



Optimisation de la nébulisation du salbutamol chez l'enfant sous ventilation mécanique

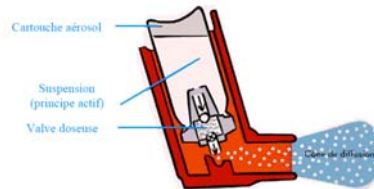
Anne-Laure Sidler-Moix
Pharmacienne

Supervision
Pr. André PANNATIER
Pharmacien chef
Service de pharmacie - CHUV - Lausanne

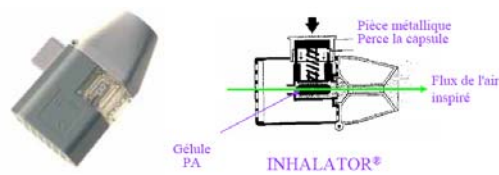
Contexte

- **Aérosolthérapie:**
 - Comment?

Inhalateur pressurisé à valve doseuse



Inhalateur à poudre sèche



Nébuliseur (pneumatique, ultrasonique, à maille vibrante)

Delie F., Formes pharmaceutiques destinées à l'administration des voies aériennes inférieure, Aérosol, cours de galénique 3ème année bachelor sciences pharmaceutiques

Contexte

- **Aérosolthérapie:**
 - Comment?
 - Pourquoi?

Pathologies pulmonaires	Pathologies systémiques
Mise en place rapide de la réponse thérapeutique	Voie d'administration non invasive
Diminue la survenue d'effets indésirables systémiques	Contourne le premier passage hépatique
Contourne l'absorption gastro-intestinale ainsi que le premier passage hépatique	Cinétique d'absorption reproductible
Permet d'obtenir avec des doses plus faibles des effets thérapeutiques similaires ou supérieurs à ceux obtenus lors d'administrations par voie systémique de doses usuelles	Présente un métabolisme moins important ainsi qu'un environnement moins hostile que celui rencontré dans le tractus gastro-intestinal
Permet de délivrer de grandes quantités de principes actifs directement au site d'action	

Contexte

- **Aérosolthérapie:**
 - Comment?
 - Pourquoi?
 - Quand?

- **Classiquement:**

- Asthme aigu grave
- Broncho-pneumopathie obstructive chronique
- Mucoviscidose
- Hypertension artérielle pulmonaire
- Prévention du bronchospasme post-opératoire
- Ventilation mécanique



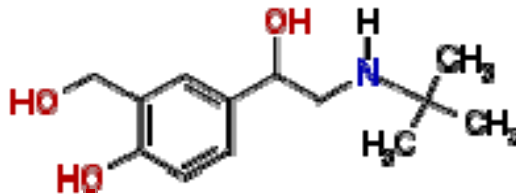
- **Nouvelles approches :**

- Insuline (diabète)
- Morphine (dyspnée)
- Héparine (anti-coagulant et anti-inflammatoire)
- Furosémide (asthme)
- Interféron et autres cytokines (immunomodulation)
- Vaccination (rougeole)
- Chimiothérapie (cancer bronchique)
- Imagerie (diagnostique)

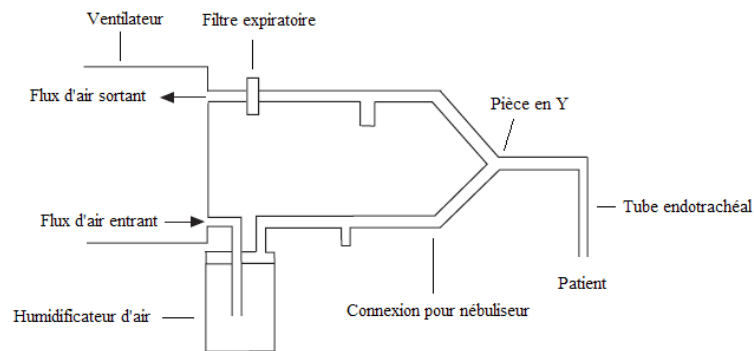


Contexte

- **Aérosolthérapie:**
 - Pourquoi?
 - Quand?
 - Comment?
- Revue de l'utilisation du salbutamol aux SIP



