Choix du dispositif d'inhalation en fonction de l'indication

L Vecellio, Ph D
Aerodrug
Tours, France

Une multitude de nébuliseurs sur le marché !!!

ealiohealth
enabling the energy and vigor of a healthy life

QUEL EST LE TRAJET DU MEDICAMENT DURANT UNE SEANCE D'AEROSOL ?

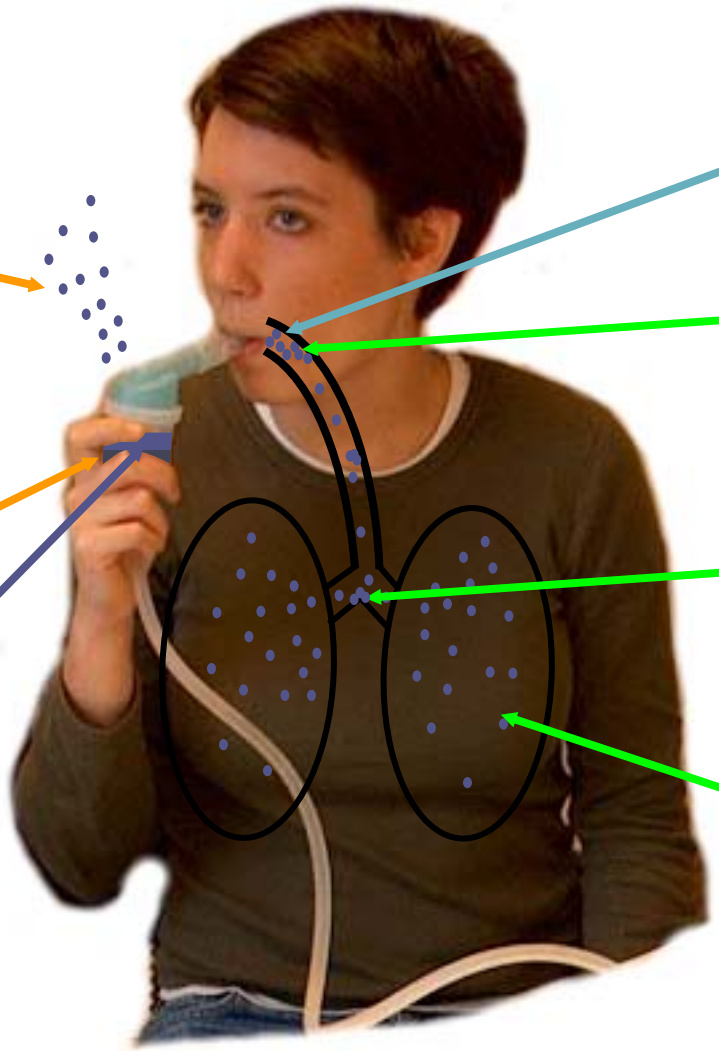
Perte de médicament dans l'atmosphère durant la phase expiratoire du patient

Masse de médicament inhalée par le patient

Masse de médicament perdue dans le générateur en fin de séance d'inhalation

Masse de médicament dans le générateur d'aérosol

QUEL EST LE TRAJET DU MEDICAMENT DURANT UNE SEANCE D'AEROSOL ?



Perte de médicament dans l'atmosphère durant la phase expiratoire du patient

Masse de médicament inhalée par le patient

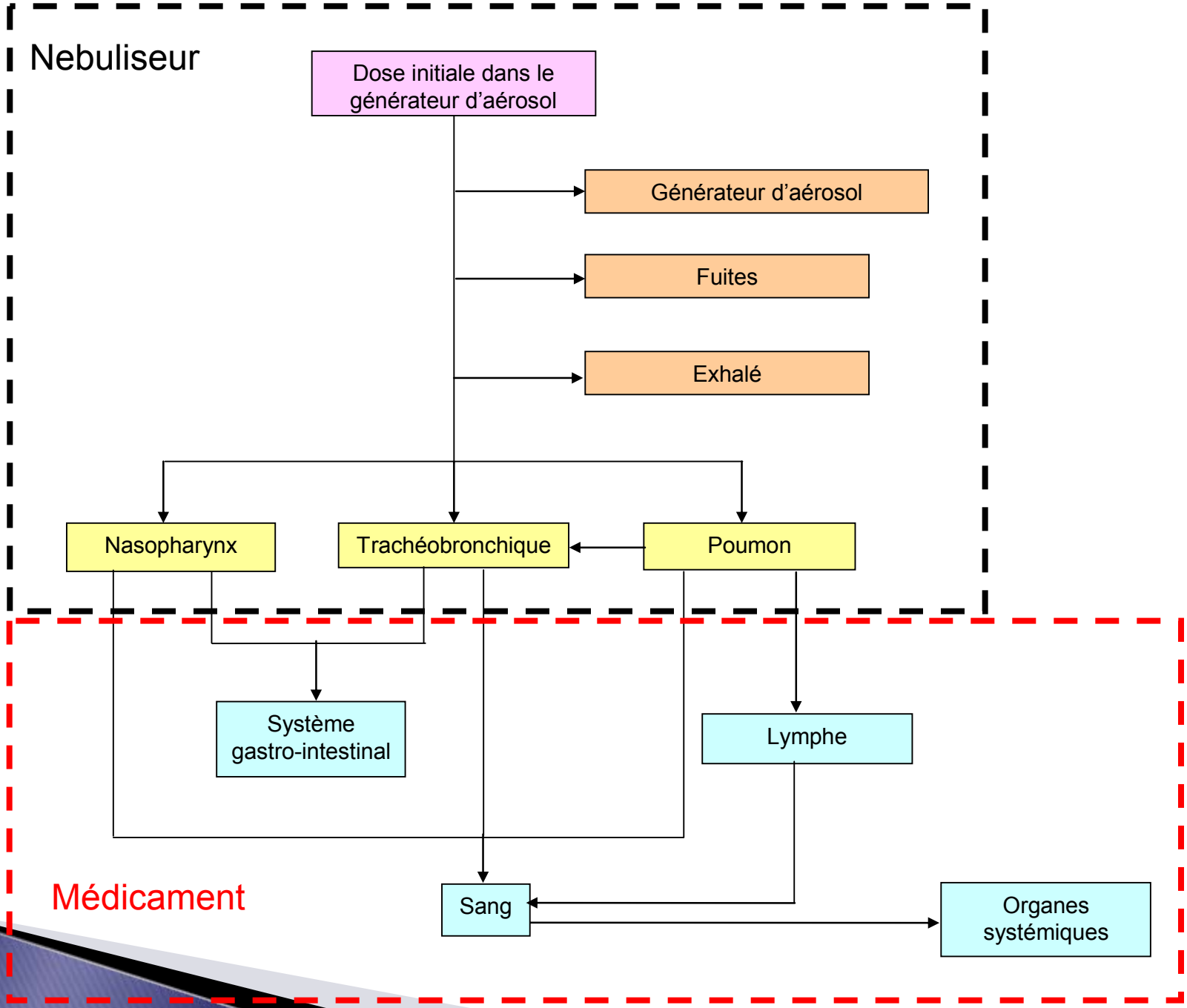
Dépôt dans la sphère ORL Dae>5µm

Masse de médicament perdue dans le générateur en fin de séance d'inhalation

Dépôt dans les bronches 5µm>Dae>2µm

Masse de médicament dans le générateur d'aérosol

Dépôt dans le poumon profond 0.5µ>mDae>2µm

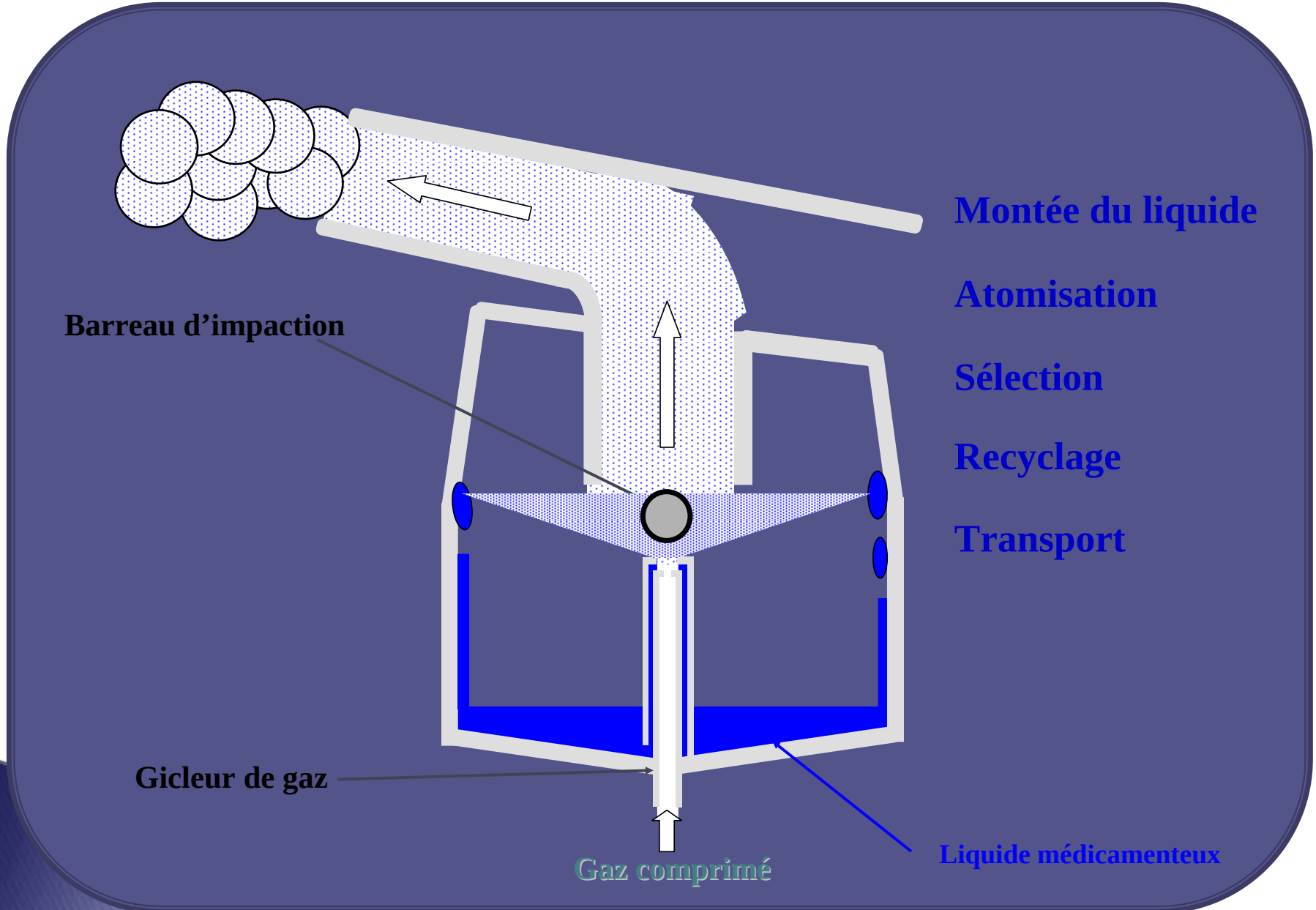

Nebuliseur
Dose initiale dans le générateur d'aérosol
Générateur d'aérosol
Fuites
Exhalé
Nasopharynx
Trachéobronchique
Poumon
Système gastro-intestinal
Lymphe
Médicament
Sang
Organes systémiques

QU'EST CE QU'UN NEBULISEUR?

C'est un générateur d'aérosol liquide qui demande une préparation préalable par introduction du médicament dans le réservoir du nébuliseur.

