

Mesure des dépôts d'aérosols avec l'adaptateur de masque ODAPT

Rym Mehri, PhD¹, Kenny Lee Slew, MASc¹, Abubakar Alatrash, MSc¹, Edgar Matida, PhD^{1*} et Frank Fiorenza, RRT, BHSc²

Résumé

Contexte : L'aérosol est couramment utilisé pour administrer des médicaments thérapeutiques aux patients souffrant d'asthme et de maladies pulmonaires obstructives chroniques (MPOC). Cette étude in vitro a pour objectif de définir les effets de l'utilisation du masque facial EcoMask et de l'adaptateur ODAPT avec l'inhalateur Soft-Mist Spiriva Respimat (SMI) dans différents contextes.

Méthodes : Un impacteur en cascade Andersen 8 étages à circuit fermé et dans un environnement contrôlé a été raccordé avec un débitmètre et une pompe à vide afin de simuler l'inhalation régulière d'un adulte en bonne santé. L'inhalateur Spiriva Respimat SMI a été testé à un débit de 28,3 L/min avec et sans l'utilisation des accessoires (adaptateur ODAPT et masque facial EcoMask). Le masque facial a été placé sur un visage imprimé en 3D conçue selon le modèle d'un sujet adulte. L'expérience a été effectuée dans un environnement normal (humidité relative de 40 – 50 %) et dans un environnement humide (humidité relative > 90 %). Les dépôts sous forme d'aérosols ont ensuite été analysés à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible afin d'obtenir la composition granulométrique dans l'impacteur en cascade.

Résultats : Il a été constaté que la composition granulométrique est modifiée en des aérosols aux diamètres plus larges avec une humidité relative croissante en raison de différents taux d'évaporation de l'eau. De plus, un maximum de 10 % du médicament administré au moyen du Respimat SMI était perdu en utilisant les accessoires. Toutefois, le dépôt d'aérosol dans les poumons s'est avéré être de 38,8 – 34,1 %, qui est semblable aux mesures sans l'utilisation des accessoires.

Conclusions : Dans le cas des patients qui doivent porter un masque, l'utilisation du masque facial EcoMask et de l'adaptateur ODAPT est jugée comme étant efficace pour faciliter l'administration de médicament puisqu'il en résulte un écart de dépôt d'aérosols d'environ 7 % seulement dans des conditions normales.

Mots clés : Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), Spiriva Respimat, inhalateurs Soft-Mists (SMIs), adaptateur Soft-Mist ODAPT, spectrophotomètre UV-visible, aérosols, composition granulométrique.

Introduction

Les maladies pulmonaires comme l'asthme et les maladies pulmonaires obstructives chroniques (MPOC) affectent le système respiratoire et cause des difficultés respiratoires. Les médicaments thérapeutiques, qui sont prescrits pour le traitement des maladies pulmonaires, sont couramment administrés au moyen d'aérosols. La quantité de médicaments déposée dans les poumons est fortement influencée par les caractéristiques de l'aérosol, la méthode d'administration, le mode d'inspiration et l'anatomie des voies respiratoires.^{1, 2} Il existe plusieurs moyens d'administrer les médicaments : les aérosols doseurs pressurisés (ADP), les inhalateurs de poudre sèche (IPS), les nébuliseurs et les inhalateurs Soft-Mists (SMIs). Le Respimat SMI (Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Allemagne) est une nouvelle génération d'inhalateur qui se caractérise par l'émission d'un nuage sous forme de brumisat destiné à l'inhalation, et ce, en utilisant une force mécanique sous forme de ressort comparativement à un gaz propulseur habituellement utilisé avec les ADP.³ Le nuage de

¹ Department of Mechanical & Aerospace Engineering, Carleton University, Ottawa, ON, Canada.

² Product Development, McArthur Medical Sales Inc., Rockton, ON, Canada and Respiratory Therapy Department, University of Ottawa Heart Institute, Ottawa, ON, Canada.

médicament se déplace plus lentement (vitesse initiale des gouttelettes est d'environ 10 m/s)⁴ et dure beaucoup plus longtemps (environ 1,5 seconde),³ facilitant ainsi, la coordination de l'activation avec l'inhalation pour une administration adéquate du médicament. De plus, les SMIs génèrent des particules plus fines que les ADP, permettant ainsi à une dose plus élevée de médicament (~ 40 % du médicament inhalé)⁵ d'être administrée dans les poumons.⁶⁻⁸