La ventilation mécanique :



Harvey, C. J. et al., Comparison of jet and ultrasonic nebulizer pulmonary aerosol deposition during mechanical ventilation. *Eur Respir J* **10** (4), 905 (1997)

Axe de recherche

- 1^{ère} étude in vitro
- Etude actuelle:
 - In vitro
 - ✓ Mise au point d'un modèle expérimental in vitro pour tester les performances des différents nébuliseurs
 - ✓ Tests des performances des nébuliseurs sur ventilateur
 - In vivo

Etude in vitro

Nébuliseurs:

Pneumatique:

Sidestream® (Profile Therapeutics, Royaume-Uni)

Maille vibrante:

Aeroneb® Pro, (Galway, Ireland)

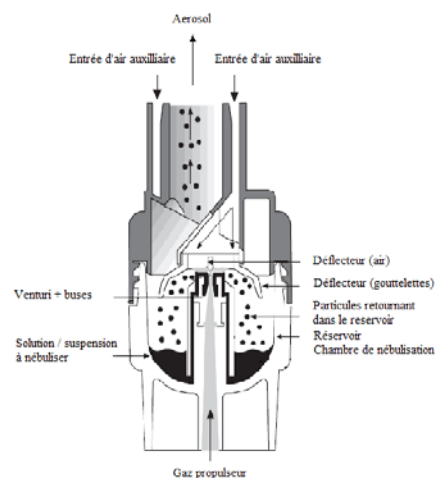
Aeroneb® Solo, (Galway, Ireland)

Ultrasonique:

Multisonic Infra Control® Type MN 81100, (Schill GmbH, Allemagne)

Nébuliseur pneumatique

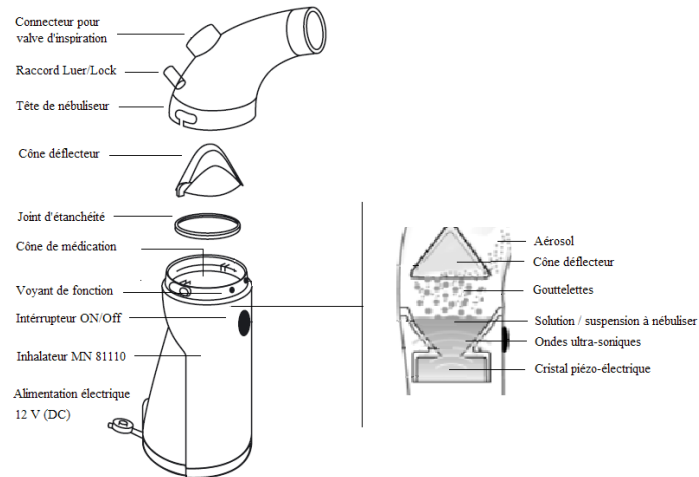
Sidestream® (Profile Therapeutics, Royaume-Uni)



Modifié d'après : O'Callaghan, C., Barry, P. W., The science of nebulised drug delivery. *Thorax* 52 Suppl 2, S31 (1997)

Nébuliseur Ultrasonique

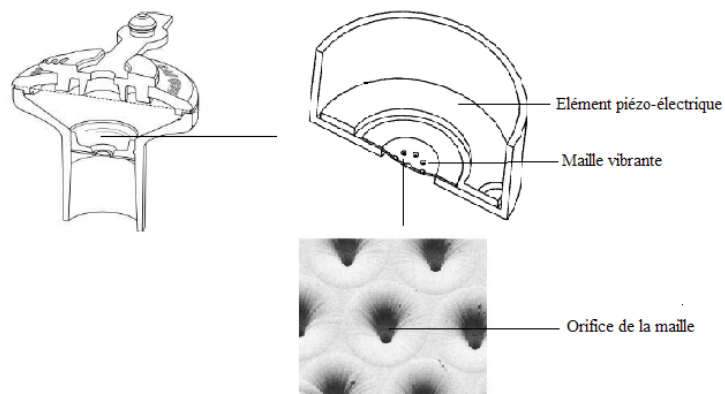
Multisonic Infra Control® Type MN 81100, (Schill GmbH, Allemagne)