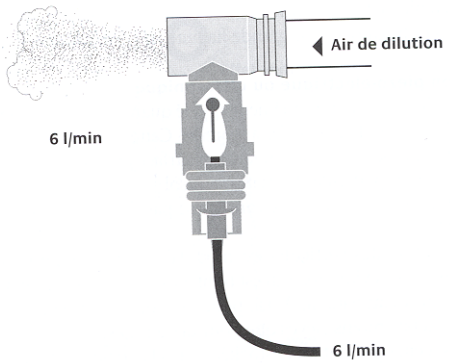
Les durées d'inhalation sont supérieures à 1 minute

Principe de fonctionnement du nébuliseur pneumatique

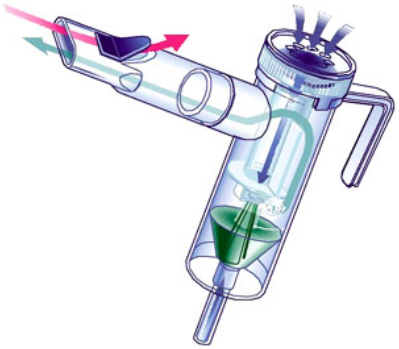


Les 3 grands types de nébuliseurs pneumatiques

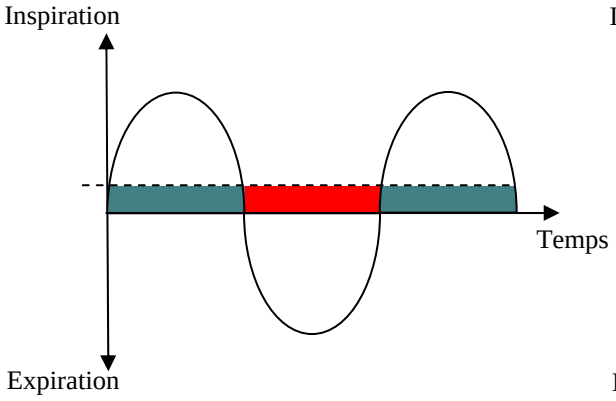
Nébuliseur standard

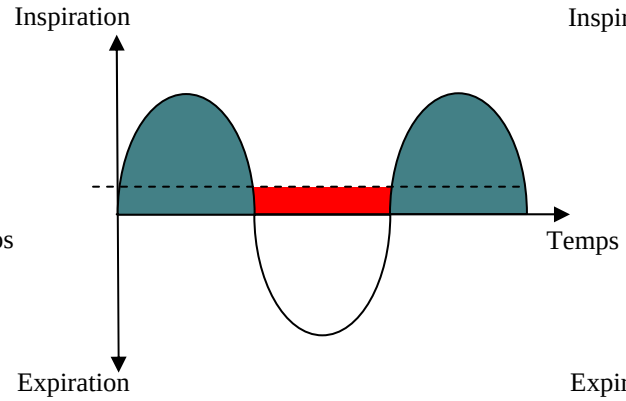


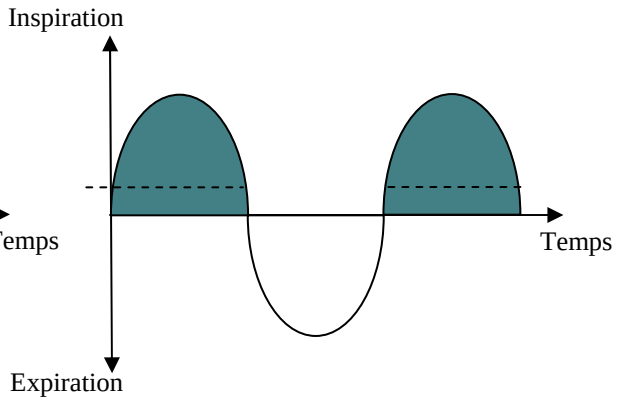
Nébuliseur à double venturi



Nébuliseur intermittent



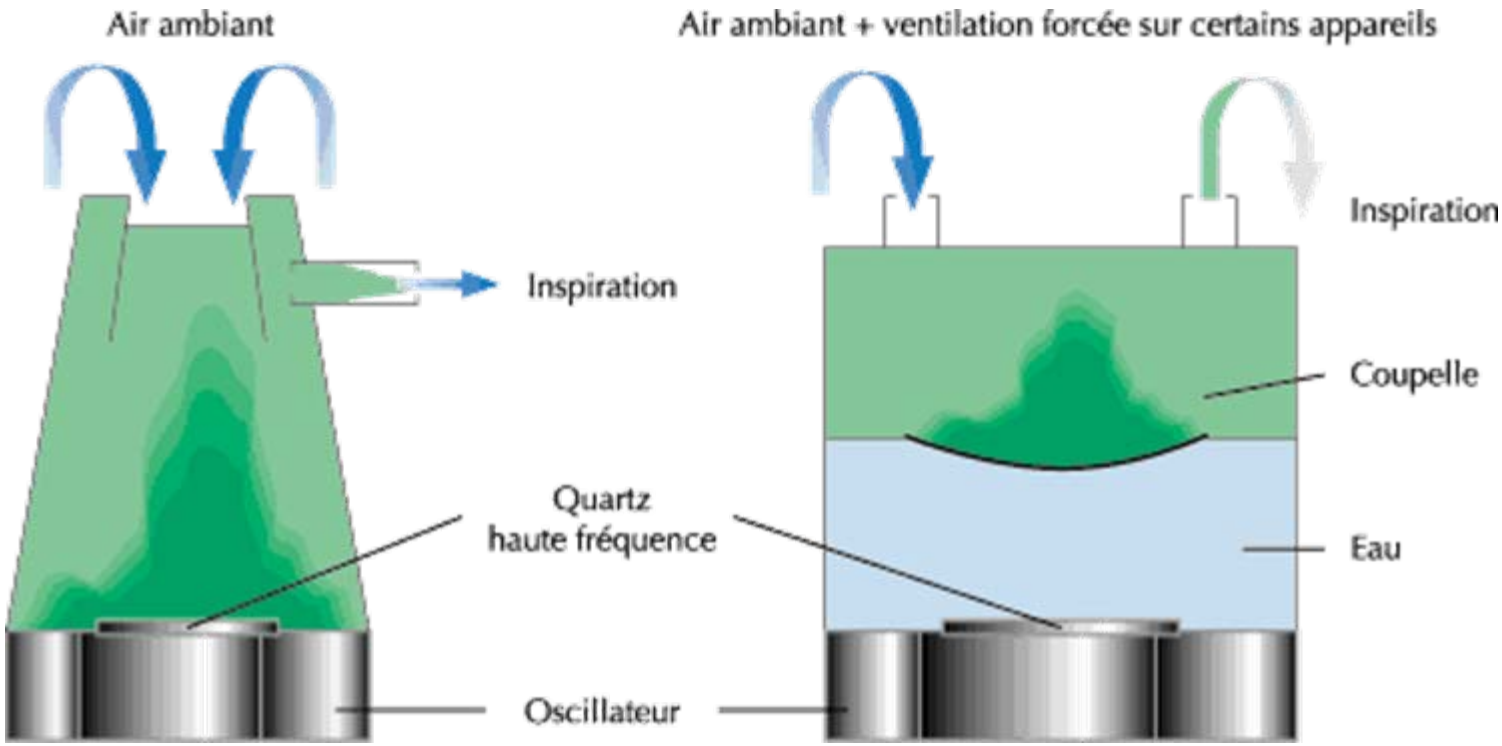




Médicament inhalé
Médicament perdu

Débit d'alimentation en air du nébuliseur
Débit respiratoire du patient

Les nébuliseurs ultrasoniques

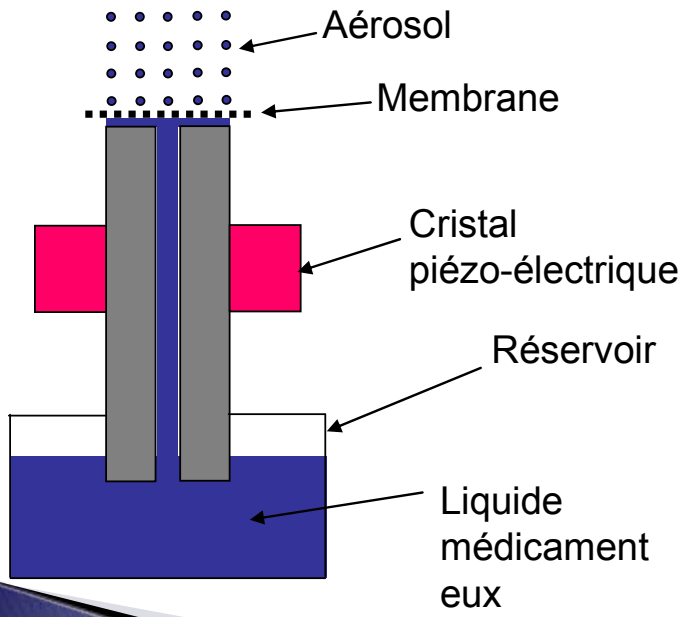


Nébuliseur ultrasonique sans interface d'eau

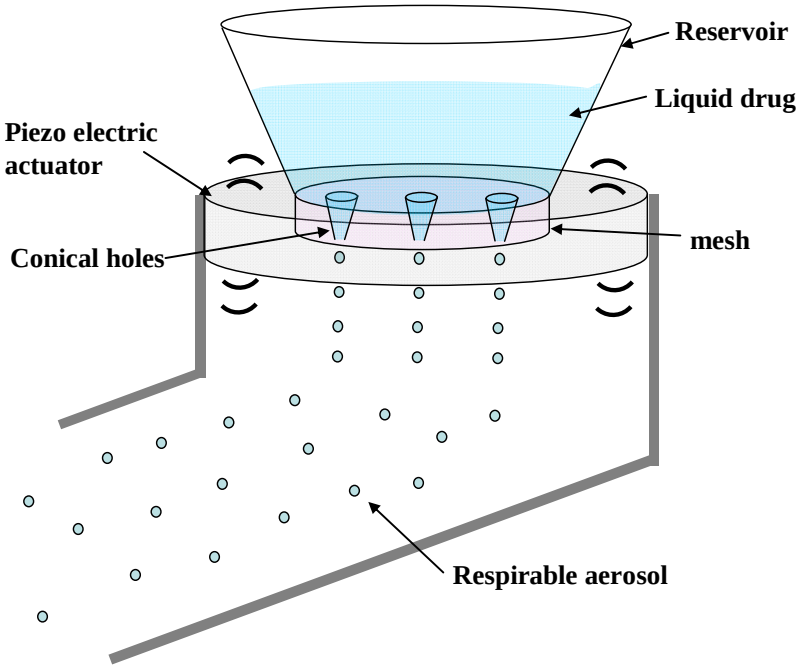
Nébuliseur ultrasonique avec interface d'eau

