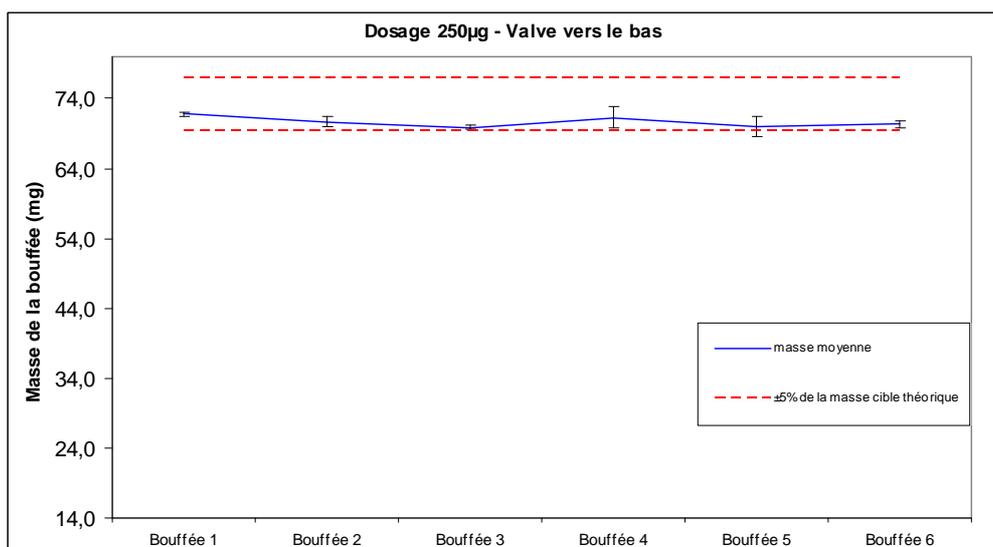
**Figure 24 : Dosage 250µg - Masse des bouffées – Orientation « horizontale »**

(Masses des bouffées obtenues après 6 activations consécutives effectuées à intervalle de temps de 30s de l'aérosol doseur pressurisé. Dosage: 250 µg de principe actif / bouffée, stockage en position horizontale. Conditions expérimentales : voir Annexe 5)



**Figure 25 : Dosage 250µg - Masse des bouffées – Orientation « valve vers le haut »**

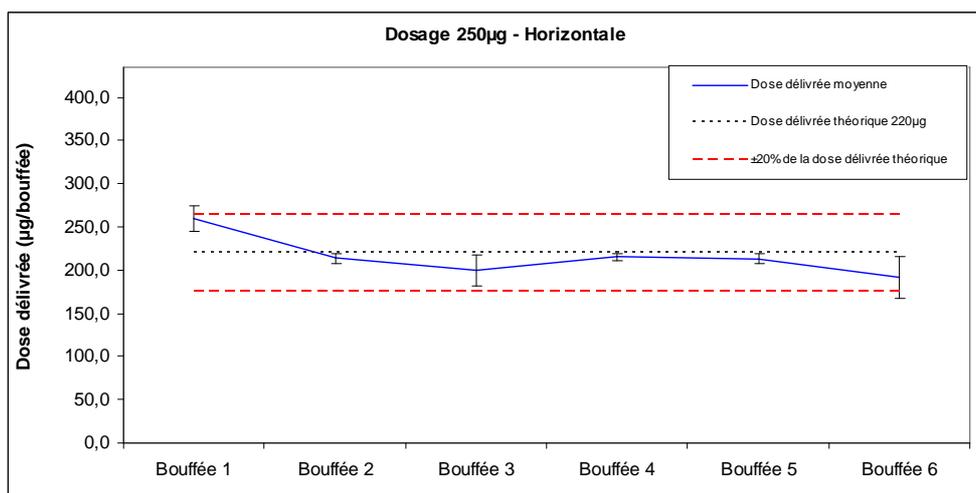
(Masses des bouffées obtenues après 6 activations consécutives effectuées à intervalle de temps de 30s de l'aérosol doseur pressurisé. Dosage: 250 µg de principe actif / bouffée, stockage en position valve vers le haut. Conditions expérimentales : voir Annexe 5)



**Figure 26 : Dosage 250µg - Masse des bouffées – Orientation « valve vers le bas »**

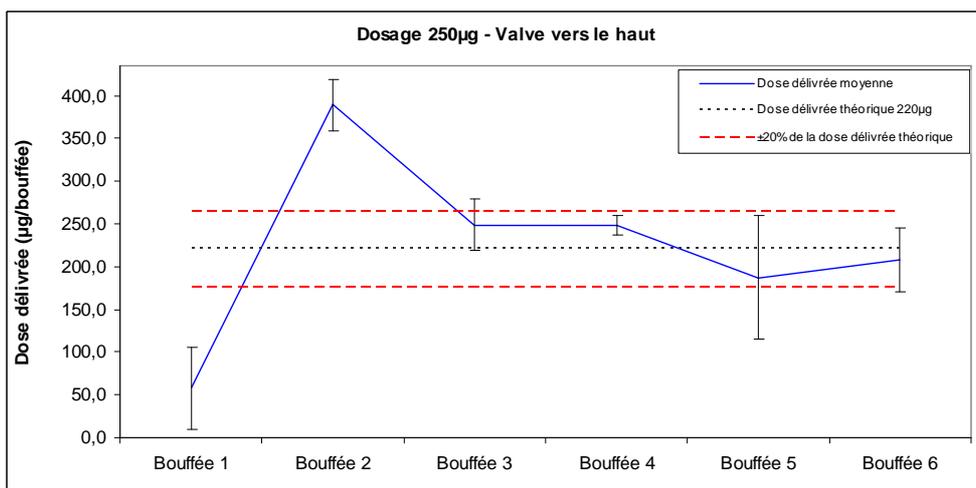
(Masses des bouffées obtenues après 6 activations consécutives effectuées à intervalle de temps de 30s de l'aérosol doseur pressurisé. Dosage: 250 µg de principe actif / bouffée, stockage en position valve vers le bas. Conditions expérimentales : voir Annexe 5)

Les doses délivrées des six premières bouffées libérées pour les trois orientations de la cartouche (horizontale, haut et bas) sont détaillées dans les Tableaux en Annexe 6 et dans les Figures 27 à 29 ci-dessous. Les spécifications pour la dose délivrée du dosage 250 µg sont  $220 \mu\text{g} \pm 20\%$  (176 – 264 µg). Lorsque les cartouches sont stockées en position « horizontale » on observe une valeur au dessus de la limite haute pour la bouffée 1 de la cartouche 3 et une valeur au dessous de la limite basse pour la bouffée 6 de la cartouche 1. Lorsque les cartouches sont stockées en position « valve vers le haut » on observe des valeurs très largement en dessous de la limite basse pour la première bouffée sur les trois cartouches puis à l'inverse la seconde bouffée émet une dose deux fois supérieure à la dose normale. Des valeurs atypiques persistent sur les bouffées suivantes. Une variabilité élevée est observée sur la cartouche 2. Lorsque les cartouches sont stockées en position « valve vers le bas » on observe des valeurs au dessus de limite haute pour les bouffées 1 des cartouches 1 et 3 et des valeurs au dessous de la limite basse pour la bouffée 3 de la cartouche 3 et la bouffée 5 de la cartouche 2.



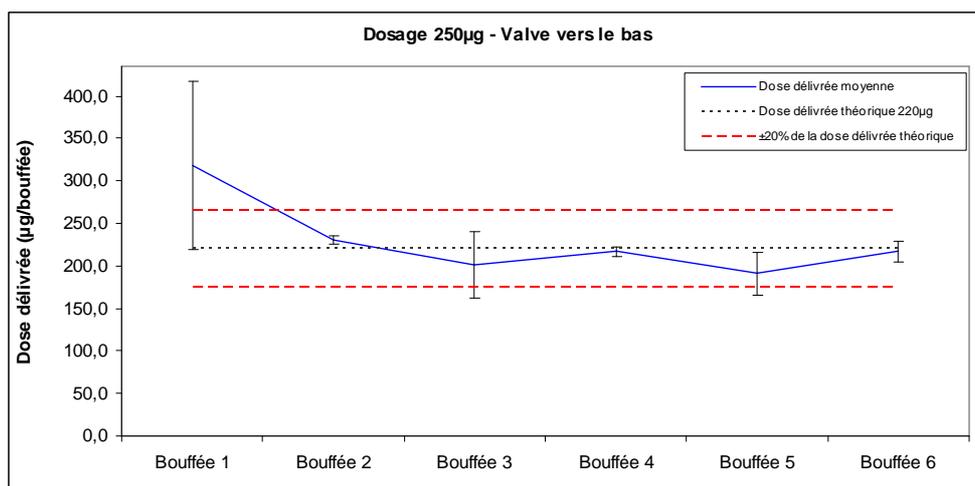
**Figure 27 : Dosage 250µg - Doses délivrées – Orientation « horizontale »**

(Doses délivrées obtenues après 6 activations consécutives effectuées à intervalle de temps de 30s de l'aérosol doseur pressurisé. Dosage: 250 µg de principe actif / bouffée, stockage en position horizontale. Conditions expérimentales : voir Annexe 5)



**Figure 28 : Dosage 250µg - Doses délivrées – Orientation « valve vers le haut »**

(Doses délivrées obtenues après 6 activations consécutives effectuées à intervalle de temps de 30s de l'aérosol doseur pressurisé. Dosage: 250 µg de principe actif / bouffée, stockage en position valve vers le haut. Conditions expérimentales : voir Annexe 5)



**Figure 29 : Dosage 250µg - Doses délivrées – Orientation « valve vers le bas »**

(Doses délivrées obtenues après 6 activations consécutives effectuées à intervalle de temps de 30s de l'aérosol doseur pressurisé. Dosage: 250 µg de principe actif / bouffée, stockage en position valve vers le bas. Conditions expérimentales : voir Annexe 5)

## 4.4. DISCUSSION

### 4.4.1. Dosage 50 µg

En se basant sur les résultats des masses des bouffées pour les orientations « horizontale » et « valve vers le bas » aucune bouffée d'amorçage ne serait nécessaire. Pour l'orientation « valve vers le haut » une seule bouffée d'amorçage serait nécessaire.

Si on regarde les doses délivrées, pour l'orientation « horizontale » une bouffée d'amorçage serait nécessaire pour obtenir un plateau. Pour l'orientation « valve vers le haut » trois bouffées d'amorçage seraient nécessaires et pour l'orientation « valve vers le bas » deux bouffées d'amorçage seraient nécessaires.