Modifié d'après la manuel d'utilisateur Multisonic Infra Contrôl, Schill GmbH

Nébuliseur à maille vibrante

Aeroneb® Pro et Aeroneb® Solo, (Galway, Ireland)



Modifié à partir de : Fink, J.B., Power J., Comparison of a Novel Aerosol Generator with standard Ultrasonic Nebulizer Designed for use During Mechanical Ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* **163**, A127 (2001)

Etude in vitro

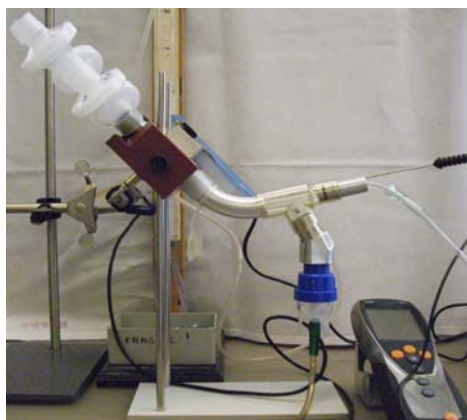
Montage:



Multisonic Infra Control®

Etude in vitro

Montage (suite):



Sidestream®

Etude in vitro

Critères de performance des 4 nébuliseurs :

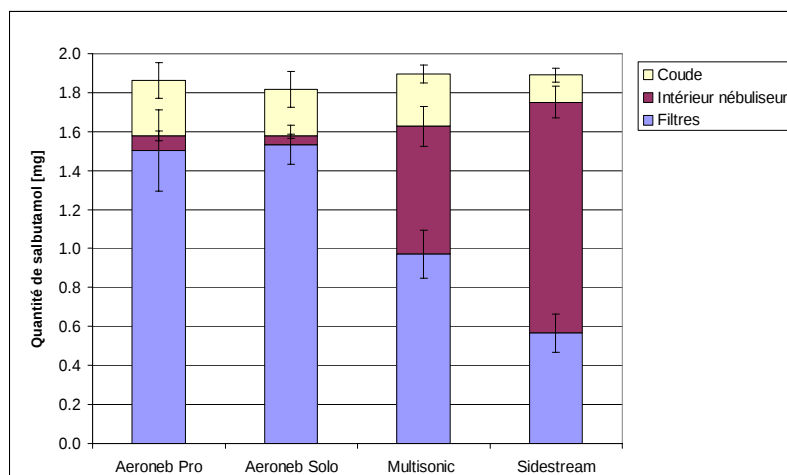
- Quantité de salbutamol déposée sur les filtres
- Quantité de salbutamol déposée au niveau du coude
- Quantité de salbutamol non nébulisé (volume mort)

Autres paramètres évalués :

- L'évolution, au cours de la nébulisation, de la température de la solution à nébuliser.
- L'évolution, au cours de la nébulisation, de la température de l'aérosol.
- L'évolution, au cours de la nébulisation, de l'osmolalité de la solution à nébuliser.