Les nébuliseurs a tamis

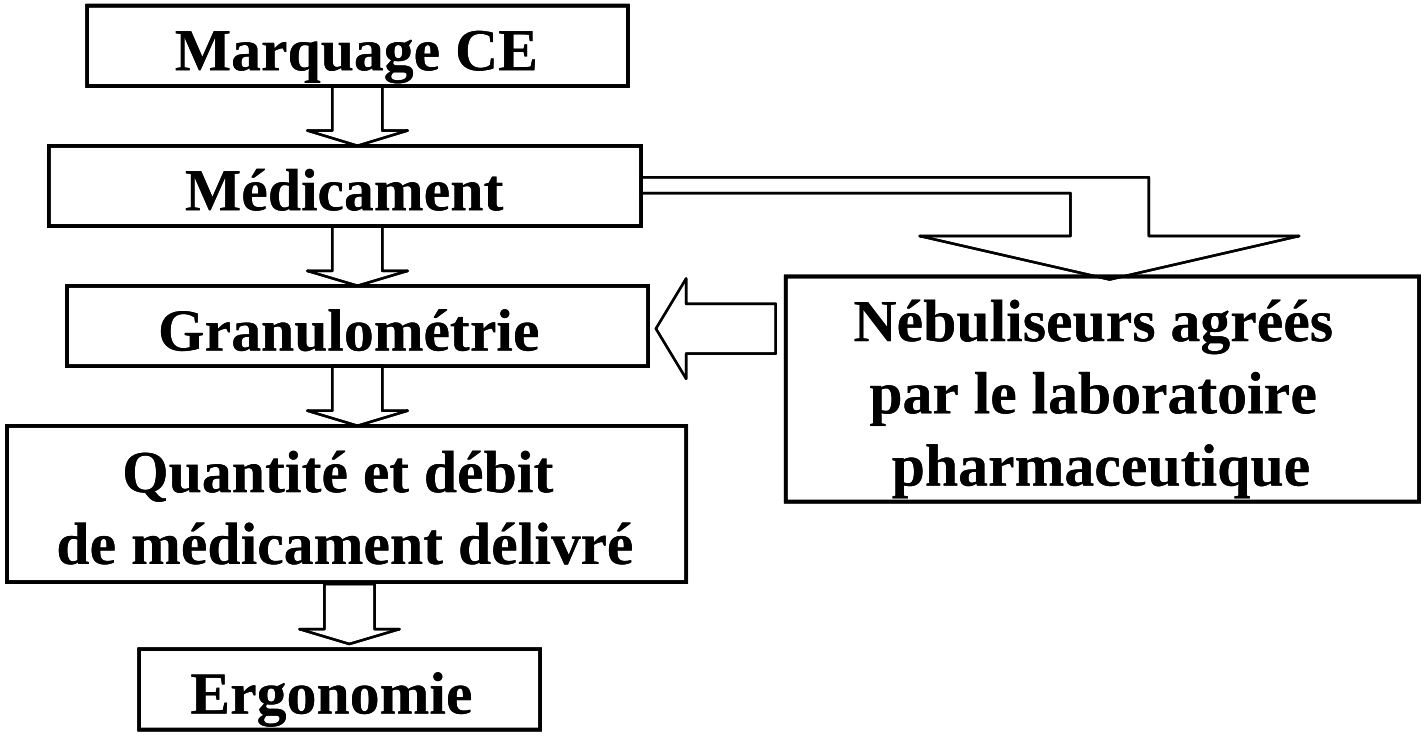
Tamis statique



Tamis vibrant



Organigramme pour le choix du nébuliseur



Médicaments ayant l'AMM pour la nébulisation en 2009

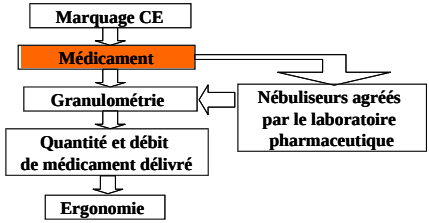
Classe	Molecule	Nom de marque	Présentation	Indication	Nébuliseur associé
Bronchodilatateurs β2 mimétiques	Terbutaline	Bricanyl	Solution pour nébulisation 5mg/2ml	Traitement symptomatique des asthmes aigus graves (nourrissons, enfants, adultes). Traitement des poussées aigues de BPCO de l'adulte	
	Salbutamol	Ventoline	Solution pour nébulisation 1.25mg/2.5ml 2.5mg/2.5ml 5mg/2.5ml		
Bronchodilatateur anticholinergique	Bromure d'ipratroprium	Atrovent	Solution pour nébulisation 0.25mg/1ml 0.25mg/2ml 0.5mg/1ml 0.5mg/2ml	Traitement des asthmes aigus graves de l'adulte et de l'enfant et des poussées de BPCO de l'adulte, en association avec un β2 mimétique d'action rapide	
Corticoides	Dipropionate de beclométhasone	Beclospin	Suspension pour nébulisation 400 µg/1 ml 800 µg/2 ml	Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant sévère de l'enfant.	
	Budesonide	Pulmicort	Suspension pour nébulisation 0.5mg/2ml 1mg/2ml	Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant sévère de l'enfant	Ventstream/Portaneb50 Ventstream/Freeway Pari LC+/ Turbo boy Pari LC Sprint/ Turbo boy Atomisor NL9MP/Abox+
Cromone	Cromoglicate de sodium	Lomudal	Solution pour nébulisation 20mg/2ml	Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme léger persistant. Prévention de l'asthme d'effort	
Antibiotiques	Colistiméthate sodique	Colimycine	Colmycine 1 MUI, poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur Flacon + Ampoule de 3 ml	Traitement des infections bactériennes dues aux germes sensibles à la colistine chez les patients atteints de mucoviscidose, notamment : traitement précoce de la primocolonisation à *Pseudomonas aeruginosa*; traitement des infections pulmonaires chroniques dues *à Pseudomonas aeruginosa*.	Pari LC Star * Pari LC Star/ Turbo boy Eflow rapid
	Diisétionate de pentamidine	Pentacarinat	Poudre pour aérosol et pour usage injectable 300mg/6ml d'eau ppi	Prévention des infections Pneumocystis carinii chez l'immunodéprimé	Atomisor NL5F/ AL Cirrus 1417 Respiromed CR01/CS23 (6l d'air/min et avec un filtre expiratoire)
	Tobramycine	Tobi	Solution pour nébulisation 300mg/5ml	Traitement au long cours des infections pulmonaires chroniques dues à Pseudomonas Aeruginosas chez les patients atteints de mucoviscidoses, âgés de plus de 6ans	Pari LC+ * Pari LC+/Turbo boy Pari LC Sprint/Turbo boy Atomisor NL9M/Abox+

Nébulisation et mucoviscidose, 2008, Performances médicales

Médicaments ayant l'AMM pour la nébulisation en 2009

Mucolytique	Rh Dnase	Pulmozyme	Solution pour nébulisation 2.5mg/2.5ml	Traitement de l'encombrement bronchique pour améliorer les fonction respiratoires des patients atteints de mucovisidose, âgés de plus de 5ans et dont la CVF est >= à 40% de la valeur attendue	Acorn II/Pulmoaid* Airlife Misty/Pulmoaid* Hudson T Up-draft II/Pulmoaid* Respirgard-adapté/Pulmoaid* Aiolos/Ailos* Pari LL/Pari boy* Pari LC/Pari boy SideStream/Portaneb* LS2000/Control dose PariLC Sprint/Turboboy Atomisor NL9M/ Abox+ Atomisor Pocket Eflow rapid
Vasodilatateur	Iloprost	Ventavis	Solution pour nébulisation 20µg/2ml	Traitement de l'HTPA primitive	Ineb* Prodose*
Huile essentielle	Huile de Melaleuca viridiflora	Gomenol	Solution pour aérosol 82.5mg/5ml	Traitement d'appoint dans les états congestifs des voies aériennes supérieures (rhumes, rhinites, rhinopharyngites) chez l'adule et l'enfant de plus de 12 ans	Atomisor NL11/Autosonique box Pari Sinus

Physico chimie du médicament



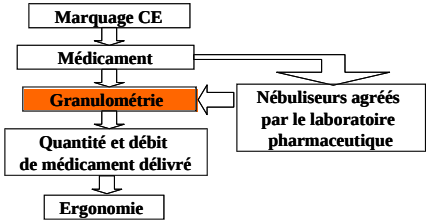
Médicament ≠ solution → Pas d'ultrasoniques

Mélange de médicaments → Pneumatiques

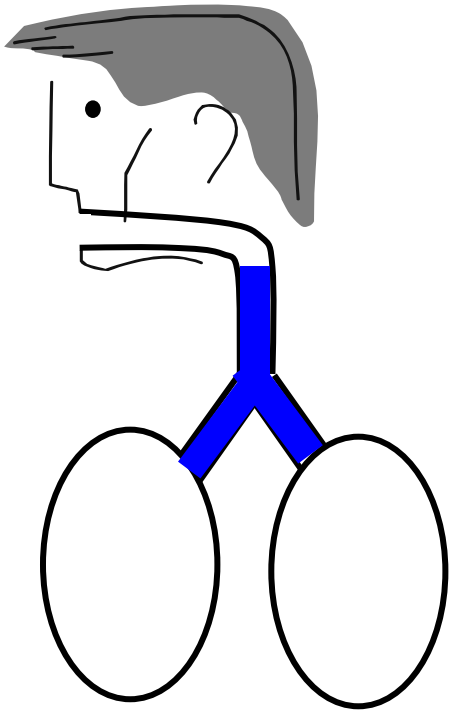
Volume du médicament > 6mL → Ultrasoniques

Volume du médicament: 2mL à 6mL → Pneumatiques et tamis

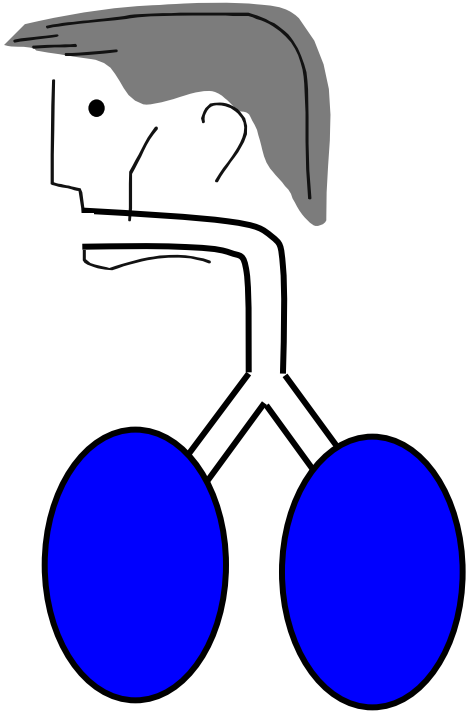
Forte tension de surface (ex colimycine) → Pneumatiques mais attention !



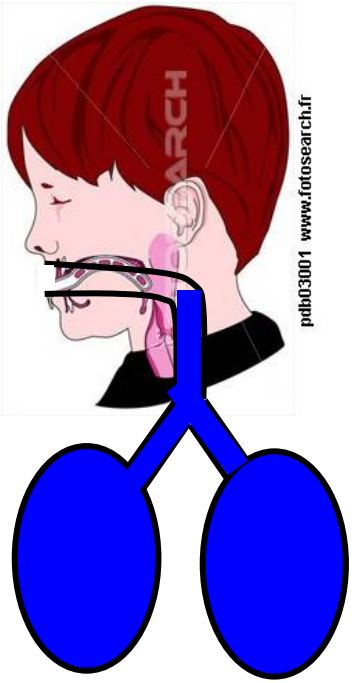
Taille des particules en fonction du site anatomique ciblé