### 4.4.2. Dosage 125 µg

En se basant sur les résultats des masses des bouffées pour les orientations « horizontale » et « valve vers le bas » aucune bouffée d'amorçage ne serait nécessaire. Pour l'orientation « valve vers le haut » une bouffée d'amorçage serait nécessaire.

Si on regarde les doses délivrées, pour l'orientation « horizontale » deux bouffées d'amorçage seraient nécessaires, pour l'orientation « valve vers le haut » trois bouffées d'amorçage

seraient nécessaires et pour l'orientation « valve vers le bas » une seule bouffée d'amorçage serait nécessaire.

#### 4.4.3. Dosage 250 µg

En se basant sur les résultats des masses des bouffées pour les orientations « horizontale » et « valve vers le bas » aucune bouffée d'amorçage ne serait nécessaire. Pour l'orientation « valve vers le haut » une bouffée d'amorçage serait nécessaire pour obtenir un plateau.

Si on regarde les doses délivrées, pour l'orientation « horizontale » une bouffée d'amorçage serait nécessaire, pour l'orientation « valve vers le haut » trois bouffées d'amorçage (en écartant la cartouche 2 atypique) seraient nécessaires et pour l'orientation « valve vers le bas » trois bouffées d'amorçage seraient nécessaires.

Basé sur les résultats de masses des bouffées et de doses délivrées le Tableau IX ci-dessous résume le nombre de bouffée d'amorçage nécessaire pour chaque dosage et chaque orientation.

**Tableau IX : Nombre de bouffées d'amorçage après un stockage**

Dosage	Nombre de bouffées d'amorçage après un stockage		
	Horizontal	Valve vers le haut	Valve vers le bas
50 µg	1	3	2
125 µg	2	3	1
250 µg	1	3	3

On préconise trois bouffées d'amorçage. Afin de s'assurer que les données obtenues peuvent être présentées en Europe, la moyenne des bouffées 4, 5 et 6 est calculée pour chaque test et on vérifie que celle-ci est comprise entre  $\pm 15\%$  de la dose délivrée théorique. Les résultats obtenus sont conformes et présentés dans le tableau X ci-dessous.

**Tableau X : Dose délivrée moyenne des bouffées 4-5-6**

Dosage	Dose délivrée moyenne bouffées 4-5-6		
	Horizontal	Valve vers le haut	Valve vers le bas
50 µg <sup>(1)</sup>	38.2	40.2	39.0
125 µg <sup>(2)</sup>	107.5	109.9	101.2
250 µg <sup>(3)</sup>	206.7	214.4	208.2

<sup>(1)</sup> Dose délivrée théorique (50 µg) = 44 µg ± 15% (37.4 – 50.6 µg)

<sup>(2)</sup> Dose délivrée théorique (125 µg) = 110 µg ± 15% (93.5 - 126.5 µg)

<sup>(3)</sup> Dose délivrée théorique (250µg) = 220 µg ± 15% (187 - 253 µg)

On vérifie également que les valeurs individuelles soient comprises entre ± 25% de la dose moyenne calculée sur les bouffées 4, 5 et 6. Les résultats obtenus sont présentés dans des graphiques en Annexe 7. Aucune valeur individuelle des bouffées 4 à 6 ne sort des limites ± 25%.

## 4.5. CONCLUSION

La position de stockage influence le nombre de bouffées d'amorçage. En effet, pour la position « valve vers le haut », on observe souvent une première dose délivrée très faible voire absente. Ce phénomène peut s'expliquer par le fait que les joints de la valve ne sont pas en contact avec la suspension pendant la période de stockage, ils sèchent, la valve n'est donc pas dans une configuration optimale et par conséquent la libération de la bouffée se fait difficilement. Une autre explication possible est que la chambre de la valve qui a préalablement subi le test de pesée est vidée. Lorsqu'on libère une bouffée on remplit la chambre de la valve pour la bouffée suivante. En position verticale, la chambre se vide et lors de la première bouffée d'amorçage il n'y a plus de suspension à libérer.

Même si les résultats diffèrent selon les dosages il est important d'harmoniser le nombre de bouffées d'amorçage préconisé, sur la base des résultats obtenus trois bouffées d'amorçage doivent être libérées dans l'air avant la première utilisation de la cartouche.

Une seconde étude va être menée, afin de déterminer le nombre de bouffées à libérer après une période de non-utilisation de l'aérosol. On parle alors de bouffées de ré-amorçage. Deux périodes seront étudiées : 24h et 7 jours. Pour la période de non-utilisation de 7 jours on testera le début de vie et la fin de vie de la cartouche. Le nombre de bouffées d'amorçage

déterminé précédemment sera libéré puis les cartouches seront de nouveau placées dans trois orientations différentes pendant 24h ou 7 jours, on appliquera ensuite le protocole décrit en Annexe 5.

## CONCLUSION

---

Le développement pharmaceutique d'un aérosol pressurisé se répartit entre deux domaines d'activité qui sont la galénique et l'analytique. Le développement galénique permet de sélectionner un contenant (valve, cartouche) et de déterminer un processus de fabrication robuste. En parallèle, le développement analytique et le contrôle qualité assurent le développement des méthodes d'analyses adaptées au produit, détermine les spécifications de celui-ci, évalue sa stabilité et réalise des études de caractérisation pour certains aspects critiques qui ne seront pas testés en routine.

Parmi ces études, l'évaluation de l'impact de l'utilisation d'une chambre d'inhalation sur les caractéristiques aérodynamiques de l'aérosol a été menée. Les expériences ont permis de démontrer que l'utilisation de la chambre d'inhalation Volumatic™ permet de diminuer l'impaction au niveau de la gorge ce qui représente un atout pour un corticostéroïde (diminution des effets indésirables telles que les candidoses buccales) et d'augmenter la fraction de particules fines ce qui améliore l'effet thérapeutique du médicament. Le Volumatic™ pourra donc être référencé dans le RCP et la notice de la spécialité. La seconde étude de caractérisation du produit qui a été menée a permis de déterminer le nombre de bouffées d'amorçage qui devra être préconisé au patient avant la première utilisation de l'aérosol. Les essais réalisés ont montré que trois bouffées d'amorçage sont nécessaires. Les résultats obtenus seront soumis dans le dossier d'AMM.

Ces deux études ne représentent qu'une infime partie de l'ensemble des études de caractérisation du produit à mener, ce qui montre la complexité et le temps nécessaire au développement pharmaceutique d'un aérosol pressurisé.

## ANNEXES

### Annexe 1 : Notice d'utilisation du Volumatic™

1000000071516



ALLEN & HANBURYS

# Volumatic™

## Spacer Device

For use with  
Allen & Hanburys  
inhalers



Please read this instruction leaflet  
carefully before using  
your Volumatic device

#### What is a Volumatic?

A Volumatic is a large-volume spacer device. It is used with Allen & Hanburys inhalers.

#### What is the Volumatic used for?

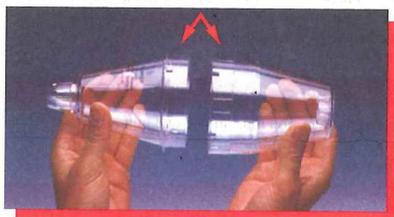
The Volumatic helps you get the most from your inhaler. It allows more medicine to get down into your lungs where it is needed and less in your mouth where it can sometimes cause side effects.

It is usually used:

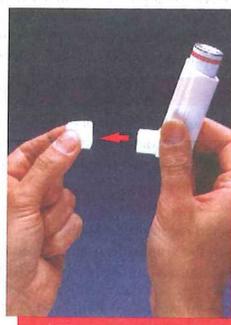
- to overcome any difficulty with pressing the inhaler and breathing in at the same time.
- to get more medicine into the lungs than just using the inhaler alone.

#### How to use your Volumatic

Please study the following instructions carefully.

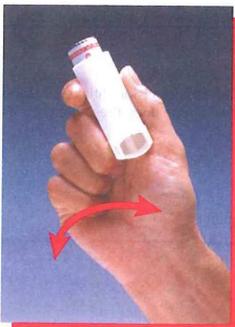


- 1** Fit the two halves of the Volumatic device together. Line up the notch on one half with the slot on the other (these are marked with small arrows), then press the two halves firmly together.



- 2** Take off the mouthpiece cover from the inhaler and check inside and outside to make sure that the mouthpiece is clean and free of objects.

If the inhaler is new or has not been used for a week or more, point the mouthpiece away from you and release one or two puffs into the air.



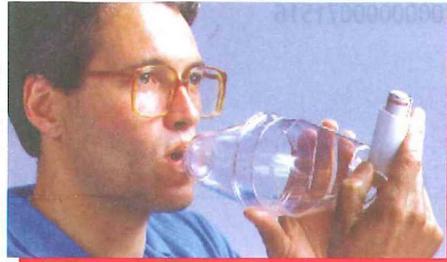
- 3** Shake the inhaler 4 or 5 times to ensure that any loose objects are removed and that the contents of the inhaler are well mixed.



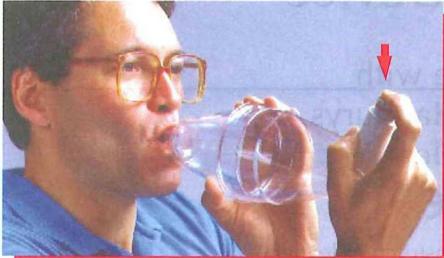
- 4** Fit the inhaler firmly into the end of the Volumatic, opposite the mouthpiece. Check the mouthpiece of the Volumatic inside and outside to make sure that it is clean.



**5** Hold the device as shown. Breathe out as far as is comfortable and then .....



**6** Place the mouthpiece in your mouth between your teeth. Close your lips firmly around the mouthpiece but do not bite it.



**7** Press down with your finger(s) on the top of the inhaler to release one puff of medicine. **Straight away take one deep steady breath or 5 normal breaths to make sure that the medicine goes into your lungs. You do not need to take the Volumatic out of your mouth to breathe out.** You should hear the mouthpiece valve 'click' or rattle as you breathe through it. If you do not hear it, tilt the Volumatic up slightly and try again.



**8** Hold your breath, take the Volumatic out of your mouth and your finger from the top of the inhaler. Continue holding your breath for a few seconds, or as long as is comfortable.

**9** Breathe out.

**10** If you need to take more than one puff, remove the inhaler by tilting the top forward and repeat steps 3 to 9. Wait for around 30 seconds before taking each puff of medicine.

**11** After use, remove the inhaler from the Volumatic. Replace the mouthpiece cover to keep out dust and fluff.

If you use more than one type of inhaler through the Volumatic repeat the process from step 2. There is no need to wait for more than 30 seconds between inhalers.