Les particules d'aérosols inférieures à 5,8 microns sont généralement considérées comme une fraction de particules fines (FPF), qui fait référence à la masse des particules capable d'être inhalée au-delà de la cavité buccale et pharyngée. Il a été prouvé que les particules entre 1 et 5 microns sont d'une taille optimale pour permettre aux aérosols pharmaceutiques d'atteindre les voies respiratoires inférieures alors que les particules de plus de 5 microns ont tendance à avoir un effet dans les voies respiratoires supérieures et elles sont habituellement avalées.^{9,10} Plusieurs études antérieures ont été effectuées afin de définir les dépôts d'aérosols dans les poumons utilisant le Respimat SMI. En 1998, Newman et coll.¹¹ ont mené deux études randomisées en utilisant le Respimat SMI. Lors de la première étude, 12 adultes non-fumeurs ont pris 100 µg de fenoterol et ils ont pris 250 µg de flunisolide lors de la deuxième étude. La totalité du dépôt de particules dans les poumons, qui a été mesurée utilisant la scintigraphie gamma, s'est révélée être de 39,2 % et 44,6 % en association avec l'administration de fenoterol et de flunisolide respectivement. En utilisant le Respimat SMI, Pitcairn et coll. (2005) ont étudié le dépôt de 200 µg de budesonide dans les poumons de 14 patients atteints d'asthme léger à modérer. L'étude a révélé que 51,6 % du budesonide s'était déposé dans les poumons. Une étude semblable a été menée par Brand et coll. (2008),⁸ alors que 13 sujets de sexe masculin et féminin ont pris du Berodual radiomarqué (50 µg de bromhydrate de fenoterol/20 µg de bromure d'ipratropium) en utilisant le Respimat SMI. Il a été établi que 37 % du médicament inhalé se déposait dans les poumons.

La Figure 1 montre l'adaptateur Soft-Mist ODAPT et le masque facial EcoMask utilisés pour cette étude. L'adaptateur Soft-Mist ODAPT (McArthur Medical Sales Inc., Rockton, ON) a été conçu pour administrer les médicaments par inhalation par le biais des Respimat SMIs aux patients qui nécessitent un masque facial ou qui sont munis d'une canule externe de trachéotomie. Avec l'ODAPT, il est possible d'utiliser un masque facial standard comme le masque facial EcoMask (Intersurgical Ltd., G-B). Dans cet article, la composition granulométrique des aérosols créée par le Spiriva Respimat SMI a été étudiée dans un contexte in vitro afin d'examiner les effets sur l'administration des médicaments avec l'ajout de l'adaptateur ODAPT et du masque facial EcoMask. Le Spiriva Respimat SMI utilisé lors de cette étude contient 2,5 µg de bromure de tiotropium monohydraté par bouffée. Ce dernier est utilisé dans le traitement des MPOC. Afin d'étudier l'effet des accessoires (adaptateur ODAPT et masque facial EcoMask) sur l'administration des médicaments pharmaceutiques par inhalation dans les poumons, la composition granulométrique par brumisateur a été mesurée à un débit d'inhalation constant et à deux taux d'humidité (40-50 % et > 90 %) en utilisant le spectrophotomètre UV-visible.

Figure 1. Équipements accessoires testés lors de cette étude : adaptateur Soft-Mist ODAPT (à gauche) et le masque facial avec l'adaptateur ODAPT (à droite).



Matériaux et procédés

Les expériences ont été réalisées dans un environnement normal (humidité relative de 40-50 % [HR]) et dans un environnement humide (>90% HR) afin d'étudier le dépôt d'aérosols sur l'adaptateur Soft-Mist ODAPT en utilisant le Spiriva Respimat disponible sur le marché (2,5 µg de bromure de tiotropium par bouffée). Le Tableau 1 illustre les quatre cas de tests effectués lors de cette étude.

Tableau 1. Les paramètres contrôlés utilisés pour cette étude.

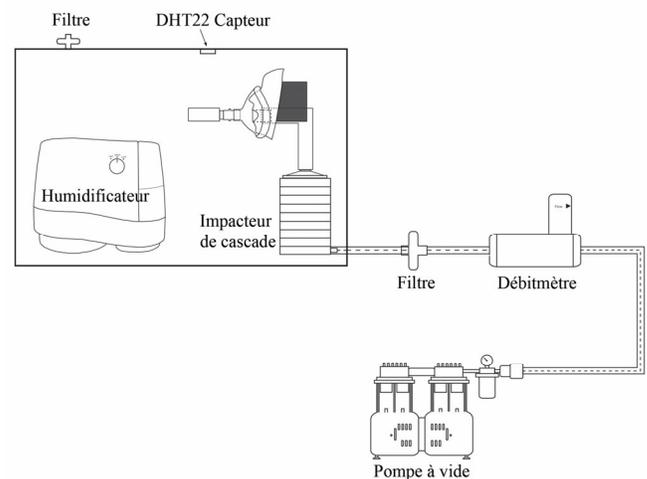
Cas de test	Débit (L/min)	Masque facial	Humidité relative (%)
1	28,3	Non	40-50
2	28,3	Oui	40-50
3	28,3	Non	>90
4	28,3	Oui	>90