2µm<MMAD<5µm

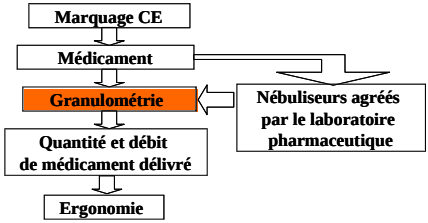


0.5µm<MMAD<2µm

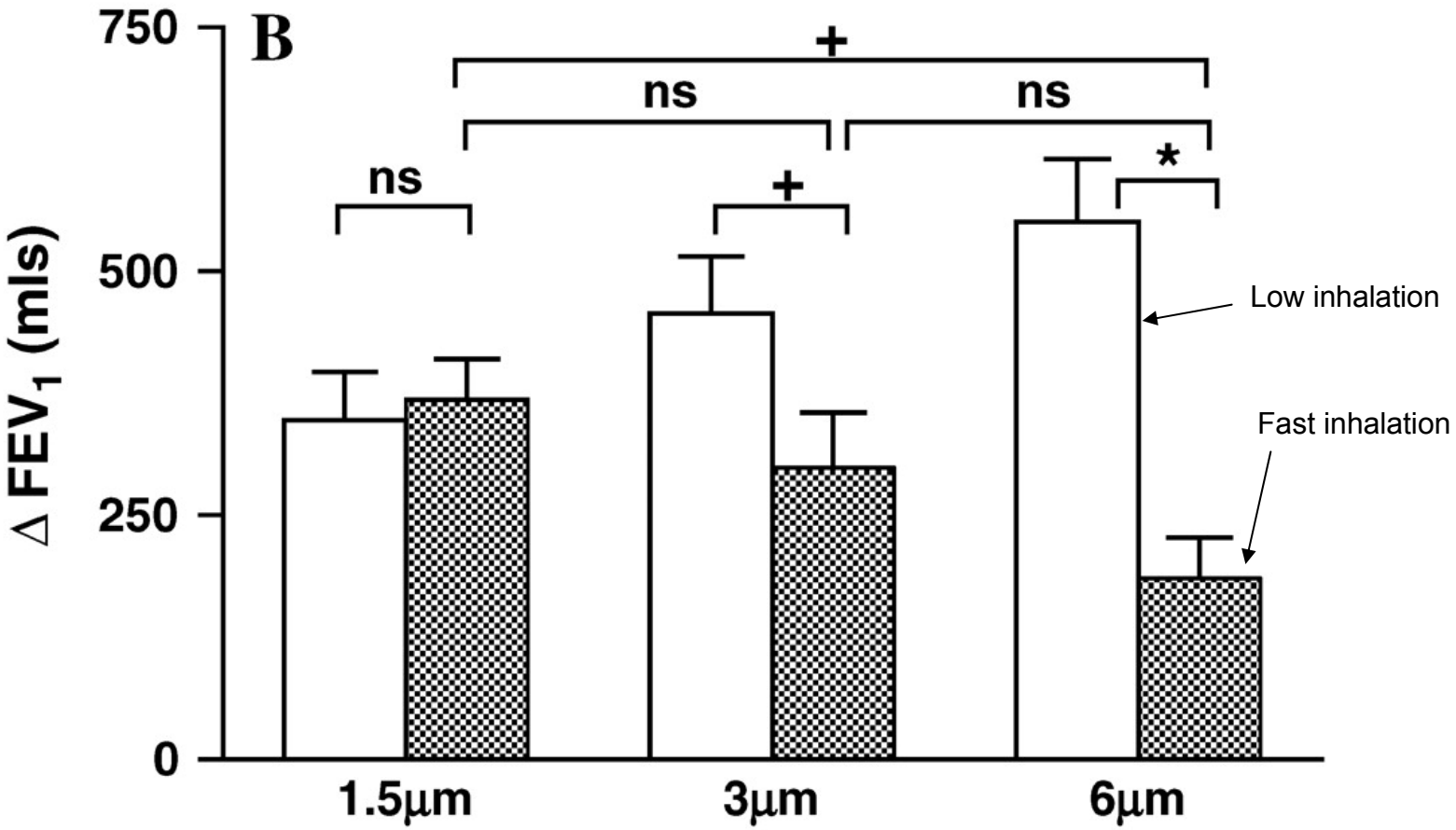


MMAD<2.4µm

Bronchodilatateurs



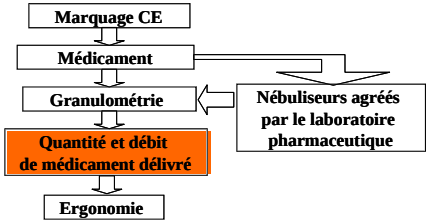
Taille des particules



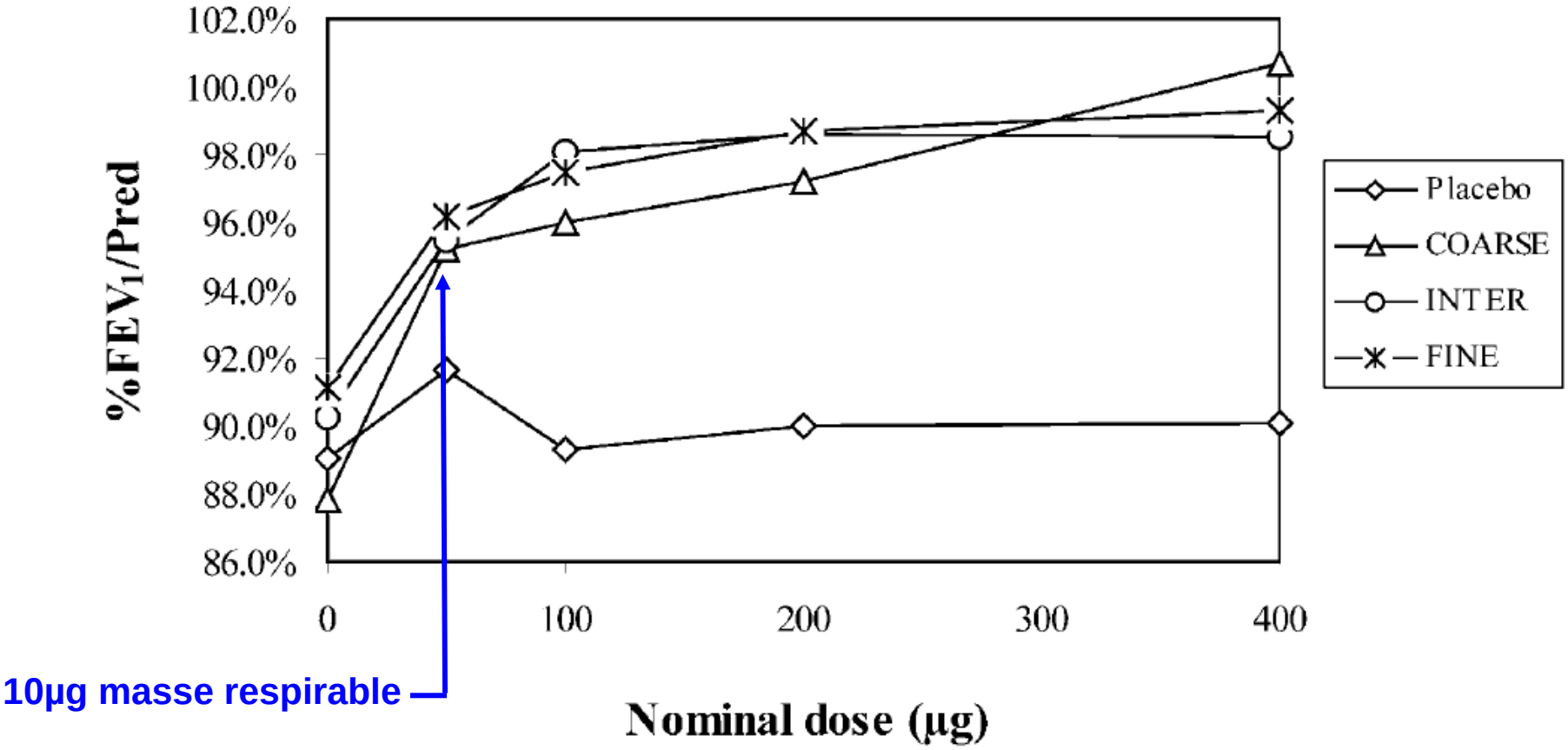
Usmani et al, 2003
Monodisperse aerosol, beta 2