If you find it difficult to press down on top of the inhaler when the Volumatic mouthpiece is in your mouth, you may fire a puff into the Volumatic and **at once** place the Volumatic mouthpiece in your mouth and breathe in (as in Step 7).

If you have been given different instructions for using your Volumatic device please follow them carefully.

Tell your doctor, nurse or pharmacist if you have any difficulties.

#### Is there anything I should not do?

Do not squirt all your puffs into the Volumatic at once and then breathe them in. You must inhale one puff at a time.

Do not put your lips over the side holes of the mouthpiece, as the valve will not work.

**Do not share your Volumatic with anyone, it should only be used by you.**

#### Care of your Volumatic

Your Volumatic should be cleaned regularly, preferably twice a week.

1. Gently pull the two halves of the Volumatic apart. **Do not take the valve apart.**

2. Wash the two halves of the Volumatic in warm water, which can contain a mild detergent or a sterilising solution of the type used to clean babies' bottles. You can use a soft toothbrush or bottle brush to help remove any film which forms on the valve or the inside of the Volumatic. As long as the valve still moves when you breathe in and out, this deposit will not affect the working of the Volumatic.

3. Rinse thoroughly with clean water. Leave the parts at room temperature until they are completely dry. Do not rub the inside of your Volumatic with a cloth or polish as this may cause static electricity which can affect the medicine. Do not put the Volumatic in a heated place to dry more quickly.

4. Store the Volumatic in the carton to keep clean.

**Children** can often enjoy assembling their Volumatic and cleaning it as necessary under adult supervision. Stickers can be applied to the outside of the Volumatic as long as they do not cover the valves. They can practice making the valve rattle as they breathe in and out, without using the inhaler.

A **Paediatric Volumatic** which has a soft face mask, is available for small children.

Your Volumatic may need to be replaced after about 6 to 12 months of use.

Leaflet date: August 2009

Volumatic is a trademark of the GlaxoSmithKline group of companies.

© 2009 GlaxoSmithKline group of companies



ALLEN & HANBURYS

Glaxo Wellcome UK Ltd

Trading as

Allen & Hanburys

Stockley Park West, Middlesex, UB11 1BT

1000000071516

## **Annexe 2 : Protocole de nettoyage du Volumatic™**

### **Démontage du Volumatic™**

- Tirer doucement les deux parties composant le Volumatic™ pour les séparer. Ne pas toucher à la valve.

### **Nettoyage du Volumatic™**

- Laver les deux parties du Volumatic™ dans de l'eau chaude contenant un détergent doux. Vous pouvez utiliser une brosse à dent ou un écouvillon pour aider à enlever tout film qui aurait pu se former sur la valve ou à l'intérieur du Volumatic™.
- Rincer abondamment avec de l'eau chaude propre.
- Plonger de nouveau le Volumatic™ dans la solution de détergent.
- Avant de mettre à sécher, secouer pour enlever l'excès de solution de détergent doux.
- Laisser les deux parties à température ambiante jusqu'à ce qu'elles soient complètement sèches (24h au minimum).
- Ne pas essuyer l'intérieur du Volumatic™ avec un tissu ce qui pourrait causer de l'électrostatisme et donc avoir un effet sur les performances du produit. Ne pas placer le Volumatic™ dans un lieu plus chaud pour qu'il sèche plus rapidement.

### **Assemblage du Volumatic™**

- Assembler les deux parties ensemble. Aligner l'encoche d'une partie avec la fente de l'autre partie (elles sont indiquées par de petites flèches), puis presser fermement les deux moitiés ensemble.

### **Annexe 3 : Extrait du protocole d'étude du Volumatic™ IDD-Xpert**

#### **Etude «Deux secondes de délai »**

Pour information, les conditions environnementales (température et humidité relative) sont relevées en début et fin de libération des bouffées.

Préparer et assembler le montage cascade (montage Cascade Impactor Andersen). Placer un filtre au niveau de l'étage filtre (Whatman® ou équivalent) du montage cascade. Le filtre doit être pré rincé au méthanol si des interférences sont observées entre les impuretés du lot de filtres utilisé et le principe actif.

Si aucune interférence n'est observée avec le lot de filtres, le rinçage n'est pas indispensable.

Laisser stabiliser le montage au moins 15 minutes aux conditions environnementales.

Connecter la pompe au TPK et le TPK au montage cascade.

Mettre sous tension et allumer la pompe.

Mettre sous tension et allumer le TPK.

Ajuster le débit à 28.3L/min ( $\pm 5\%$ ) à l'entrée de la gorge en tournant le bouton du TPK.

Les valeurs P2 et P3 sont relevées avant l'analyse ( $\text{ratio } P3/P2 \leq 0.5$ ).

Ajuster la bouche en caoutchouc (adapté à la chambre d'inhalation) sur la gorge puis la chambre d'inhalation sur la bouche. S'assurer que la chambre d'inhalation est bien maintenue avec une sorte de trépied qui n'influence pas l'électricité statique.

Eteindre la pompe et le TPK durant l'amorçage de la cartouche (test de la valve et priming).

Amorçage de la cartouche : test de la valve (pour les cartouches non utilisées au préalable et si test non effectué préalablement en production) :

Placer la cartouche dans un applicateur déchet.

Libérer 2 bouffées. Agiter la cartouche avec l'applicateur pendant au moins 5 secondes avant la libération. Entre chaque bouffée, attendre 30 secondes.

Enlever l'applicateur et nettoyer l'extérieur du stem de la valve à l'aide de méthanol et laisser sécher.

Amorçage de la cartouche : priming

Placer la cartouche dans un applicateur propre et sec.

Libérer 4 bouffées.

Agiter la cartouche avec l'applicateur pendant au moins 5 secondes avant la libération. Entre chaque bouffée, attendre 30 secondes.

Peser la cartouche avec l'applicateur.

Régler le minuteur du TPK à 2 secondes.

Agiter la cartouche avec l'applicateur pendant au moins 5 secondes.

Insérer l'applicateur dans la chambre d'inhalation.

Libérer la bouffée et appuyer sur le bouton « MARCHE » du TPK après avoir attendu deux secondes.

Après 2 secondes de fonctionnement le TPK s'arrête automatiquement.

Libérer le nombre de bouffées nécessaires en fonction du dosage (voir tableau ci-dessous), dans le montage cascade.

Entre chaque bouffée attendre 30 secondes et agiter le cartouche avec l'applicateur pendant au moins 5 secondes avant chaque libération.

<b>Dosage (µg)</b>	<b>Nombre de bouffées à libérer</b>
50	8
125	4
250	2

Peser la cartouche avec l'applicateur.

Calculer la masse moyenne des bouffées.

Récupérer le produit déposé sur la chambre d'inhalation, le stem et l'applicateur, la bouche et la gorge, les étages 0 à 7 et le filtre dans les fioles correspondantes (voir tableau ci-dessous).

Rincer avec du méthanol dans des fioles contenant 40% d'eau.

Les solutions échantillons seront injectées après une attente de 12 heures.

<b>Etage</b>	<b>Volume de fiole (mL)</b>	<b>Volume d'eau ajouté (mL)</b>
<b>Applicateur</b>	100	40
<b>Chambre d'inhalation</b>	100	40
<b>Gorge/bouche</b>	100	40
<b>Etage 0/cône</b>	50	20
<b>Etage 1</b>	50	20
<b>Etage 2</b>	50	20
<b>Etage 3</b>	50	20
<b>Etage 4</b>	50	20
<b>Etage 5</b>	50	20
<b>Etage 6</b>	50	20
<b>Etage 7</b>	50	20
<b>Filtre</b>	50	20

Note: Cette méthode peut être utilisée avec 0 seconde, 5 secondes ou 10 secondes de délai entre la libération de la bouffée et la mise en route de la pompe (conserver une période de 2 secondes durant laquelle la pompe fonctionne).

### **Etude "Respiration normale"**

Pour information, les conditions environnementales (température et humidité relative) sont relevées en début et fin de libération des bouffées.

Préparer et assembler le montage cascade (montage Cascade Impactor Andersen). Placer un filtre au niveau de l'étage filtre (Whatman® ou équivalent) du montage cascade. Le filtre doit être pré rincé au méthanol si des interférences sont observées entre les impuretés du lot de filtres utilisé et le principe actif.

Si aucune interférence n'est observée avec le lot de filtres, le rinçage n'est pas indispensable.

Laisser stabiliser le montage au moins 15 minutes aux conditions environnementales.

Connecter la pompe au TPK et le TPK au montage cascade.

Mettre sous tension et allumer la pompe.

Mettre sous tension et allumer le TPK.

Ajuster le débit à 28.3L/min ( $\pm 5\%$ ) à l'entrée de la gorge en tournant le bouton du TPK.

Les valeurs P2 et P3 sont relevées avant l'analyse (ratio  $P3/P2 \leq 0.5$ ).

Ajuster la bouche en caoutchouc (adapté à la chambre d'inhalation) sur la gorge puis la chambre d'inhalation sur la bouche. S'assurer que la chambre d'inhalation est bien maintenue avec une sorte de trépied qui n'influence pas l'électricité statique.  
Eteindre la pompe et le TPK durant l'amorçage de la cartouche (test de la valve et priming).

Amorçage de la cartouche : test de la valve (pour les cartouches non utilisées au préalable et si test non effectué préalablement en production) :

Placer la cartouche dans un applicateur déchet.

Libérer 2 bouffées. Agiter la cartouche avec l'applicateur pendant au moins 5 secondes avant la libération. Entre chaque bouffée, attendre 30 secondes.

Enlever l'applicateur et nettoyer l'extérieur du stem de la valve à l'aide de méthanol et laisser sécher.

Amorçage de la cartouche : priming

Placer les cartouches dans un applicateur propre et sec.

Libérer 4 bouffées.

Agiter la cartouche avec l'applicateur pendant au moins 5 secondes avant la libération. Entre chaque bouffée, attendre 30 secondes.

Peser la cartouche avec l'applicateur.

Régler le minuteur du TPK à 2 secondes.

Agiter le cartouche avec l'applicateur pendant au moins 5 secondes.

Insérer l'applicateur dans la chambre d'inhalation.

Pendant la libération de la bouffée, appuyer simultanément sur le bouton « MARCHE » du TPK.

Après 2 secondes le TPK s'arrête automatiquement.

Appuyer sur le bouton « MARCHE » du TPK 4 fois après un intervalle de 2 secondes à chaque fois.

Au total, l'inhalation est effectuée 5 fois dans le montage cascade ce qui correspond à 5 respirations normales.