Etude in vitro

Dosage du salbutamol



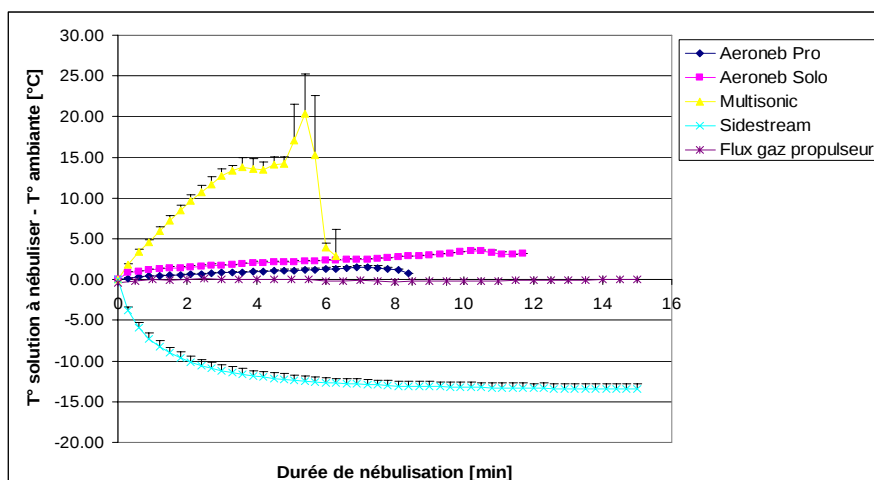
Etude in vitro

Nébuliseur	Coude [%]	Intérieur nébuliseur [%]	Filtres [%]	Total [%]
A. P.	13.8 ± 7.2	3.6 ± 1.9	73.1 ± 15.3	90.5 ± 7.2
A. S.	11.5 ± 5.5	2.2 ± 0.5	74.5 ± 6.1	88 ± 4.8
Ms.	13.0 ± 2.7	31.8 ± 6.2	47.1 ± 7.4	91.9 ± 4.2
S.	6.7 ± 2.1	57.6 ± 5.0	27.6 ± 6.4	91.9 ± 3.4

Comparaison	Coude		Intérieur nébuliseur		Filtres	
	P	différence	P	différence	P	différence
A. P. vs A. S.	>0.05	ns	>0.05	ns	>0.05	ns
A. P. vs Ms.	>0.05	ns	<0.001	***	<0.001	***
A. P. vs S.	<0.05	*	<0.001	***	<0.001	***
A. S. vs Ms.	>0.05	ns	<0.001	***	<0.001	***
A. S. vs S.	>0.05	ns	<0.001	***	<0.001	***
Ms. vs S.	>0.05	ns	<0.001	***	<0.001	**