Poumon central

Bronchodilatateurs

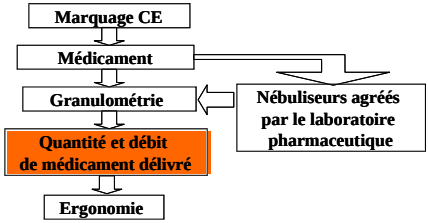


Effet seuil

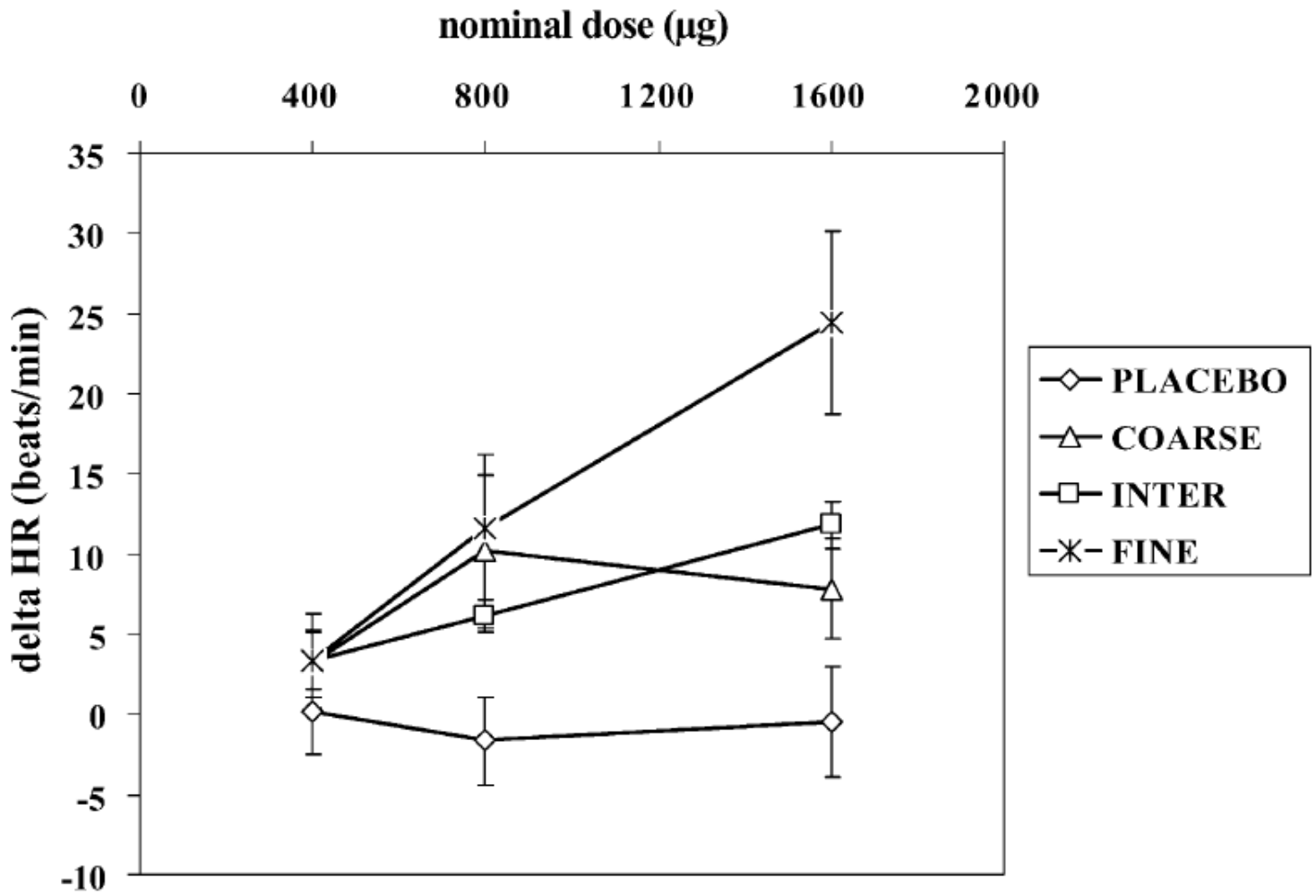


Weda et al, 2002
Beta 2, salbutamol

Bronchodilatateurs



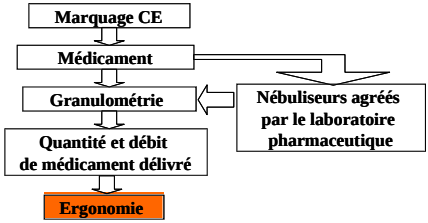
Effets secondaires



Weda et al, 2004

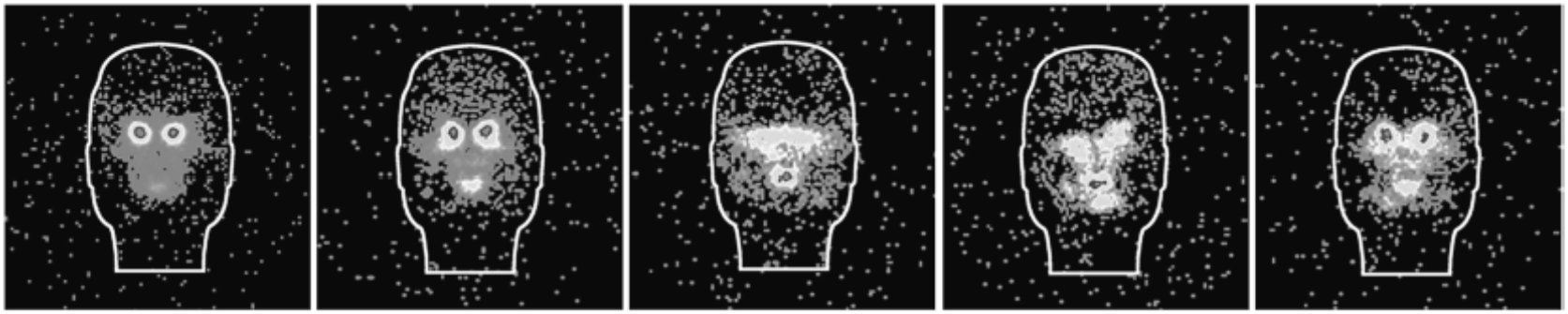
Beta 2, salbutamol

Bronchodilatateurs



Dépôt sur la face et les yeux

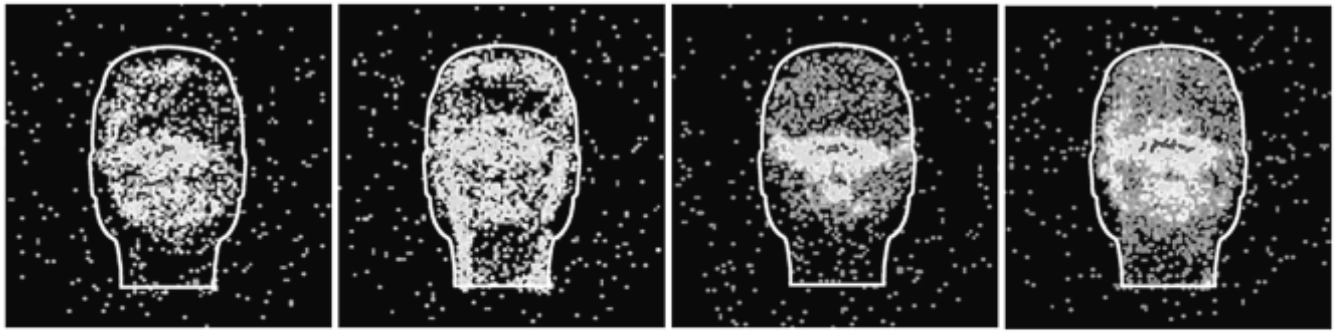
Front-loaded: Neb / Mask



Pari / Laerdal | Pari / Sealflex | Pari / Bubble | Pari / Baby | Pari / Panda

Smaldone et al, 2007

Bottom-loaded: Neb / Mask



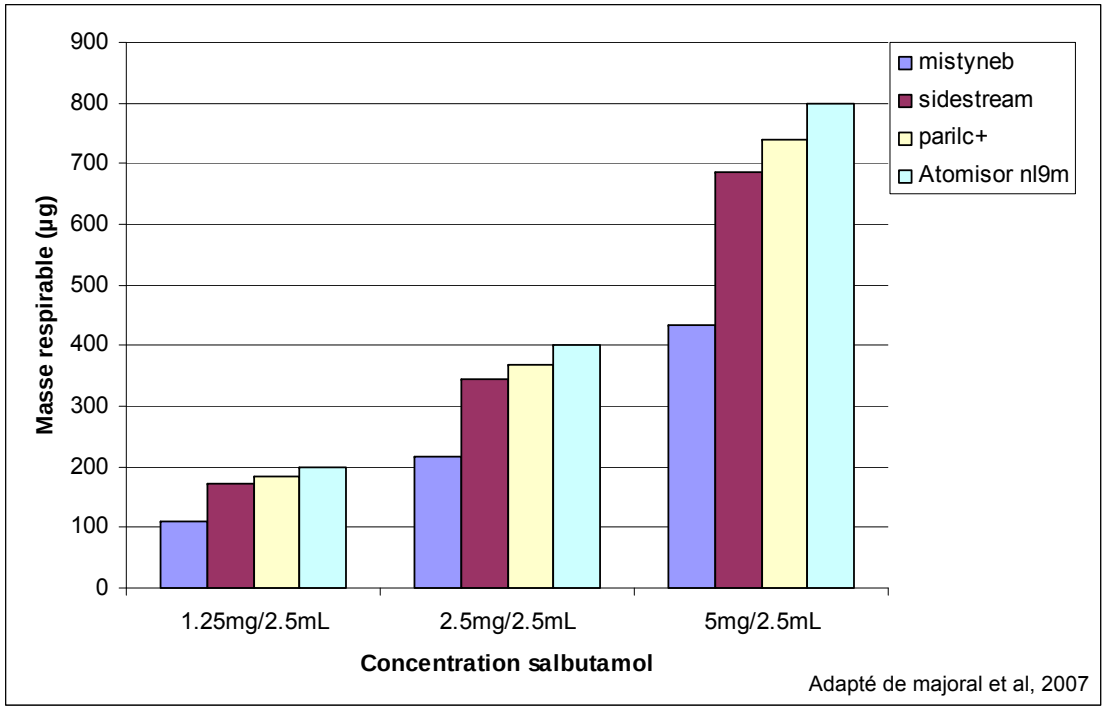
AeroTech / Hudson | AeroTech / Salter | MistyNeb / Salter | MistyNeb / Hudson

Risque glaucome avec anticholinergique

Conclusion choix du nébuliseur pour bronchodilatateurs

Cible anatomique; poumon central: 3µm<MMAD<6µm

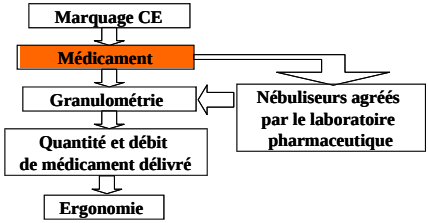
600µg>Masse respirable >10µg

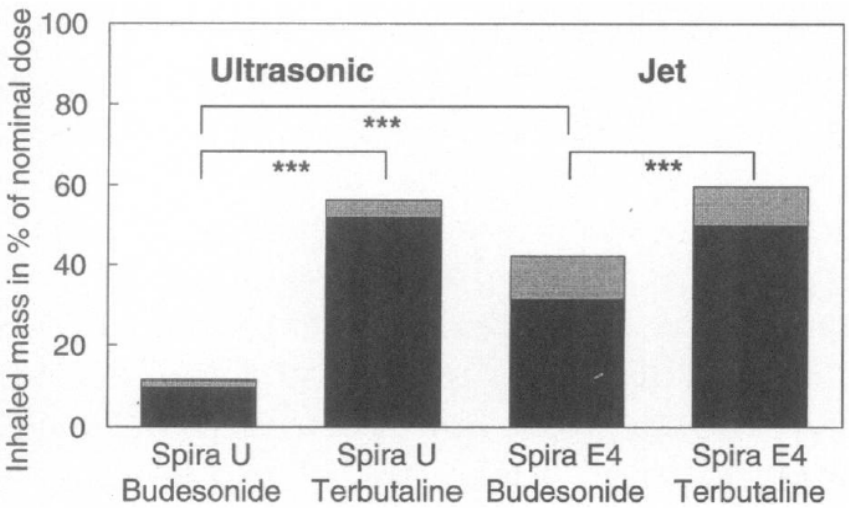


Adapté de majoral et al, 2007

Nebuliseur pneumatique standard sans venturi actif

Corticoïdes





Nikander et al, 1999
budesonide

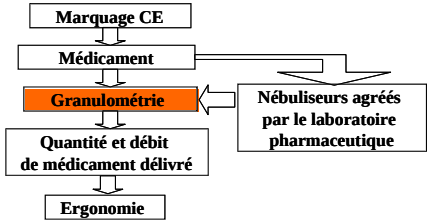
Terzano et al, 2002
beclomethasone

Table 3 Mean percent variations (respect to Visit 0) of spirometric parameters and PD20 recorded during the study among all the patients and in the various groups.

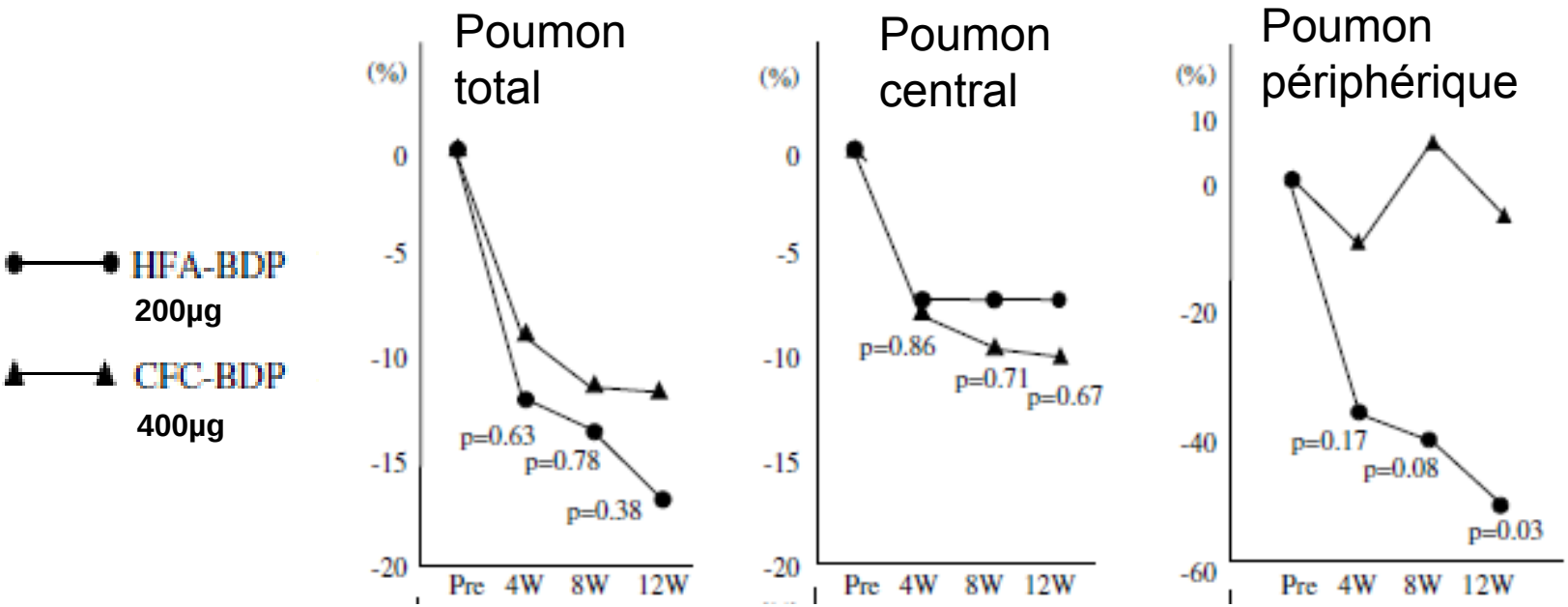
	Visit (%)				Spearman*	ANOVA**
	2	3	4	Final		
FEV1 total patients	6.1	2.7	6.2	8.1	<0.005	
FEV1 Group JG	7.5	3.8	6.8	11.0	NS	<0.05
FEV1 Group JP	9.4	10.3	10.7	15.0	<0.0005	
FEV1 Group US	4.5	−7.7	1.0	−3.3	NS	
PEF total patients	16.5	15.1	20.0	26.3	0.0000	
PEF Group JG	8.8	8.3	11.1	21.5	<0.005	NS
PEF Group JP	32.4	30.2	35.9	43.3	<0.005	
PEF Group US	10.2	8.3	14.0	13.6	NS	
FEF25 total patients	1.7	2.4	5.9	12.9	NS	
FEF25 Group JG	0.7	19.5	19.6	54.0	<0.01	<0.05
FEF25 Group JP	1.2	−4.8	−1.7	0.0	NS	
FEF25 Group US	3.3	−7.5	−1.8	−15.4	NS	
PD20 total patients	127.3	164.7	250.4	270.2	0.0000	
PD20 Group JG	139.4	114.2	268.4	371.7	<0.05	NS
PD20 Group JP	134.6	178.1	270.0	253.2	<0.0001	
PD20 Group US	104.8	196.3	205.0	192.5	<0.01	

Pas d'ultrasoniques

Corticoïdes



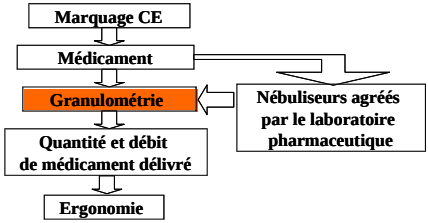
Taille des particules



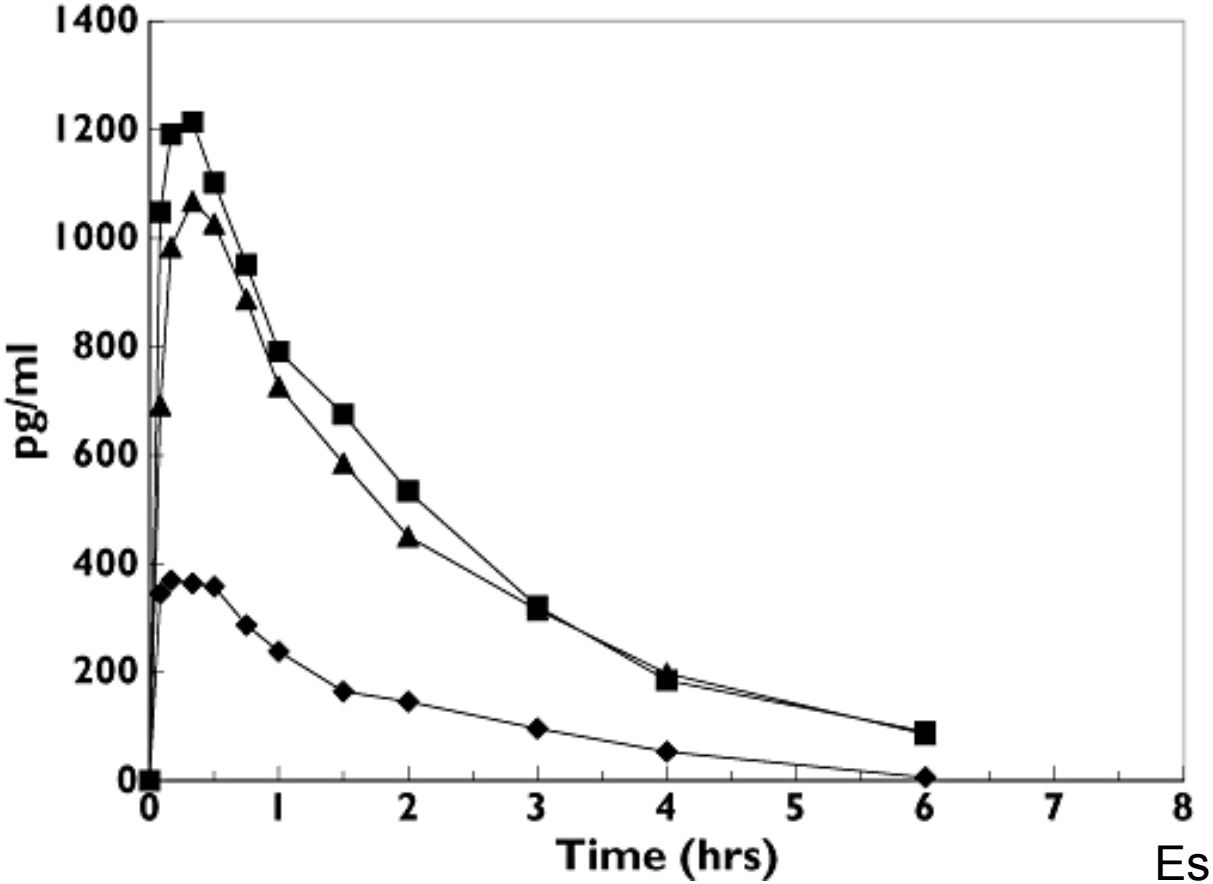
Yamaguchi, 2009
beclomethasone

Inflammation des petites voies aériennes

Corticoïdes



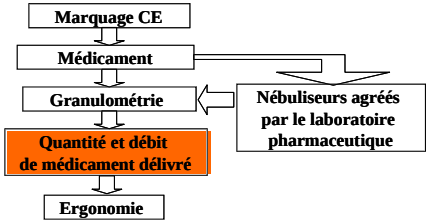
Taille des particules avec nebulizer



Esposito et al, 2007

Figure 2 Mean plasma concentrations of 17-beclomethasone monopropionate (17-BMP) after inhalation of monodisperse aerosols with mass median aerodyamic diameters (MMADs) of 1.5µm (◆), 2.5 µm (▪), and 4.5 µm (▴). Gastrointestinal drug absorption was blocked by ingestion of activated charcoal

Corticoïdes



Effet seuil ?