Libérer le nombre de bouffées nécessaires en fonction du dosage (voir tableau ci-dessous), dans le montage cascade.

Entre chaque bouffée attendre 30 secondes et agiter le cartouche avec l'applicateur pendant au moins 5 secondes avant chaque libération.

<b>Dosage (µg)</b>	<b>Nombre de bouffées à libérer</b>
50	8
125	4
250	2

Peser la cartouche avec l'applicateur.

Calculer la masse moyenne des bouffées.

Récupérer le produit déposé sur la chambre d'inhalation, le stem et l'applicateur, la bouche et la gorge, les étages 0 à 7 et le filtre dans les fioles correspondantes (voir tableau ci-dessous).

Rincer avec du méthanol dans des fioles contenant 40% d'eau.

Les solutions échantillons seront injectées après une attente de 12 heures.

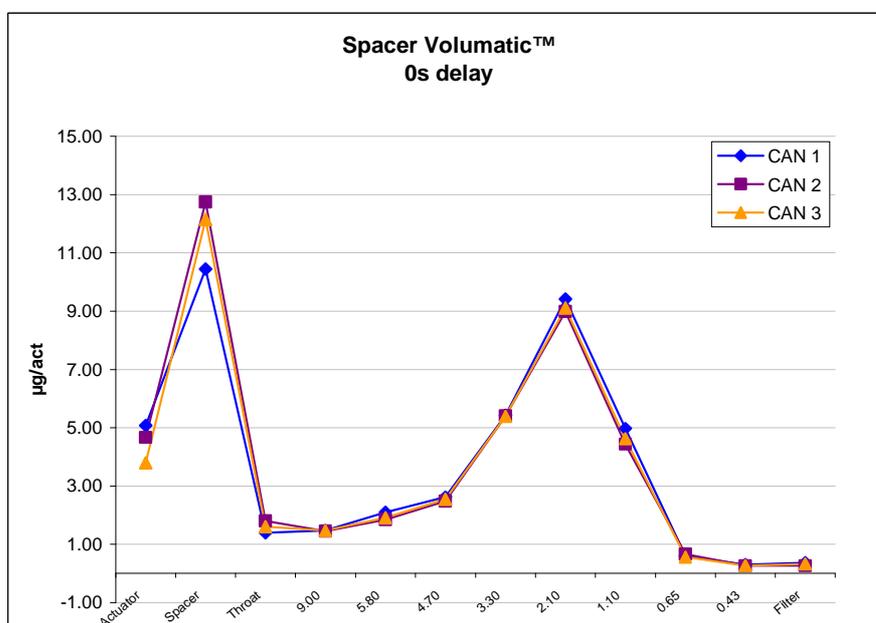
<b>Etage</b>	<b>Volume de fiole (mL)</b>	<b>Volume d'eau ajouté (mL)</b>
<b>Applicateur</b>	100	40
<b>Chambre d'inhalation</b>	100	40
<b>Gorge/bouche</b>	100	40
<b>Etage 0/cône</b>	50	20
<b>Etage 1</b>	50	20
<b>Etage 2</b>	50	20
<b>Etage 3</b>	50	20
<b>Etage 4</b>	50	20
<b>Etage 5</b>	50	20
<b>Etage 6</b>	50	20
<b>Etage 7</b>	50	20
<b>Filtre</b>	50	20

## Annexe 4 : Résultats individuels Volumatic™

		CAN 1	CAN 2	CAN 3
Begginging	Temperature (°C)	18.8	18.9	19.4
	Humidity (%)	54.5	51.7	53.9
End	Temperature (°C)	19.6	18.8	19.7
	Humidity (%)	58.8	57.6	55.3

Canister weight before analysing	26.1474	26.4065	26.3320
Canister weight after analysing	25.6570	25.9024	25.8386
Mean actuation weight (mg)	61	63	62

		CAN 1	CAN 2	CAN 3	Mean	Mean %/target
Stage (µm)		Quantity per stage (µg/act)				
		FP	FP	FP	FP	FP
ACT	Actuator	5.08	4.67	3.80	4.5	9.0
Spacer	Spacer	10.45	12.75	12.14	11.8	23.6
Throat	Throat	1.39	1.80	1.61	1.6	3.2
ST0	9.00	1.48	1.45	1.47	1.5	2.9
ST1	5.80	2.10	1.85	1.91	2.0	3.9
ST2	4.70	2.62	2.48	2.54	2.5	5.1
ST3	3.30	5.43	5.41	5.39	5.4	10.8
ST4	2.10	9.42	8.99	9.11	9.2	18.3
ST5	1.10	4.97	4.44	4.62	4.7	9.4
ST6	0.65	0.60	0.66	0.56	0.6	1.2
ST7	0.43	0.30	0.26	0.27	0.3	0.6
STF	Filter	0.36	0.26	0.33	0.3	0.6
Total ex-valve		44.2	45.0	43.8	44.3	88.6
Total ex-device		28.7	27.6	27.8	28.0	56.1
FPM (Sum ST3 ST4 ST5)		19.8	18.8	19.1	19.3	38.5
FPM (%/Total ex-valve)		44.8	41.8	43.7	43.5	

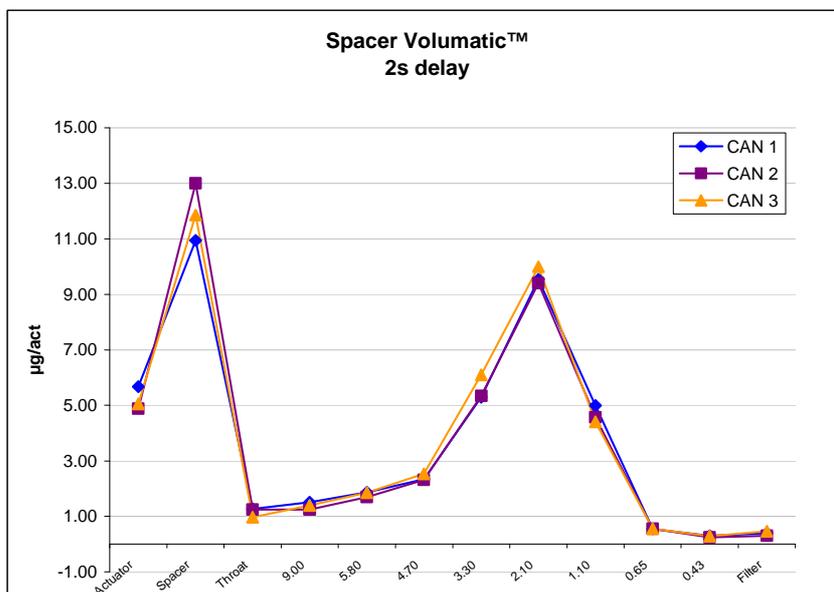


**Figure 1:** Résultats individuels de répartition granulométrique avec l'impacteur à cascade Andersen – 0s de délai entre la libération de la bouffée dans la chambre d'inhalation et l'inspiration.

		CAN 1	CAN 2	CAN 3
Beginning	Temperature (°C)	18.9	19.1	19.0
	Humidity (%)	53.1	54.5	53.8
End	Temperature (°C)	19.0	19.3	18.7
	Humidity (%)	52.1	53.9	59.9

Canister weight before analysing	26.1778	26.3897	26.3532
Canister weight after analysing	25.6837	25.8866	25.8525
Mean actuation weight (mg)	62	63	63

Stage (µm)		CAN 1	CAN 2	CAN 3	Mean	Mean %/target
		Quantity per stage (µg/act)			FP	FP
ACT	Actuator	5.67	4.88	5.06	5.2	10.4
Spacer	Spacer	10.94	13.00	11.86	11.9	23.9
Throat	Throat	1.27	1.24	0.97	1.2	2.3
ST0	9.00	1.51	1.24	1.39	1.4	2.8
ST1	5.80	1.87	1.69	1.86	1.8	3.6
ST2	4.70	2.34	2.31	2.53	2.4	4.8
ST3	3.30	5.29	5.34	6.10	5.6	11.2
ST4	2.10	9.54	9.40	9.99	9.6	19.3
ST5	1.10	4.99	4.57	4.41	4.7	9.3
ST6	0.65	0.55	0.56	0.56	0.6	1.1
ST7	0.43	0.30	0.24	0.29	0.3	0.6
STF	Filter	0.39	0.30	0.47	0.4	0.8
Total ex-valve		44.7	44.8	45.5	45.0	89.9
Total ex-device		28.1	26.9	28.6	27.8	55.7
FPM (Sum ST3 ST4 ST5)		19.8	19.3	20.5	19.9	39.8
FPM (%/Total ex-valve)		44.4	43.1	45.1	44.2	

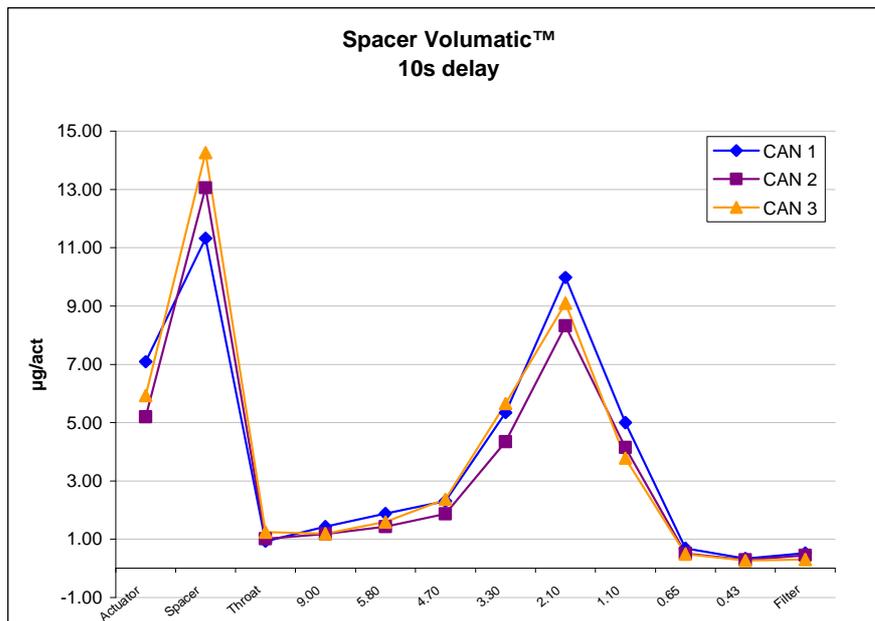


**Figure 2 :** Résultats individuels de répartition granulométrique avec l'impacteur à cascade Andersen – 2s de délai entre la libération de la bouffée dans la chambre d'inhalation et l'inspiration.