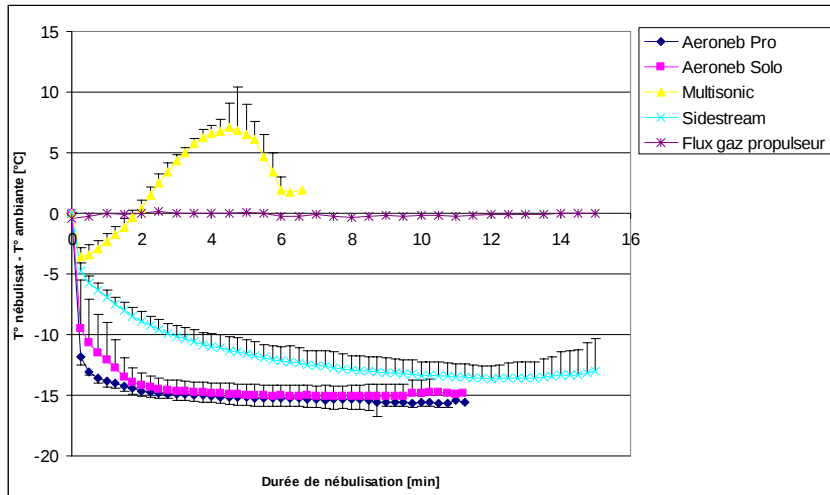
Etude in vitro

Evolution de la température de la solution à nébuliser



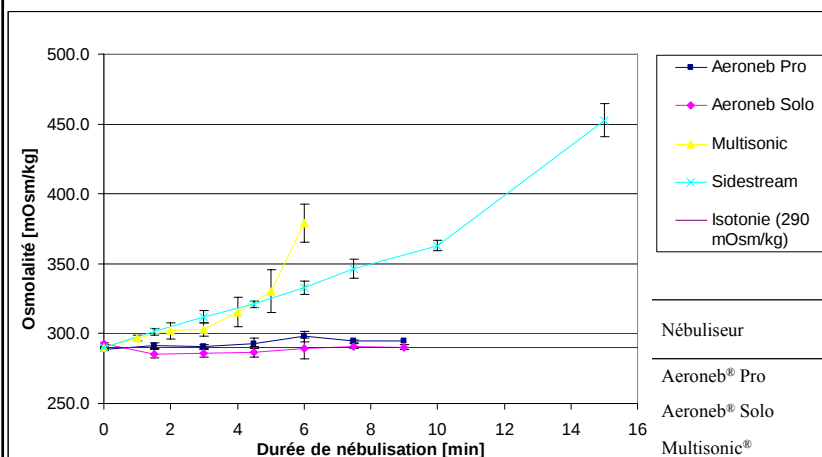
Etude in vitro

Evolution de la température du nébulisat



Etude in vitro

Evolution de l'Osmolalité de la solution à nébuliser



Nébuliseur	Osmolalité [mOsm/kg]
Aeroneb® Pro	294.7 ± 2.9
Aeroneb® Solo	290.3 ± 3.8
Multisonic®	379.0 ± 33.8
Sidestream®	452.7 ± 29.8

Etude in vitro

Actuellement:

Etude aérodynamique du diamètre des particules d'aérosol formées

Passage à une alimentation en gaz propulseur générée par un ventilateur type ventilateur utilisé en VM (p.ex. Galileo®)

Etude in vivo

But:

Confirmation des résultats de l'étude in vitro

Etude in vivo

Design de l'étude:

- Etude clinique, prospective, monocentrique, de type cross-over, stratifiée en 2 groupes, avec randomisation du mode d'administration d'un aérosol de 5 mg de salbutamol (mode inspirium versus expirium) et du type de nébuliseur (le Sidestream® versus l'Aeroneb® chez des adultes volontaires sains.
- 16 sujets sains.
- Durée de nébulisation : 15 minutes.
- Recoltes urinaires et plasmatiques avant, pendant et jusqu'à 24h après la nébulisation.

Etude in vivo

Développement de 2 méthodes de dosages du salbutamol:

Urinaire

Plasmatique

Etude in vivo

Paramètres d'extraction

Extraction	Plasmatique	Urinaire
Colonne SPE	Bond Elut Certify 130 mg / 3 ml	Bond Elut Certify 130 mg / 3 ml
Activation	1.0 ml de MeOH 1.0 ml de H ₃ PO ₄ 0.01 M	1.0 ml de MeOH 1.0 ml de H ₂ O
Passage de l'échantillon	2 ml d'échantillon + 200 µl de solution de l'étalon interne	0.5 ml d'échantillon + 100 µl de solution de l'étalon interne
Lavage	1.0 ml de H ₂ O 1.0 ml de ACN	1.0 ml de H ₂ O 1.0 ml de phase organique
Elution	1.5 ml de MeOH avec 2% d'ammoniaque	1.5 ml de MeOH avec 2% d'ammoniaque
Evaporation	à sec sous flux d'azote à température ambiante	à sec sous flux d'azote à température ambiante
Reprise	100 µl de phase mobile	100 µl de phase mobile

Etude in vivo

Paramètres chromatographiques

HPLC	Méthode urinaire
Pré-colonne ¹	Chromolith™ Performance RP 18 ^e (10 · 4.6 mm)
Colonne	Chromolith™ Performance RP 18 ^e (100 · 4.6 mm)
Phase aqueuse (φA)	1% V/V d'acide acétique ² + B-7 5mM ³ dans H ₂ O ⁴
Phase organique (φO)	1% V/V d'acide acétique dans MeOH ⁵
Phase mobile φA/φO	Gradient: t0:100%B, t10':17%A/83%B, t17':
Débit	2.0 ml/min
Temps de rétention du salbutamol	11 min
Temps de rétention du baméthane	25 mn
Volume d'injection	50µl
Fluorimètre	
Excitation	275nm
Emission	310nm
Slit position	18nm
Gain	100
LOQ inférieure	5 ng/ml
LOQ supérieure	50.0 ng/ml