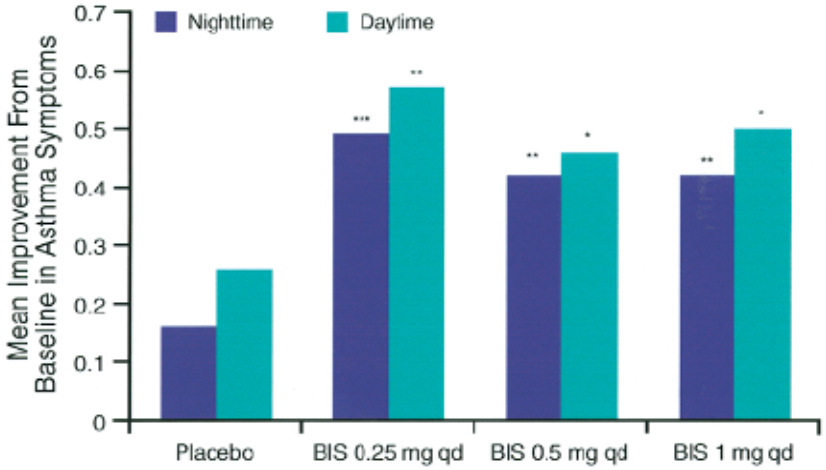


FIG 1. Mean improvement from baseline in nighttime and daytime asthma symptoms over the 12-week study period. $*P \leq .05$, $**P \leq .01$, and $***P \leq .001$ versus placebo. Mean change adjusted for center effect. *BIS*, Budesonide inhalation suspension; *qd*, once daily. Adapted with permission from *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999;83:231-9.

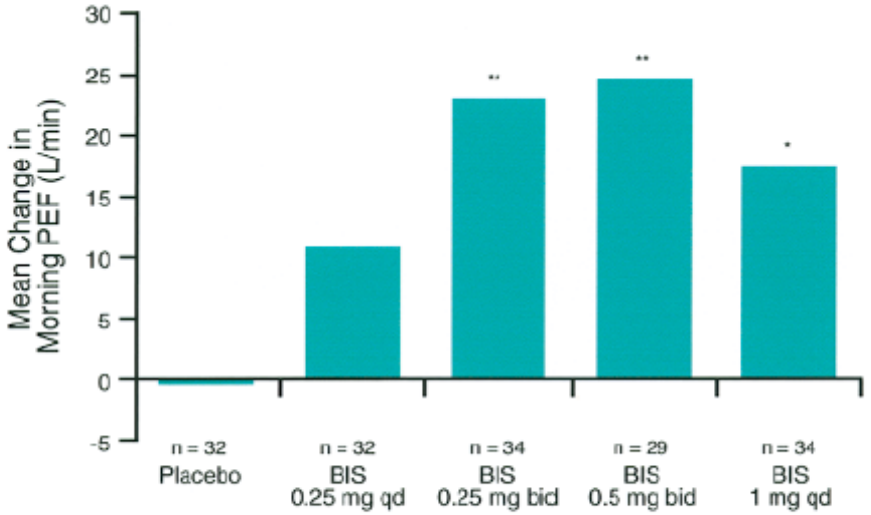


FIG 8. Mean change from baseline in morning PEF. $*P \leq .05$ and $**P \leq .01$ versus placebo. Mean change adjusted for center effect. *BIS*, Budesonide inhalation suspension; *qd*, once daily; *bid*, twice daily. Data from *Pediatrics.* 1999;103:414-21.

Conclusion choix du nébuliseur pour corticoïdes

Cible anatomique; poumon central + poumon périphérique?? : 2µm<MMAD<5µm

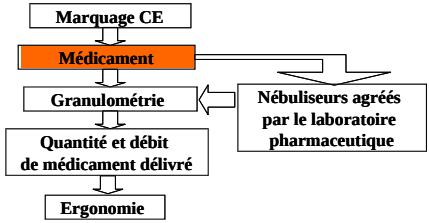
Effet seuil ???

Dépôt sur la face et les yeux: Risque de cataracte !!!

→ Nebuliseur pneumatique à venturi actif ou nébuliseur à tamis

Nébuliseurs à tamis validés: Tezuka et al, 2008 (Micro air vs Eflow vs Pari Lc+)

Antibiotiques



Tobi: 300mg/5mL (solution)
Amikacine: 500mg/4mL (solution)
Colimycine: 1MU/3mL (forte tension de surface :mousse avec certains pneumatiques)

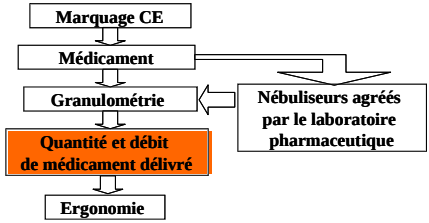
Taille des particules: Idéalement poumon profond (infection PP)

Masse délivrée: Relation dose / effet (masse max)

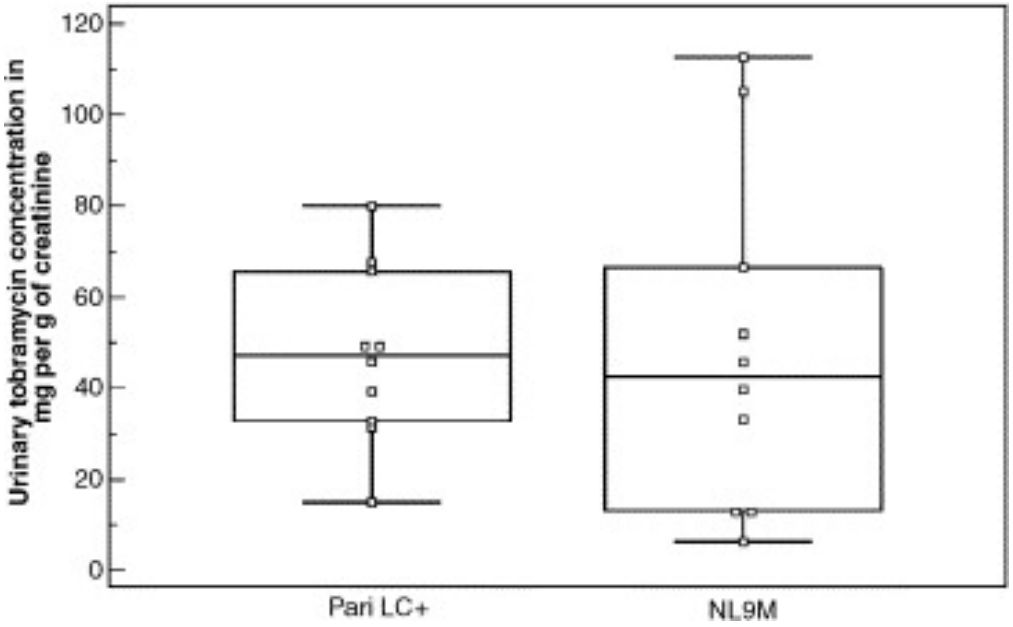
Débit: concentration dépendant (débit max)

Nebuliseur ultra performant en terme de masse inhalable et de débit
Reference Tobi: Pari LC+
Reference Colimycine: Pari LC Star

Antibiotiques



Tobramycine chez les jeunes enfants

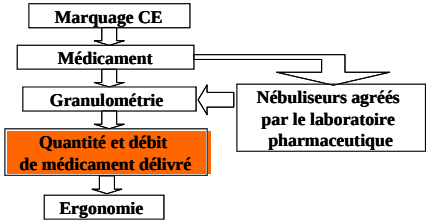


22min

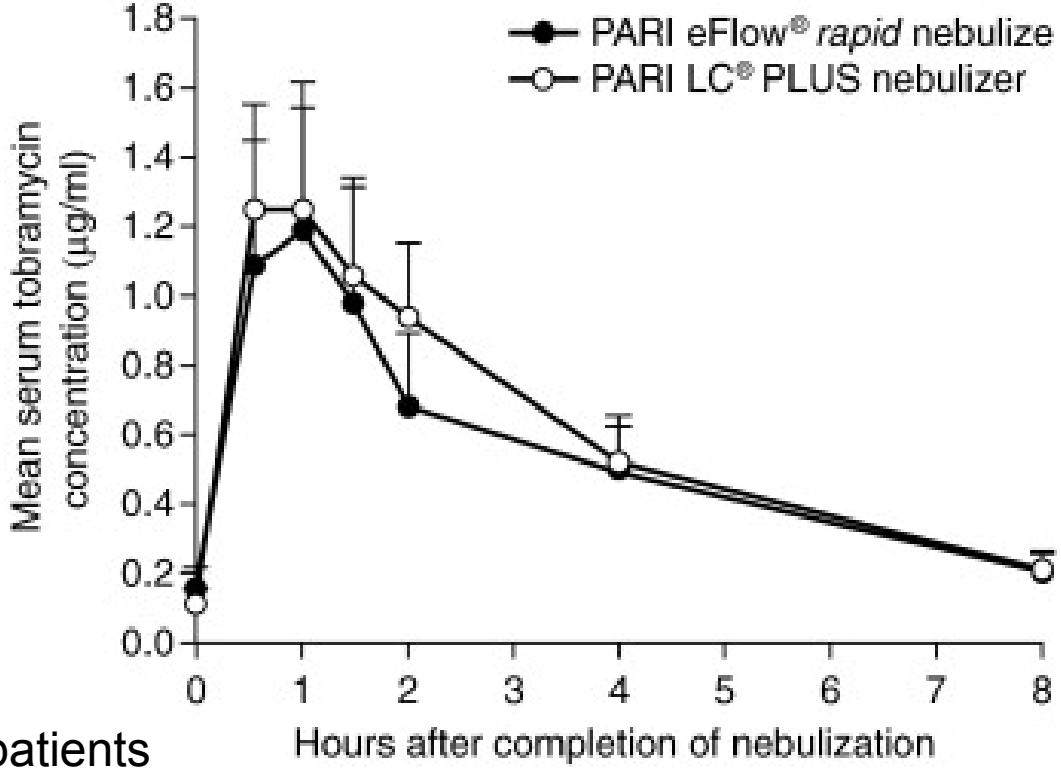
12min

Clavel et al, 2007

Antibiotiques



Tobramycine chez l'adulte



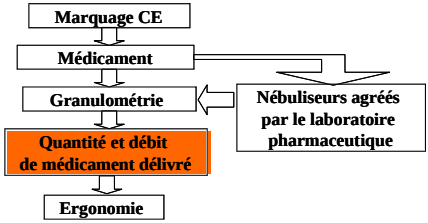
8min

18min

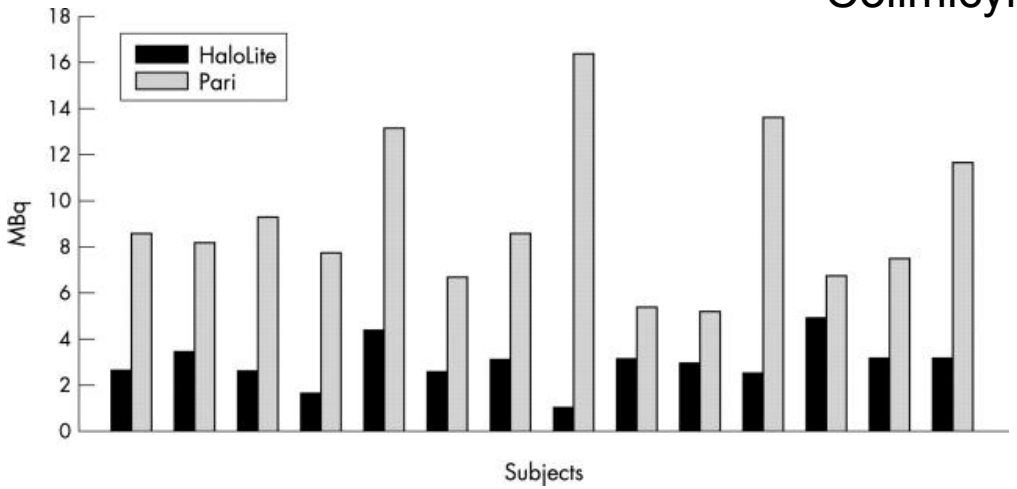
25 patients

Hubert et al, 2009

Antibiotiques



Colimicyne



Katz el al, 2001

Système de nébulisation	Masse inhalable (µg)	DAMM (µm)	Temps (min)
Aeroneb Go	25±3	4.6±0.4	30±1
Eflow rapid (9)	20±3	4.8±0.4	5±1
Pari LC Star (9)	33±1	3.2±0.2	10