		CAN 1	CAN 2	CAN 3
Beginning	Temperature (°C)	19.3	19.0	18.9
	Humidity (%)	47.2	48.9	53.1
End	Temperature (°C)	19.3	19.2	18.9
	Humidity (%)	47.3	48.3	54.3

Canister weight before analysing	26.2386	26.4129	26.3632
Canister weight after analysing	25.7451	25.9208	25.8645
Mean actuation weight (mg)	62	62	62

Stage (µm)		CAN 1	CAN 2	CAN 3	Mean	Mean %/target
		Quantity per stage (µg/act)				
		FP	FP	FP	FP	FP
ACT	Actuator	7.09	5.20	5.93	6.1	12.1
Spacer	Spacer	11.33	13.06	14.27	12.9	25.8
Throat	Throat	0.93	1.01	1.24	1.1	2.1
ST0	9.00	1.43	1.18	1.19	1.3	2.5
ST1	5.80	1.88	1.43	1.59	1.6	3.3
ST2	4.70	2.30	1.87	2.37	2.2	4.4
ST3	3.30	5.34	4.34	5.65	5.1	10.2
ST4	2.10	9.98	8.32	9.10	9.1	18.3
ST5	1.10	5.00	4.15	3.78	4.3	8.6
ST6	0.65	0.69	0.51	0.48	0.6	1.1
ST7	0.43	0.34	0.29	0.26	0.3	0.6
STF	Filter	0.52	0.45	0.30	0.4	0.8
Total ex-valve		46.8	41.8	46.2	44.9	89.9
Total ex-device		28.4	23.6	26.0	26.0	51.9
FPM (Sum ST3 ST4 ST5)		20.3	16.8	18.5	18.6	37.1
FPM (%/Total ex-valve)		43.4	40.2	40.1	41.2	

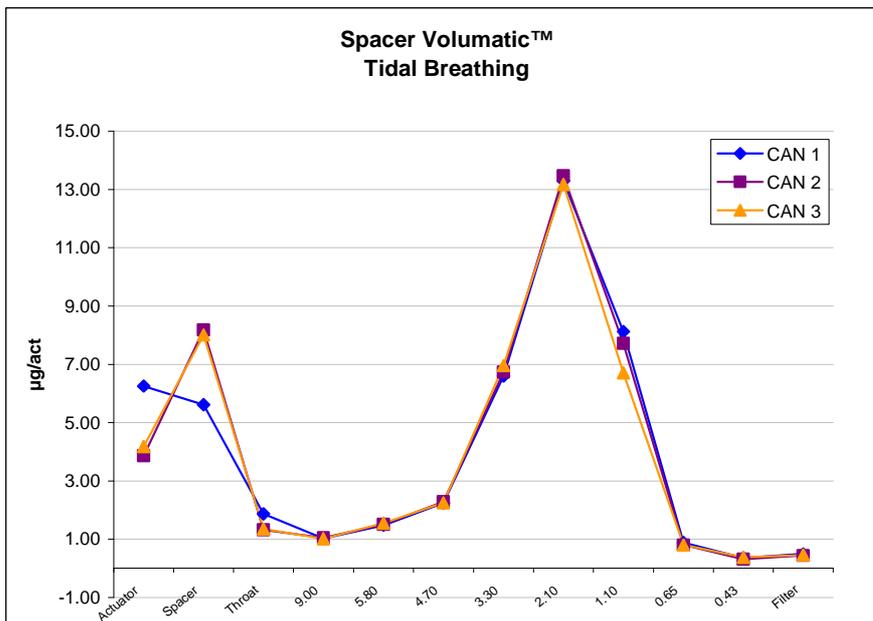


**Figure 3:** Résultats individuels de répartition granulométrique avec l'impacteur à cascade Andersen – 10s de délai entre la libération de la bouffée dans la chambre d'inhalation et l'inspiration.

		CAN 1	CAN 2	CAN 3
Beginning	Temperature (°C)	19.5	18.7	18.9
	Humidity (%)	51.9	51.6	53.9
End	Temperature (°C)	19.9	18.9	19.0
	Humidity (%)	50.0	51.0	53.4

Canister weight before analysing	26.1888	26.4076	26.3772
Canister weight after analysing	25.6905	25.9122	25.8776
Mean actuation weight (mg)	62	62	62

Stage (µm)		CAN 1	CAN 2	CAN 3	Mean	Mean %/target
		Quantity per stage (µg/act)				
		FP	FP	FP	FP	FP
ACT	Actuator	6.25	3.86	4.18	4.8	9.5
Spacer	Spacer	5.61	8.18	8.01	7.3	14.5
Throat	Throat	1.87	1.32	1.35	1.5	3.0
ST0	9.00	1.02	1.05	1.01	1.0	2.1
ST1	5.80	1.48	1.50	1.55	1.5	3.0
ST2	4.70	2.24	2.28	2.25	2.3	4.5
ST3	3.30	6.60	6.74	6.96	6.8	13.5
ST4	2.10	13.29	13.47	13.17	13.3	26.6
ST5	1.10	8.13	7.72	6.71	7.5	15.0
ST6	0.65	0.88	0.80	0.80	0.8	1.7
ST7	0.43	0.35	0.31	0.37	0.3	0.7
STF	Filter	0.49	0.44	0.46	0.5	0.9
Total ex-valve		48.2	47.7	46.8	47.6	95.1
Total ex-device		36.4	35.6	34.6	35.5	71.1
FPM (Sum ST3 ST4 ST5)		28.0	27.9	26.8	27.6	55.2
FPM (%/Total ex-valve)		58.1	58.6	57.3	58.0	



**Figure 4:** Résultats individuels de répartition granulométrique avec l'impacteur à cascade Andersen – Réalisation de 5 cycles de respiration dans la chambre d'inhalation après la libération de la bouffée.

## **Annexe 5: Amorçage avant première utilisation – Extrait du protocole d'étude IDD-Xpert**

Le but est de déterminer le nombre de bouffées d'amorçage nécessaires avant la première utilisation de l'aérosol. Six bouffées (bouffée 1 à bouffée 6) sont collectées et analysées séparément.

Test à réaliser sur 3 cartouches par orientation et par dosage.

Pour chaque cartouche, réaliser les étapes suivantes :

- 1- Placer la cartouche dans un applicateur propre et sec.
- 2- Placer un coton (250-300mg) dans une ampoule à décanter. Le coton doit être préalablement rincé avec le solvant utilisé si des interférences sont observées entre les impuretés du lot de coton utilisé et le pic du principe actif. Si aucune interférence n'est observée avec le lot de coton, le rinçage n'est pas indispensable.
- 3- Ajuster le débit de l'ampoule à décanter à 28.3L/min ( $\pm 5\%$ ) à l'aide d'une pompe.
- 4- Peser la cartouche avec l'applicateur.
- 5- Agiter la cartouche avec l'applicateur pendant au moins 5 secondes.
- 6- Libérer une bouffée dans l'ampoule à décanter.
- 7- Laisser l'ampoule en position horizontale durant 30 secondes.
- 8- Mettre l'ampoule en position verticale durant 1 minute.
- 9- Arrêter la pompe.
- 10- Peser la cartouche avec l'applicateur.
- 11- Calculer la masse de la bouffée.
- 12- Rincer l'ampoule à décanter avec le solvant approprié dans une fiole de 100mL (bouffée 1).
- 13- Répéter les étapes 2 à 12 pour les 5 bouffées suivantes (bouffées 2-3-4-5-6).

Déterminer la dose émise par CLHP pour chaque bouffée.

## Annexe 6 : Résultats individuels – Evaluation de l’amorçage de l’aérosol

**Tableau I : Dosage 50µg - Masse des bouffées – Orientation « horizontale »**

Masse (mg/bouffée)	Bouffée 1	Bouffée 2	Bouffée 3	Bouffée 4	Bouffée 5	Bouffée 6
Cartouche 1	61,7	60,5	61,2	61,1	61,1	61,2
Cartouche 2	60,9	61,1	60,6	61,1	59,7	60,0
Cartouche 3	59,4	60,4	59,5	60,4	60,3	59,8
Masse moyenne	<b>60,7</b>	<b>60,7</b>	<b>60,4</b>	<b>60,9</b>	<b>60,4</b>	<b>60,3</b>
Ecart type	<b>1,2</b>	<b>0,4</b>	<b>0,9</b>	<b>0,4</b>	<b>0,7</b>	<b>0,8</b>

**Tableau II : Dosage 50µg - Masse des bouffées – Orientation « valve vers le haut »**

Masse (mg/bouffée)	Bouffée 1	Bouffée 2	Bouffée 3	Bouffée 4	Bouffée 5	Bouffée 6
Cartouche 1	60,9	60,6	62,7	57,5	59,9	60,3
Cartouche 2	33,9	60,7	60,4	59,1	59,1	59,4
Cartouche 3	7,4	64,0	59,6	61,5	58,0	60,9
Masse moyenne	<b>34,1</b>	<b>61,8</b>	<b>60,9</b>	<b>59,4</b>	<b>59,0</b>	<b>60,2</b>
Ecart type	<b>26,8</b>	<b>1,9</b>	<b>1,6</b>	<b>2,0</b>	<b>1,0</b>	<b>0,8</b>

**Tableau III : Dosage 50µg - Masse des bouffées – Orientation « valve vers le bas »**

Masse (mg/bouffée)	Bouffée 1	Bouffée 2	Bouffée 3	Bouffée 4	Bouffée 5	Bouffée 6
Cartouche 1	61,1	62,2	59,9	60,5	62,4	60,9
Cartouche 2	62,3	61,3	60,9	60,5	61,3	58,7
Cartouche 3	60,2	60,0	59,6	60,3	59,1	61,1
Masse moyenne	<b>61,2</b>	<b>61,2</b>	<b>60,1</b>	<b>60,4</b>	<b>60,9</b>	<b>60,2</b>
Ecart type	<b>1,1</b>	<b>1,1</b>	<b>0,7</b>	<b>0,1</b>	<b>1,7</b>	<b>1,3</b>

**Tableau IV : Dosage 50µg - Doses délivrées – Orientation « horizontale »**

Dose (µg/bouffée)	Bouffée 1	Bouffée 2	Bouffée 3	Bouffée 4	Bouffée 5	Bouffée 6
Cartouche 1	55,73	34,91	38,17	31,20	39,87	41,07
Cartouche 2	39,70	32,33	31,97	38,56	37,77	40,51
Cartouche 3	36,31	38,11	34,10	37,37	38,95	38,15
Dose délivrée moyenne	<b>43,9</b>	<b>35,1</b>	<b>34,7</b>	<b>35,7</b>	<b>38,9</b>	<b>39,9</b>
Ecart type	<b>10,4</b>	<b>2,9</b>	<b>3,2</b>	<b>4,0</b>	<b>1,1</b>	<b>1,5</b>