Appareils d'expérimentation

La Figure 2 représente un schéma du montage expérimental utilisé lors de cette étude. Tel que décrit dans le tableau 1, pour les cas de tests 1 et 3, l'inhalateur était branché directement au port d'induction (PI) imitant les voies respiratoires supérieures d'un impacteur en cascade Andersen à 8 étages (ICA, étages 0 à 7) (MSP Corporation, Shoreview, MN) comme le montre la Figure 3. Pour les cas de tests 2 et 4, l'inhalateur était branché séquentiellement à l'adaptateur Soft-Mist ODAPT (le masque facial EcoMask), le visage imprimé en 3D, la tubulure de raccord et finalement, au PI de l'ICA comme le montre la Figure 3. Le visage a été modélisé en superposant des photos d'un visage adulte afin de générer un

maillage tridimensionnel (3D) à l'aide du logiciel Autodesk Meshmixer et fabriqué en utilisant l'imprimante Dimension BST 3D ABS (Stratasys, Eden Prairie, MN). Le point de fixation entre le visage imprimé en 3D et la tubulure de raccord a été soigneusement scellé pour éviter que le médicament s'échappe dans l'air environnant. De plus, un bloc de mousse à haute densité a été installé entre le visage et le PI ajoutant ainsi de la rigidité au visage tout en gardant un alignement adéquat entre chaque pièce d'équipement.

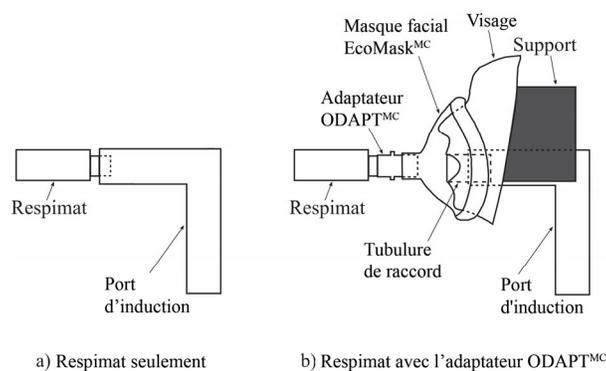
Figure 2. Schéma du montage expérimental utilisé lors



Comme le montre la Figure 2, le montage en entier a été placé dans un environnement scellé à température et humidité contrôlées. La température a été maintenue constante (22 ± 2 °C) pendant la durée de l'expérience et l'environnement humide a été créé en utilisant un humidificateur Duracraft DCM200, 2 gallons à vapeur froide. Un capteur de température/humidité DHT22 (Adafruit Industries, LLC., New York, NY) relié à un Arduino UNO Rev3 (Arduino, LLC., Somerville, MA) a été utilisé pour mesurer la température et l'humidité de l'environnement. Le capteur DHT22 a été placé directement au niveau de la bouche du visage 3D afin de mesurer l'humidité de l'air qui entre dans le système. Afin de simuler le débit inspiratoire d'un sujet mâle en bonne santé, la méthode employée par Alhegagi¹³ et Ogrodnik et coll.,¹⁴ a été utilisée au moyen duquel, l'ICA était branché en série à un filtre bactérien/viral Vital Signs RespirGard II 303 (Vital

Signs, Inc., Englewood, CO), un débitmètre massique Brooks 5863S (Brooks Instrument, LLC., Hatfield, PA) et une pompe à vide à sec Welch 2585B (Welch-Illvac, Niles, IL). Le filtre a été placé entre l'ICA et le débitmètre pour recueillir les particules indésirables qui s'échappent du ICA. Le débitmètre a été branché à un dispositif d'acquisition de données National Instruments USB-6009 (National Instruments Data Corporation, Austin, TX) et les lectures ont été enregistrées avec le logiciel LabVIEW. Le débit a été observé et maintenu à $28,3 \pm 0,3$ L/min.

Figure 3. Schéma du montage expérimental utilisé pour (a) Respimat seulement (Cas de tests 1 et 3) et (b) Respimat avec l'adaptateur Soft-Mist ODAPT et le masque facial EcoMask (Cas de tests 2 et 4).