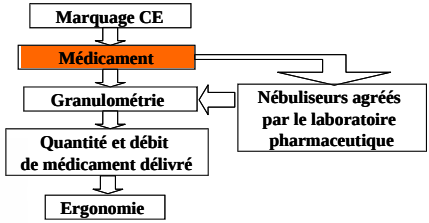
53* Reduced treatment time for colistimethate sodium solution (Colistin CF) aerosolized by eFlow® rapid, a novel electronic nebuliser

M. Keller, M. Hug, A. Bucholski. *PARI GmbH, Aerosol Research Institute, Munich, Germany*

Conclusions: Delivered and respirable doses were comparable for the PARI LC PLUS® and eFlow® rapid, but slightly higher for the PARI LC STAR®. However, nebulisation time was 2.5–3.3 fold shorter for eFlow® rapid helping to improve both, compliance and quality of life.

Mucolytique

Activité de la RhDnase



	MMAD (μm)*	Geometric Standard Deviation†	Respirable Fraction‡ %	Fine Particle Fraction§ %
MicroAir (mean ± SD)	4.3 ± 0.5	2.8 ± 0.3	56.7 ± 3.0	40.7 ± 6.1
Pari LC+ (mean ± SD)	4.2 ± 0.5	2.7 ± 0.4	56.3 ± 4.1	44.0 ± 6.2

* $P = .77$
† $P = .69$
‡ $P = .92$
§ $P = .66$
MMAD = mass median aerodynamic diameter

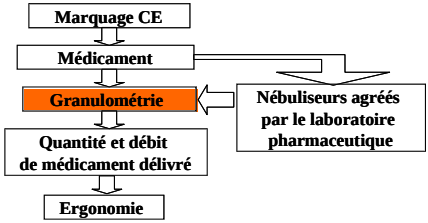
	Time to Dryness (min)*	Output Efficiency (%)†‡	Total Nebulizer Output (mg)†‡	Filter Mass (mg)§‖
MicroAir (mean ± SD)	6.1 ± 0.5	88.0 ± 1.7	2.2 ± 0.03	1.30 ± 0.4
Pari LC+ (mean ± SD)	7.2 ± 0.5	67.8 ± 4.6	1.7 ± 0.1	1.21 ± 0.05

* $P = .03$
† Output is determined via nebulizer weight difference before and after nebulization.
‡ $P < .001$
§ Filter mass = amount of rhDNase deposited on filter, assayed via enzyme activity.
‖ $P = .24$

Jonhson et al, 2008

Arulmu et al, 2007: Rhdnase toujours active par mesh

Mucolytique



Théoriquement : poumon central

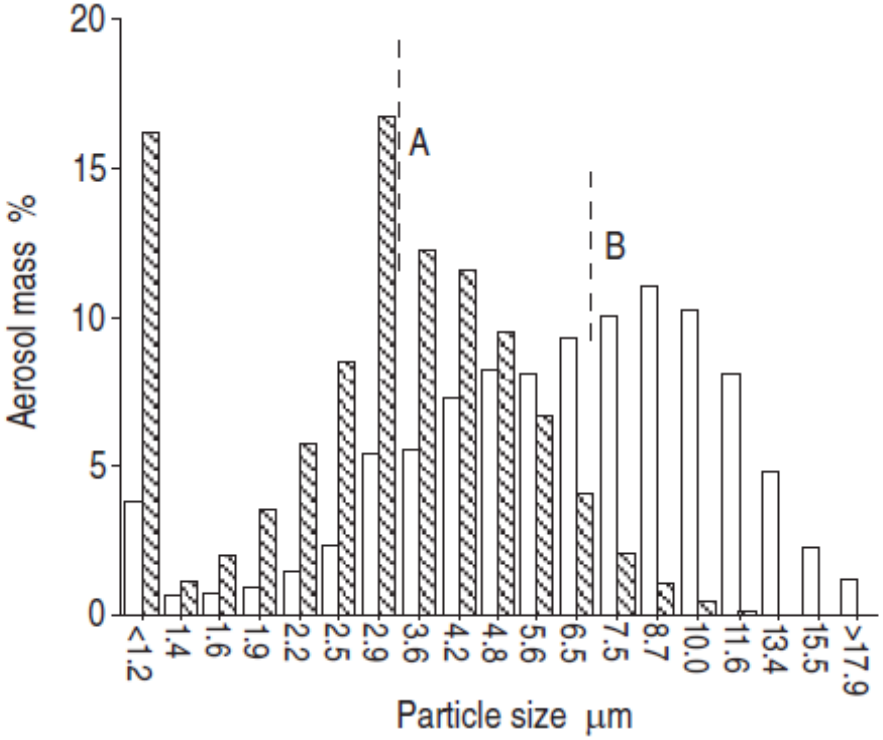


Table 4. – Changes (Δ) in pulmonary function from baseline

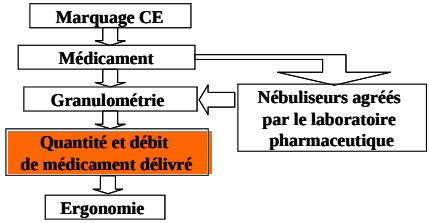
	Sidestream/ CR50 (n=86)	Hudson/ Pulmo-Aide (n=87)	p-value#
ΔFEV_1 %	16 (7–25)	11 (4–25)	0.14
ΔFEF_{25-75} %	14 (-5–28)	7 (-4–25)	0.18
ΔFVC %	12 (5–20)	10 (5–22)	0.70

Percentage changes are presented as median, with interquartile range in parenthesis. #: Mann-Whitney U-test.

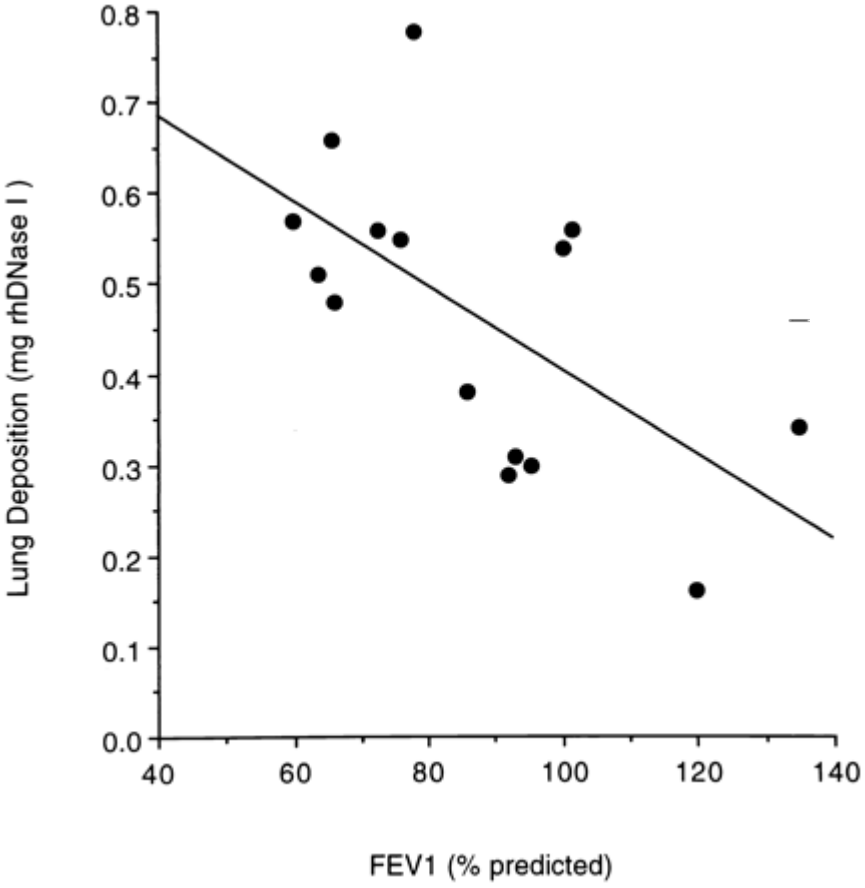
Shah et al, 1997

+ Geller et al, 1998: 2.1µm vs 4.9µm NS

Mucolytique

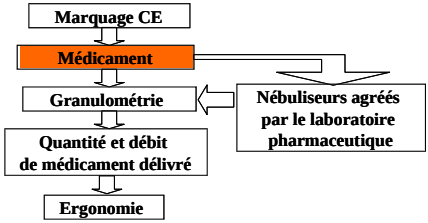


Effet in vivo sur la viscosité du mucus?



Diot et al, 1997

Anti parasitaire

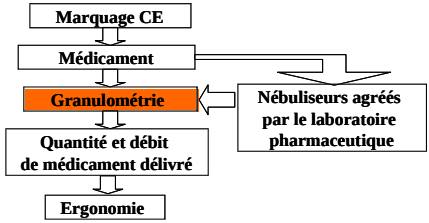


Pentamidine (pneumocystis carinii)

Variable	Fisoneb (n=1,151)		Respirgard II (n=611)		p Value
Breakthrough PCP, No. (%)					
Confirmed					
Primary	36	(4.0)	7	(1.6)	0.03
Secondary	26	(10.0)	3	(1.7)	0.01
Highly probable					
Primary	5	(0.6)	9	(2.1)	0.03
Secondary	2	(0.8)	8	(4.5)	0.03
Total					
Primary	41	(4.6)	16	(3.7)	0.44
Secondary	28	(10.8)	11	(6.3)	0.1
Subgroup analysis					
primary prophylaxis	4	(1.9)	1	(1.7)	0.63
CD4, 201-300/mm^3					
Length of treatment before confirmed PCP, mean (range)					
Primary, d	328	(18-880)	350		(108-841)
Secondary, d	339	(6-868)	350		(9-748)

McLvor, 1996

Anti parasitaire



Pentamidine

Table 4—*Regional Deposition**

Subject No.	Respirgard II	Aero Tech II	Portasonic	Fisoneb
1	0.35	0.44	0.43	0.46
2	0.29	0.27	0.26	0.49
3	0.20	0.21	0.22	0.25
4	0.27	0.27	0.25	0.26
5	0.21	0.29	0.29	0.28
6	0.29	0.42	0.42	0.43
7	0.22	0.27	0.20	0.28
8	0.21	0.34	0.27	0.42
9	0.25	0.36	0.50	0.42
Mean	0.25	0.31	0.32	0.37
SD	0.05	0.08	0.11	0.10

*Data represents asymmetry index. See text for details. Mean values, $p<0.01$ by ANOVA.