**Tableau V : Dosage 50µg - Doses délivrées – Orientation « valve vers le haut »**

Dose (µg/bouffée)	Bouffée 1	Bouffée 2	Bouffée 3	Bouffée 4	Bouffée 5	Bouffée 6
Cartouche 1	100.05	51.94	40.60	39.07	38.87	40.66
Cartouche 2	36.38	58.04	42.37	41.88	36.70	39.76
Cartouche 3	Non détecté	92.98	53.52	37.90	43.72	42.85
Dose délivrée moyenne	<b>68.2</b>	<b>67.7</b>	<b>45.5</b>	<b>39.6</b>	<b>39.8</b>	<b>41.1</b>
Ecart type	<b>45.0</b>	<b>22.1</b>	<b>7.0</b>	<b>2.0</b>	<b>3.6</b>	<b>1.6</b>

**Tableau VI : Dosage 50µg - Doses délivrées – Orientation « valve vers le bas »**

Dose (µg/bouffée)	Bouffée 1	Bouffée 2	Bouffée 3	Bouffée 4	Bouffée 5	Bouffée 6
Cartouche 1	31,88	32,82	36,57	41,10	39,83	37,69
Cartouche 2	47,69	39,44	38,48	39,35	38,47	37,54
Cartouche 3	27,35	41,00	37,55	37,50	39,90	39,88
Dose délivrée moyenne	35,6	37,8	37,5	39,3	39,4	38,4
Ecart type	10,7	4,3	1,0	1,8	0,8	1,3

**Tableau VII : Dosage 125µg - Masse des bouffées – Orientation « horizontale »**

Masse (mg/bouffée)	Bouffée 1	Bouffée 2	Bouffée 3	Bouffée 4	Bouffée 5	Bouffée 6
Cartouche 1	73,7	73,6	73,0	73,1	72,8	72,9
Cartouche 2	72,4	71,1	73,4	71,5	72,7	71,8
Cartouche 3	73,4	72,2	72,1	71,0	71,8	71,7
Masse moyenne	73,2	72,3	72,8	71,9	72,4	72,1
Ecart type	0,7	1,3	0,7	1,1	0,6	0,7

**Tableau VIII : Dosage 125µg - Masse des bouffées – Orientation « valve vers le haut »**

Masse (mg/bouffée)	Bouffée 1	Bouffée 2	Bouffée 3	Bouffée 4	Bouffée 5	Bouffée 6
Cartouche 1	24,7	72,4	72,7	72,6	71,9	72,1
Cartouche 2	24,1	71,5	70,8	70,9	71,8	70,2
Cartouche 3	14,0	72,2	72,9	71,9	71,6	72,2
Masse moyenne	20,9	72,0	72,1	71,8	71,8	71,5
Ecart type	6,0	0,5	1,2	0,9	0,2	1,1

**Tableau IX : Dosage 125µg - Masse des bouffées – Orientation « valve vers le bas »**

Masse (mg/bouffée)	Bouffée 1	Bouffée 2	Bouffée 3	Bouffée 4	Bouffée 5	Bouffée 6
Cartouche 1	74,0	72,2	72,0	73,0	71,6	71,4
Cartouche 2	72,2	70,8	70,6	71,6	72,0	70,9
Cartouche 3	71,2	71,6	69,8	71,5	70,9	70,2
Masse moyenne	72,5	71,5	70,8	72,0	71,5	70,8
Ecart type	1,4	0,7	1,1	0,8	0,6	0,6

**Tableau X : Dosage 125µg - Doses délivrées – Orientation « horizontale »**

Dose (µg/bouffée)	Bouffée 1	Bouffée 2	Bouffée 3	Bouffée 4	Bouffée 5	Bouffée 6
Cartouche 1	191.69	127.85	105.38	106.14	114.03	113.76
Cartouche 2	97.54	77.47	99.83	104.02	107.94	100.50
Cartouche 3	106.70	131.21	111.26	110.03	104.10	107.30
Dose délivrée moyenne	132.0	112.2	105.5	106.7	108.7	107.2
Ecart type	51.9	30.1	5.7	3.0	5.0	6.6

**Tableau XI : Dosage 125µg - Doses délivrées – Orientation « valve vers le haut »**

Dose (µg/bouffée)	Bouffée 1	Bouffée 2	Bouffée 3	Bouffée 4	Bouffée 5	Bouffée 6
Cartouche 1	27,37	78,29	126,69	101,75	119,85	103,79
Cartouche 2	48,36	354,90	157,67	121,31	104,92	121,32
Cartouche 3	Non détecté	154,81	86,59	118,80	93,79	103,79
Dose délivrée moyenne	37,9	196,0	123,7	114,0	106,2	109,6
Ecart type	24,3	142,8	35,6	10,6	13,1	10,1

**Tableau XII : Dosage 125µg - Doses délivrées – Orientation « valve vers le bas »**

Dose (µg/bouffée)	Bouffée 1	Bouffée 2	Bouffée 3	Bouffée 4	Bouffée 5	Bouffée 6
Cartouche 1	53.76	105.18	107.23	84.44	105.59	112.30
Cartouche 2	85.92	93.14	105.17	100.54	102.20	105.09
Cartouche 3	132.57	97.24	98.80	98.99	100.29	101.54
Dose délivrée moyenne	90.8	98.5	103.7	94.7	102.7	106.3
Ecart type	39.6	6.1	4.4	8.9	2.7	5.5

**Tableau XIII : Dosage 250µg - Masse des bouffées – Orientation « horizontale »**

Masse (mg/bouffée)	Bouffée 1	Bouffée 2	Bouffée 3	Bouffée 4	Bouffée 5	Bouffée 6
Cartouche 1	70,9	70,9	71,4	72,8	71,2	70,6
Cartouche 2	71,3	72,9	72,4	72,3	71,3	71,8
Cartouche 3	72,0	69,5	71,1	69,6	70,6	71,3
Masse moyenne	71,4	71,1	71,6	71,6	71,0	71,2
Ecart type	0,6	1,7	0,7	1,7	0,4	0,6

**Tableau XIV : Dosage 250µg - Masse des bouffées – Orientation « valve vers le haut »**

Masse (mg/bouffée)	Bouffée 1	Bouffée 2	Bouffée 3	Bouffée 4	Bouffée 5	Bouffée 6
Cartouche 1	15,6	67,5	66,9	69,7	71,6	70,0
Cartouche 2	27,3	67,0	71,5	70,4	69,9	69,6
Cartouche 3	20,4	71,6	71,1	70,4	70,3	72,5
Masse moyenne	21,1	68,7	69,8	70,2	70,6	70,7
Ecart type	5,9	2,5	2,5	0,4	0,9	1,6

**Tableau XV : Dosage 250µg - Masse des bouffées – Orientation « valve vers le bas »**

Masse (mg/bouffée)	Bouffée 1	Bouffée 2	Bouffée 3	Bouffée 4	Bouffée 5	Bouffée 6
Cartouche 1	72,1	71,0	70,0	70,3	70,2	69,9
Cartouche 2	71,7	69,9	70,1	70,5	68,6	70,4
Cartouche 3	71,6	71,2	69,6	73,0	71,4	70,8
Masse moyenne	71,8	70,7	69,9	71,3	70,1	70,4
Ecart type	0,3	0,7	0,3	1,5	1,4	0,5

**Tableau XVI : Dosage 250µg - Doses délivrées – Orientation « horizontale »**

Dose (µg/bouffée)	Bouffée 1	Bouffée 2	Bouffée 3	Bouffée 4	Bouffée 5	Bouffée 6
Cartouche 1	254,97	219,31	213,68	211,50	206,77	170,92
Cartouche 2	247,58	213,56	179,01	215,96	214,29	185,35
Cartouche 3	276,79	208,40	206,69	218,40	218,68	218,85
Dose délivrée moyenne	259,8	213,8	199,8	215,3	213,2	191,7
Ecart type	15,2	5,5	18,3	3,5	6,0	24,6

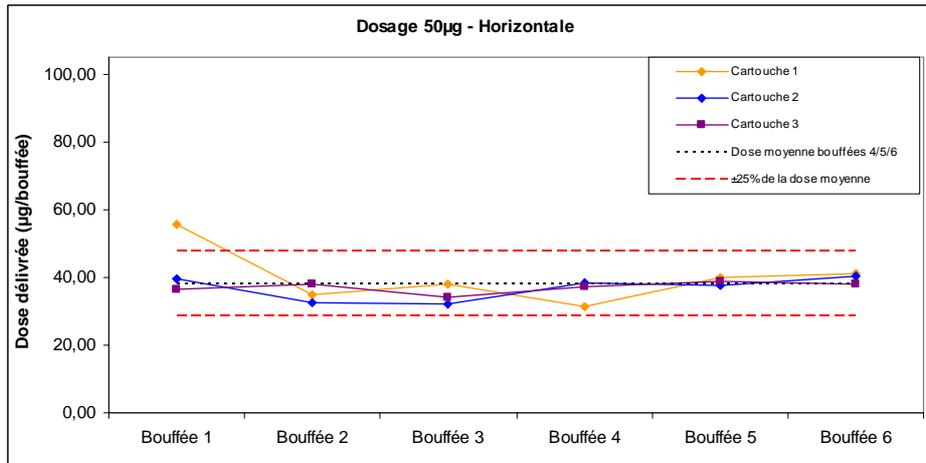
**Tableau XVII : Dosage 250µg - Doses délivrées – Orientation « valve vers le haut »**

Dose (µg/bouffée)	Bouffée 1	Bouffée 2	Bouffée 3	Bouffée 4	Bouffée 5	Bouffée 6
Cartouche 1	7,19	354,40	273,87	246,85	234,61	230,82
Cartouche 2	101,10	401,63	215,37	261,26	104,06	164,31
Cartouche 3	64,63	411,05	257,11	238,34	222,11	227,59
Dose délivrée moyenne	57,6	389,0	248,8	248,8	186,9	207,6
Ecart type	47,3	30,4	30,1	11,6	72,0	37,5