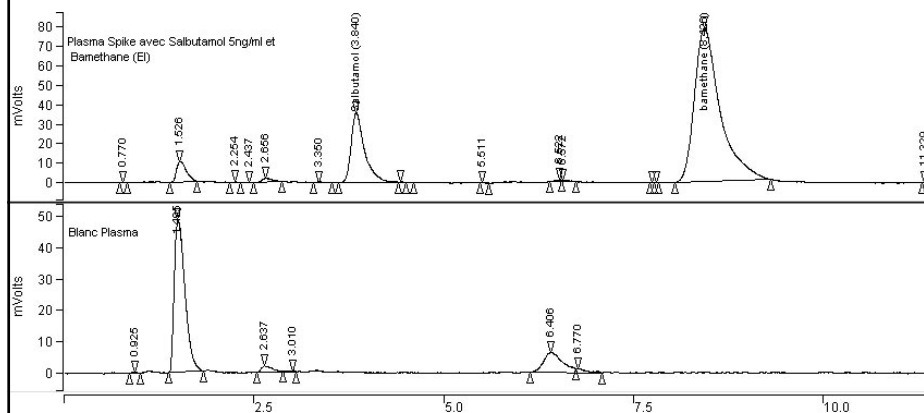
Etude in vivo

Paramètres chromatographiques

HPLC	Méthode urinaire
Pré-colonne ¹	Chromolith™ Performance RP 18 ^c (10 · 4.6 mm)
Colonne	Chromolith™ Performance RP 18 ^c + RP 8 ^c (100 · 4.6 mm)
Phase aqueuse (φA)	1% V/V d'acide acétique ² + B-7 5mM ³ dans H ₂ O ⁴
Phase organique (φO)	1% V/V d'acide acétique dans MeOH ⁵
Phase mobile φA/φO	80/20
Débit	2.5 ml/min
Temps de rétention du salbutamol	4.05 min
Temps de rétention du baméthane	8.95 mn
Volume d'injection	50µl
Fluorimètre	
Excitation	275nm
Emission	310nm
Slit position	18nm
Gain	100
LOQ inférieure	5 ng/ml
LOQ supérieure	200.0 ng/ml

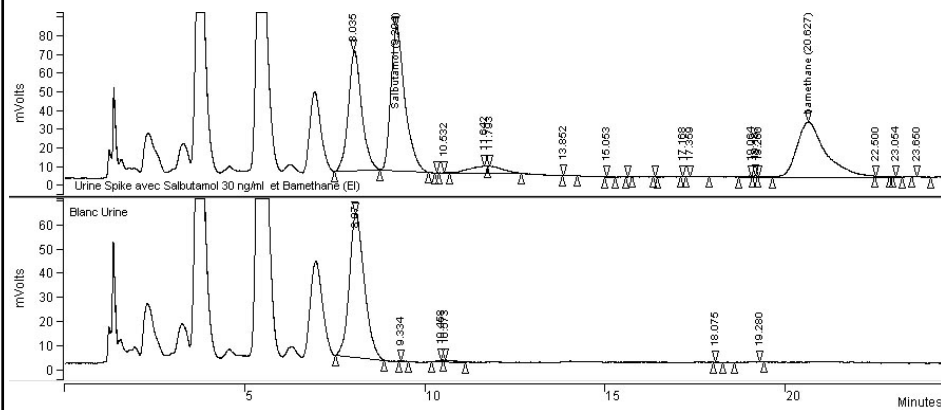
Etude in vivo

Méthode plasmatique



Etude in vivo

Méthode urinaire



Merci de votre attention !