Ilowite, 1991

Dépôt poumons: Fisoneb > Respirgard II
Dépôt ORL: Fisoneb> Respirgard II
Dépôt poumon central: Fisoneb > Respirgard II
Effets secondaires: Fisoneb>Respirgard II

Riordan, 1994, Fisoneb depot central +++ vs respirgard

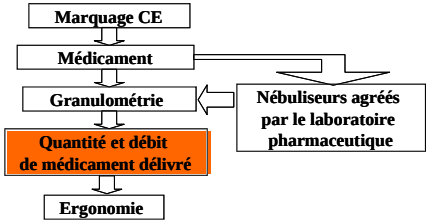
Table 6—*Extrapulmonary Deposition**

Subject No.	Respirgard II	Aero Tech II	Portasonic	Fisoneb
1	0.30	0.72	2.01	2.30
2	0.59	1.95	1.96	5.90
3	0.13	1.45	1.32	4.36
4	0.29	5.43	6.55	3.07
5	0.60	2.83	5.10	4.76
6	0.50	4.52	7.69	6.69
7	0.79	4.91	3.89	7.17
8	0.07	2.44	3.43	5.79
9	0.35	0.35	7.64	4.12
Mean	0.40	2.73	4.40	4.91
SD	0.24	1.85	2.47	1.63

*Data represents percentage of dose originally in nebulizer which deposited in subjects' oropharynx and subsequently swallowed into the stomach. Mean values, $p<0.0001$ by ANOVA.

Katzman, 1992: bronchospasme dans 26% des cas avec ultrasonique

Anti parasitaire



Pentamidine

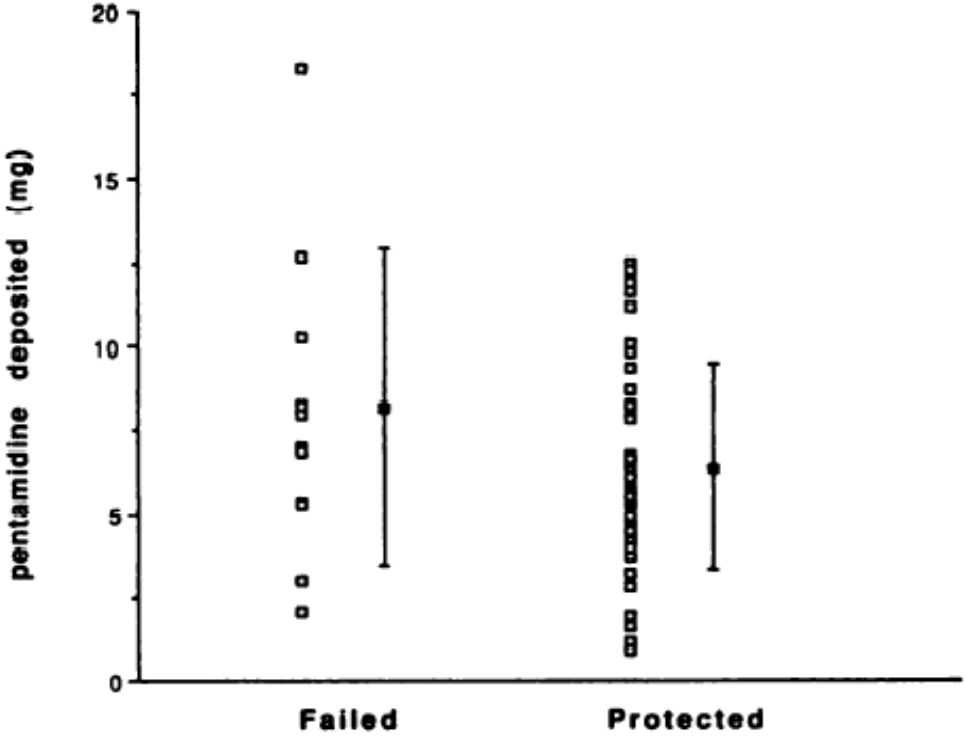
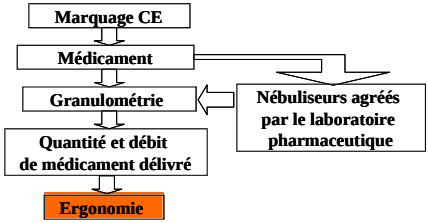


FIGURE 3. Individual values of deposited pentamidine (milligrams) in those patients who failed *P carinii* prophylaxis (left) and those who remained free of infection over the period of observation (right); mean ± SD are also shown.

Smaldone et al 1992

Anti parasitaire



Pentamidine

Table 1—*Results of Analysis of Urine of Health Care Workers over 11 Month Period, Together with Average Number of Treatments Given per Month by Each HCW*

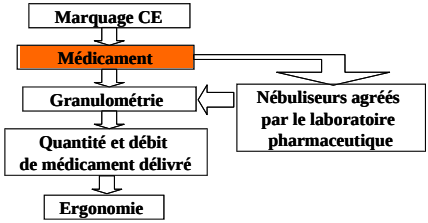
	No. pts/month	Months of Study 1	3	5	7	8	9	10	11
HCW 1	4	1.30	0	0	0	—*	0	—	—
HCW 2	10	1.74	0	0	0	—	0	—	--
HCW 3	4	11.06†	0	0	0	18.12	0	—	—
HCW 4	10	0	0	0	0	0	0	—	—
HCW 5	50	3.05	0	—	—	1.52	0	0‡	0‡

Results are expressed as ng of pentamidine per mg creatinine per ml of urine.

	Mg pentamidine/30 min treatment mean (±SE)	*t* test
Tidal breathing without noseclips	0.125 (0.023)	—
Tidal breathing with noseclips	0.470 (0.305)†	pNS
Coughing	0.792 (0.236)	$p=0.036$
Disconnected nebulizer	44.916 (0.705)	$p<0.0001$

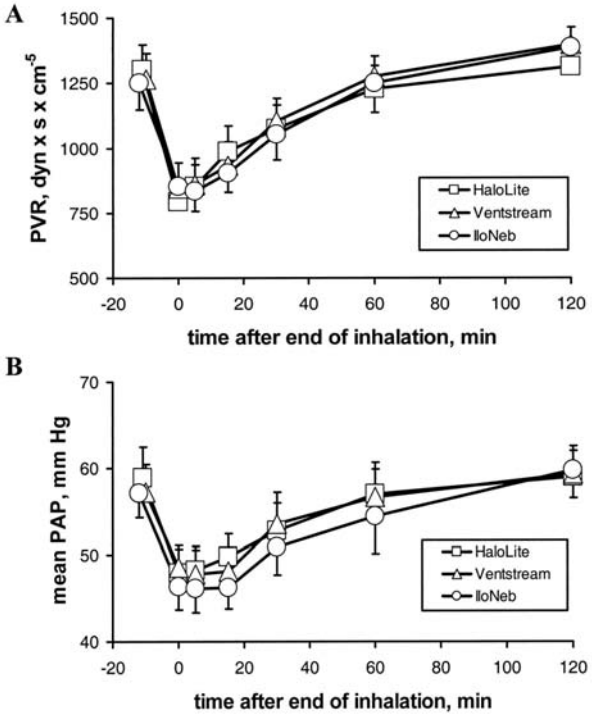
normal volunteer : peak concentration of 9.5 ng/mg creatinine/ml
HCW : peak concentration of 18.2 ng/mg creatinine/ml.

Vaso dilatateur



Olschewski et al, 2003

Illoprost

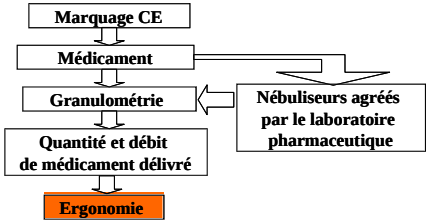


Relation dose effet
Effet secondaire ??? (tachycardie pour IV)

Gessler 2001: ultrasonique vs jet : NS

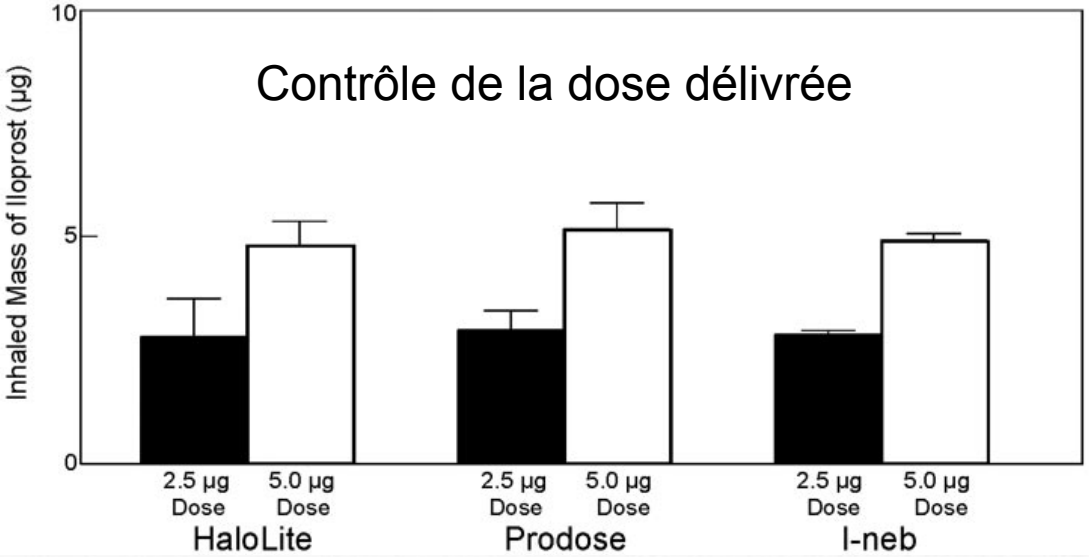
Characteristics	Ilo-Neb	Ventstream	HaloLite
In vitro characteristics of nebulizing devices (tidal volume 0.67 L, 15 cycles per min)			
Particle size (MMAD), µm	3.5	3.8	4.3
Mass flow (output rate of the nebulizer), µL/min	28	65	62
Dosing regimens for delivery of 5 µg of iloprost at the mouthpiece			
Iloprost concentration of the inhalation solution, µg/mL	15	8	10
Volume filled into the inhalation device, mL	4	5	2.5
Inhalation time, min	12	10	approximately 11†

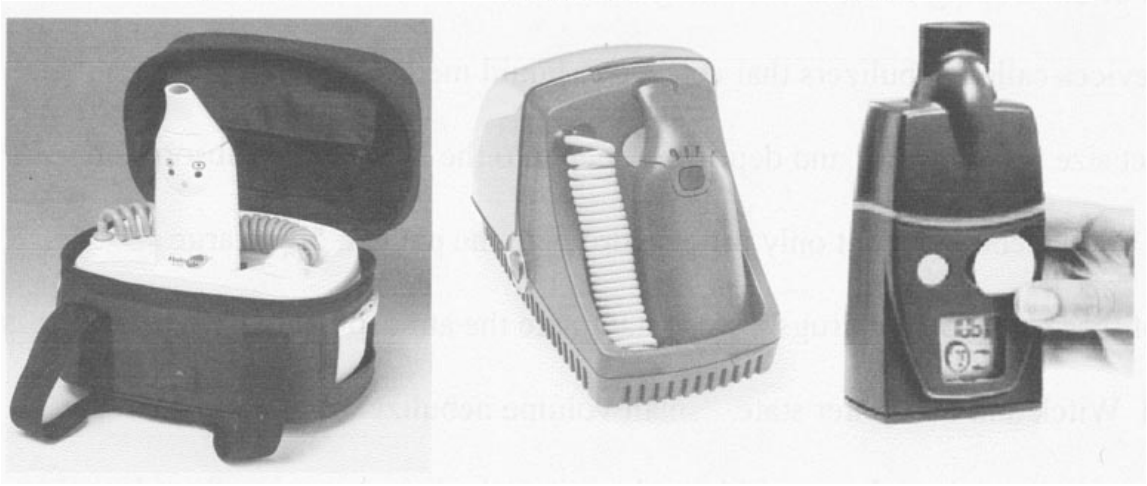
Vaso dilatateur



6 à 9 nebulisations/jour !!!

Illoprost





10 min

10 min

6 min

CONCLUSION

Bronchodilatateurs: 3µm<MMAD<6µm + nébuliseur pneumatique standard +++
tout types de nébuliseurs

Corticoides: 2µm<MMAD<5µm + nébuliseur pneumatique à venturi actif
mesh nebulizer
pas d'ultrasonique pour suspensions

Antibiotiques: 2µm<MMAD<5µm + nébuliseur pneumatique à venturi actif
+ fort débit aérosol
mesh nebulizer validé (ex Eflow rapid pour Tobi)

Mucolitique :3µm<MMAD<6µm + nébuliseur pneumatique à venturi actif
mesh nebulizer
ultrasonique préalablement validé (ex LS200)

Antiparasitaire: 0.5µm<MMAD<2µm + nébuliseur pneumatique +Filtre expiratoire

Illoprost: Ineb