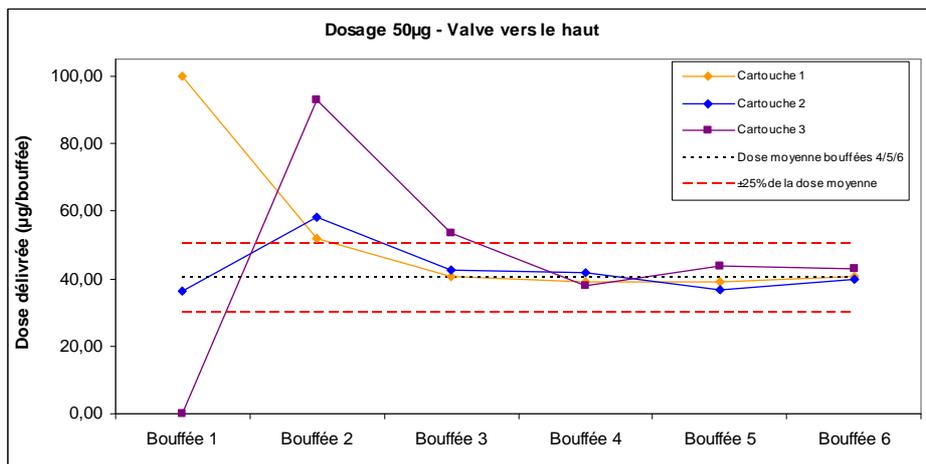
**Tableau XVIII : Dosage 250µg - Doses délivrées – Orientation « valve vers le bas »**

<b>Dose (µg/bouffée)</b>	<b>Bouffée 1</b>	<b>Bouffée 2</b>	<b>Bouffée 3</b>	<b>Bouffée 4</b>	<b>Bouffée 5</b>	<b>Bouffée 6</b>
<b>Cartouche 1</b>	431,40	233,85	224,48	216,52	220,08	220,30
<b>Cartouche 2</b>	249,03	224,79	221,91	221,98	173,99	226,13
<b>Cartouche 3</b>	274,45	231,92	155,82	211,92	179,18	203,64
<b>Dose délivrée moyenne</b>	<b>318,3</b>	<b>230,2</b>	<b>200,7</b>	<b>216,8</b>	<b>191,1</b>	<b>216,7</b>
<b>Ecart type</b>	98,8	4,8	38,9	5,0	25,2	11,7

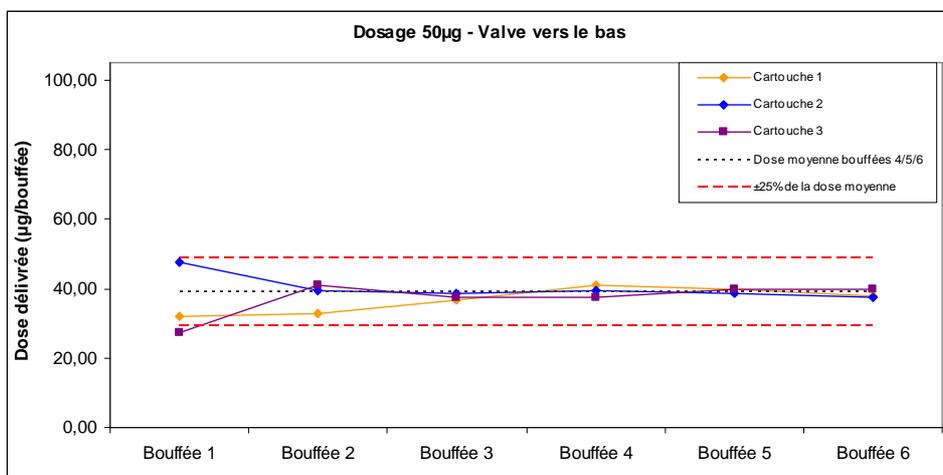
**Annexe 7 : Résultats de l'évaluation de l'amorçage avec les limites Européennes**



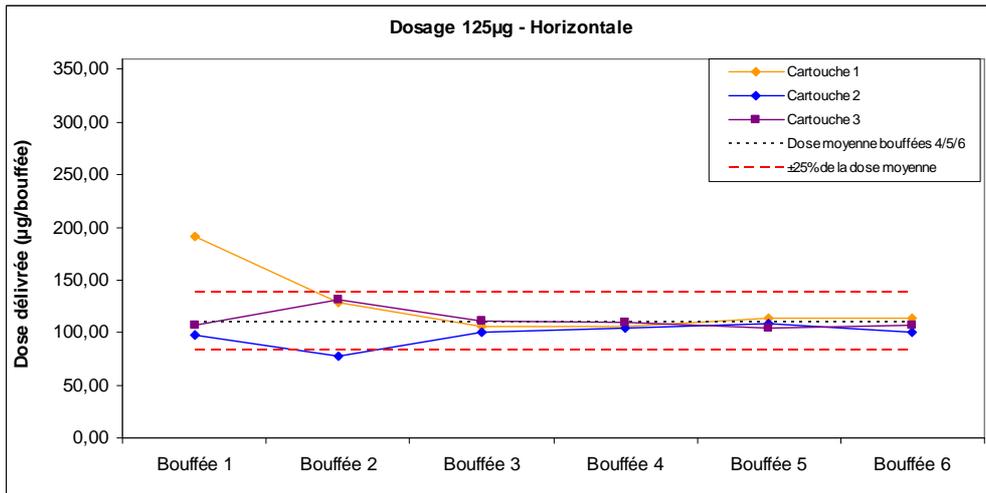
**Figure 5 : Dosage 50µg - Doses délivrées - Orientation « horizontale »**



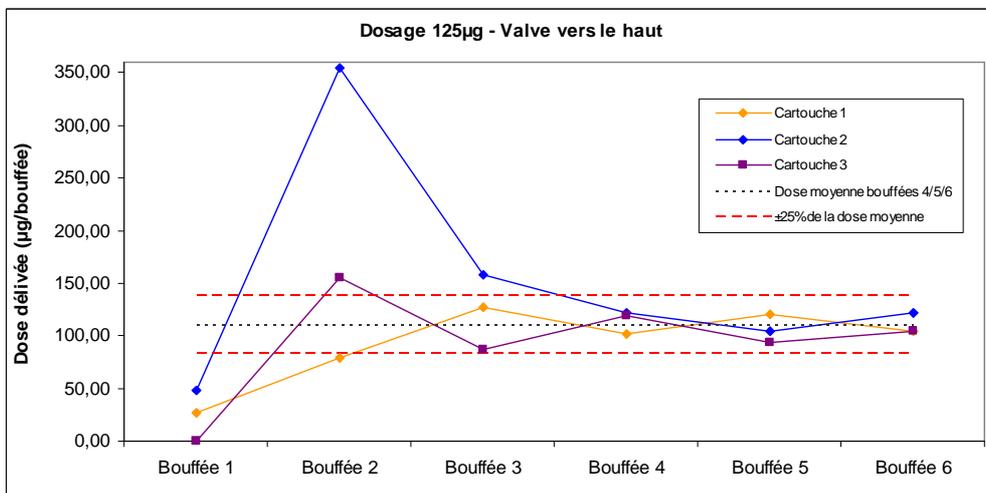
**Figure 6 : Dosage 50µg - Doses délivrées - Orientation « valve vers le haut »**



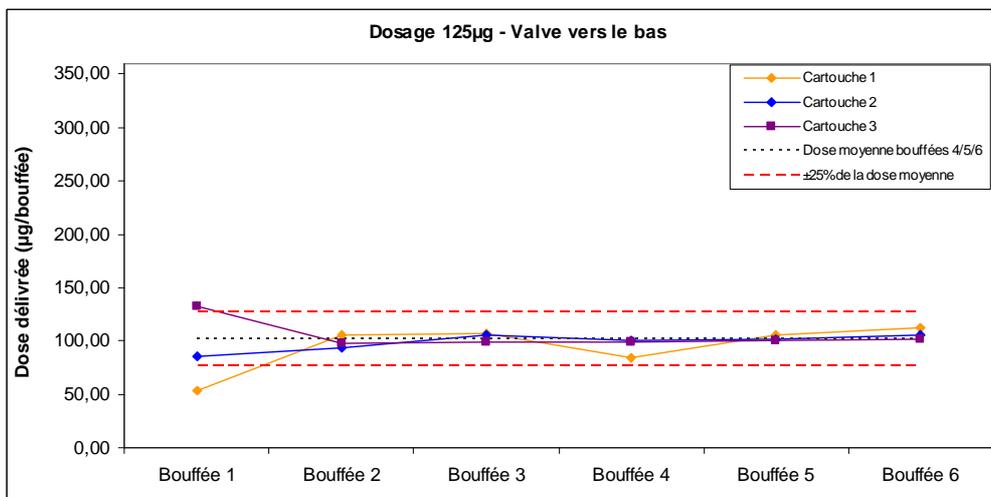
**Figure 7 : Dosage 50µg - Doses délivrées - Orientation « valve vers le bas »**



**Figure 8 : Dosage 125µg - Doses délivrées - Orientation « horizontale »**



**Figure 9 : Dosage 125µg - Doses délivrées - Orientation « valve vers le haut »**



**Figure 10 : Dosage 125µg - Doses délivrées - Orientation « valve vers le bas »**

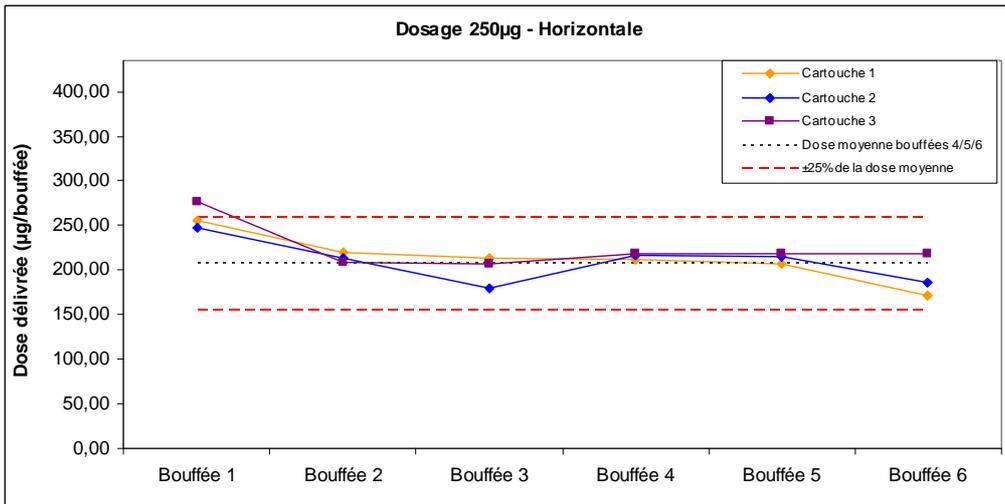


Figure 11 : Dosage 250µg - Doses délivrées - Orientation « horizontale »

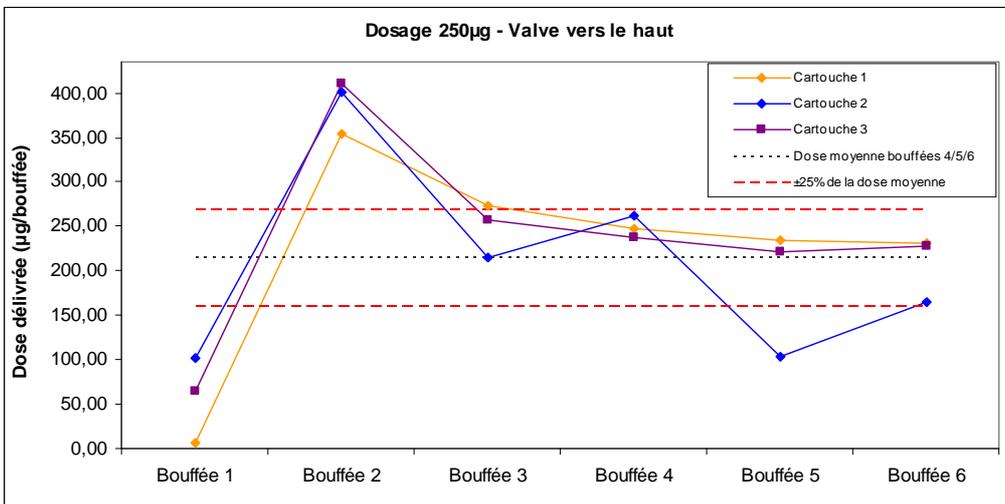


Figure 12 : Dosage 250µg - Doses délivrées - Orientation « valve vers le haut »

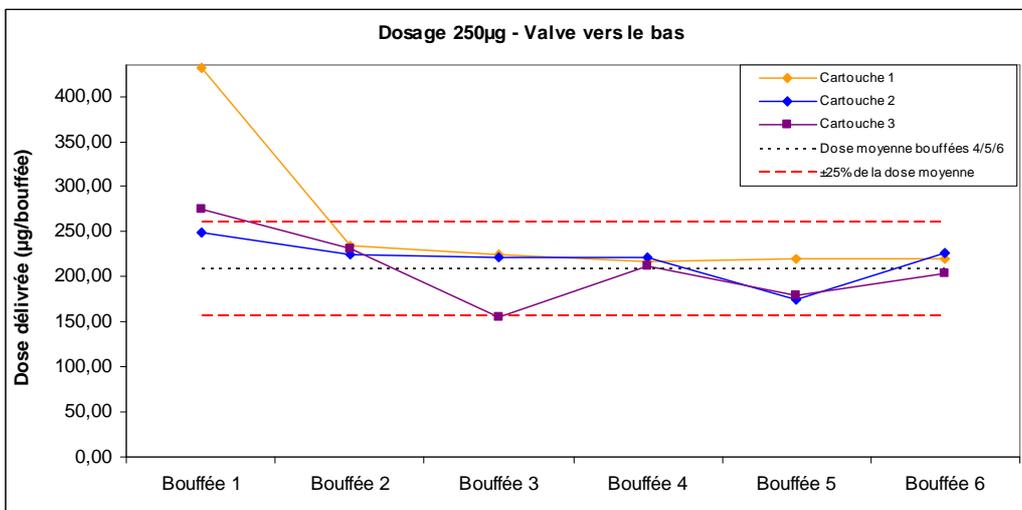


Figure 13 : Dosage 250µg - Doses délivrées - Orientation « valve vers le bas »

## BIBLIOGRAPHIE

---

- [1] V. Pr at, N. Roland-Marcell, B. Van Den Abeele. Histoire de la pharmacie galénique. Presses universitaires de Louvain, 2006, pp. 107-128.
- [2] J.C. Dubus. Délivrance des traitements inhalés en pédiatrie. Archives de pédiatrie. 2003, 10 : 1083-1088.
- [3] P.C.L. Kwok, T. Noakes, H-K. Chan. Effect of moisture on the electrostatic charge properties of metered dose inhaler aerosols. Journal of Aerosol Science. 2008, 39: 211-226.
- [4] G. Pilcer, K. Amighi. Formulation strategy and use of excipients in pulmonary drug delivery. International Journal of Pharmaceutics. 2010, 392: 1-19.
- [5] T. Noakes. Medical aerosol propellants. Journal of Fluorine Chemistry. 2002, 118: 35-45.
- [6] P.C.L Kwok, R. Collins, H-K. Chan. Effect of spacers on the electrostatic charge properties of metered dose inhaler aerosols. Journal of Aerosol Science. 2006, 37: 1671-1682.
- [7] M.B. Dolovivich, R. Dhand. Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. Lancet. 2011, 377: 1032-1045.
- [8] A. Ferr , M. Dres, N. Roche, M. Antignac, M.-H. Becquemin, V. Trosini et al. Les dispositifs d'inhalation: propriétés, modélisation, réglementation et utilisation en pratique courante. Aerosolstorming du GAT, Paris 2011. Revue des Maladies Respiratoires. 2012, 29 : 191-204.
- [9] M.J. Asmus, J. Liang, I. Coowanitwong, G. Hochhaus. In vitro performance characteristics of valved holding chamber and spacer devices with a fluticasone metered-dose inhaler. Pharmacotherapy. 2004; 24(2).
- [10] M. W. Nagel, K. J. Wiersema, S.-L Bates, J. P. Mitchell. Performance of large- and small-volume valved holding chambers with a new combination long-term bronchodilator/anti-inflammatory formulation delivered by pressurized metered dose inhaler. Journal of Aerosol Medicine. 2002, 15(4): 427-433.
- [11] I.D. Peyron, I.L Britto, L.B. Benissan, B.Z. Tardieu. Development and performance of a new hydrofluoroalkane (HFA 134a)-based metered dose inhaler (MDI) of salmeterol. Respiratory Medicine. 2005, 99: S20-S30.
- [12] J.C. Dubus, V. Andrieu, J.P. Reynier. Les systèmes d'inhalation dans le traitement de l'asthme. Revus des Maladies Respiratoires, février 2002. Vol 19, N 1 :pp. 90-92.

- [13] P. Devillier, E. Naline. J.-C. Dubus. Pourquoi et comment mesurer et optimiser le dépôt pulmonaire des traitements inhalés ?. Revue des Maladies Respiratoires, décembre 2009. Vol 26, N°10 :pp. 1127-1137.
- [14] Montreal protocol on substances that deplete the ozone layer. ILM 1987: Sept. 16: 1541.
- [15] Protocole de Kyoto à la convention-cadre des Nations Unies, 1998.
- [16] G. Reychler, J.F. Dessanges, L. Vecellio. Aérosols : présent et futur. Rev Mal Respir. 2007, 24 :1013-23.
- [17] Committee on medicinal products for human use. Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1.
- [18] Committee for medicinal products for human use. Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products. EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr.
- [19] Guidance for Industry. Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI) Drug Products. Chemistry, Manufacturing and Controls Documentation. 1998.
- [20] ICH Harmonised Tripartite Guideline. Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use M4. Current Step 4 version dated January 13, 2004.
- [21] Pharmacopée Européenne (7<sup>ème</sup> Ed.) 2.5.12.
- [22] Pharmacopée Européenne (7<sup>ème</sup> Ed.) 2.9.18.
- [23] Pharmacopée Européenne (7<sup>ème</sup> Ed.). Inhalanda.
- [24] Pharmacopée Européenne (7<sup>ème</sup> Ed.). Préparations liquides pour inhalation.
- [25] LÊ Vân Nhã Phuo'ng. Influence des propriétés physicochimiques du principe actif et du transporteur sur la performance aérodynamique des mélanges de poudre pour inhalation. Université de Lille 2 ; 2011.
- [26] Burt et al. Dual filling United States, Patent Number: 5,345,980. Sep. 13, 1994.
- [27] J.-F. Deneff, U.C.L., 1996. Cours d'histologie générale. Université catholique de Louvain, Faculté de Médecine. <http://www.isto.ucl.ac.be/safe/resp1.htm>
- [28] [www.presspart.com/pharmaceutical/](http://www.presspart.com/pharmaceutical/)
- [29] [www.pamasol.com](http://www.pamasol.com)
- [30] Notice d'utilisation du Sérétide®, suspension pour inhalation.
- [31] J.-C. Dubus. Méthodes d'inhalation chez le nourrisson. Médecine thérapeutique / Pédiatrie. Volume 6. Numéro 1.21-6. Janvier-Février 2003.

[32] J.-C. Dubus, R. Rhem, S. Monkman, M. Dolovich. Delivery of salbutamol pressurized metered-dose inhaler administered via small volume spacer devices in intubated spontaneously breathing rabbits. *Pediatr. Res.* 2001 ; 50 : 384-389.

[33] J. Bauwens. *Aerosol: impaction, sedimentation, diffusion.* Erasmushogeschool Brussel. 2006.

[34] USP35/NF30 - <601> Aerosols, nasal sprays, metered dose inhalers and dry powder inhalers

## RÉSUMÉ

---

Le développement pharmaceutique d'un aérosol pressurisé est constitué de diverses études qui ont pour objectif de caractériser le produit fini et d'apporter des informations qui seront intégrées dans le résumé des caractéristiques du produit et la notice de la spécialité. Ces études doivent être pensées en fonction du ou des pays dans le(s)quel(s) sera déposée la soumission d'AMM. De nombreux textes réglementaires orientent quant aux choix des études à mener mais la mise en place des protocoles expérimentaux reste à l'initiative du laboratoire pharmaceutique. C'est dans ce contexte que deux études ont été conduites au sein du service analytique du laboratoire IDD-Xpert. La première étude a permis d'évaluer *in vitro* l'impact de l'utilisation de la chambre d'inhalation Volumatic™ sur les caractéristiques aérodynamiques de l'aérosol. La seconde étude a permis de déterminer le nombre de bouffées d'amorçage nécessaire à un usage correct de l'aérosol par la détermination des masses des bouffées et des doses délivrées.

## MOTS CLÉS

---

Développement pharmaceutique - Analytique - Aérosol - Réglementaire – Répartition aérodynamique des particules - Chambre d'inhalation - Volumatic™ - Amorçage

## **SERMENT**

En présence de mes maîtres et de mes condisciples, **je jure** :

**D'er 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, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

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

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé** de mes confrères si je manque à mes engagements.