Procédé expérimental

Avant chaque expérience, tous les appareils ont été lavés avec du savon à vaisselle, rincés à l'eau et séchés à l'air. L'impacteur en cascade a été assemblé et les appareils ont été reliés tels que décrits précédemment. Pour la première utilisation, l'inhalateur Spiriva Respimat a été préparé en libérant 5 bouffées dans l'air et il a ensuite été monté sur l'appareil correspondant. Pour les cas de tests 2 et 4, l'humidificateur a été allumé pendant 30 minutes pour permettre à l'humidité relative d'atteindre un constant 98-99 %. La pompe à vide a ensuite été actionnée à un débit de $28,3 \pm 0,3$ L/min pendant au moins 15 minutes pour permettre au débit de se stabiliser avant de commencer l'expérience. Vingt activations du Respimat ont été

utilisées à des intervalles de 30 secondes entre chaque activation. La pompe à vide a été laissée en fonction pendant 60 secondes supplémentaires afin de permettre au médicament de se déposer sur les plaques de l'ICA.

Le montage expérimental a ensuite été démonté et préparé pour le nettoyage. Les plaques de dépôt de l'ICA ont été placées dans des boîtes de Pétri séparées avec 15 ml d'eau distillée et ont été secouées pendant une minute chacune. Le visage, le masque facial et l'adaptateur ODAPT ont été soigneusement nettoyés avec 10 ml, 10 ml et 8 ml d'eau distillée respectivement. Le port d'induction (PI) uniquement (pour les cas de tests 1 et 3) ou le PI et la tubulure de raccord (pour les cas de tests 2 et 4) ont été nettoyés avec 15 ml d'eau distillée. Chaque composant a baigné dans sa solution respective pendant 2 heures afin de permettre une dissolution constante du médicament.

Mesure de l'absorbance

Le dépôt de bromure de tiotropium monohydraté pour chaque cas de tests a été déterminé en mesurant l'absorbance de chaque solution de lavage en utilisant le spectrophotomètre UV-visible Agilent 8453 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA). Une courbe d'étalonnage était nécessaire pour relier la mesure de l'absorbance avec la concentration de bromure de tiotropium monohydraté. Afin de créer une telle courbe, une solution mère de bromure de tiotropium monohydraté et d'eau distillée a été préparée à partir de 13,9 mg de bromure de tiotropium monohydraté pur (Sigma Aldrich Canada, Oakville, Canada). La solution mère a ensuite été diluée en des concentrations connues et l'absorbance de ces solutions de références a été obtenue à l'aide du spectrophotomètre Agilent. L'étude a révélé que le bromure de tiotropium monohydraté a une longueur d'onde d'absorption de 237 nm.

Avant d'effectuer la mesure d'absorbance des solutions de lavage, chaque cuvette a été nettoyée trois fois avec de l'eau distillée et préparée trois fois avec une solution de lavage de 0,5 ml sous essai. Au

moins deux valeurs d'absorbance ont été prises pour chaque échantillon de solutions de lavage. La concentration de bromure de tiotropium pouvait ensuite être calculée en utilisant la courbe d'étalonnage. Le dépôt de masse et la composition granulométrique peuvent ainsi être calculés.

Analyses de données et de statistiques

Les résultats du dépôt de médicament ont été exprimés en pourcentage de la valeur totale de médicament enregistrée. La moyenne \pm E.-T. (écart-type) du dépôt de médicament a été évaluée après au moins cinq reprises pour chaque cas de tests. Afin de s'assurer que les résultats présentés étaient statistiquement significatifs, les tests t ont été effectués dans les cas de médicament déposé dans les poumons. Pour chaque cas de tests, une valeur t a été calculée à l'aide de l'équation suivante :

$$t = \frac{\bar{X} - \mu}{S / \sqrt{n}}$$

Lorsque n représente le nombre d'échantillons, \bar{X} représente la moyenne de l'échantillon et S représente l'écart-type de l'échantillon. La variable de l'hypothèse μ est présumée être le pourcentage prévu de médicament administré dans les poumons ($\mu = 40\%$). Les valeurs p de $<0,05$ ont été jugés statistiquement importantes. Les calculs ont été effectués à l'aide du logiciel MATLAB R2014b (MathWorks, Natick, MA).

Afin de définir la composition granulométrique (PSD), le diamètre aérodynamique moyen en masse (MMAD) et l'écart-type géométrique (GSD) ont été utilisés. MMAD est fondé sur un modèle qui suppose qu'une distribution log-normale est déterminée au diamètre correspondant à la masse du 50^e centile (D_{50}). L'écart-type géométrique (GSD) décrit la dispersion des données dans la distribution et est évalué selon la distribution log-normale utilisant l'équation suivante.

$$GSD = D_{84}/D_{50} = D_{50}/D_{16} = (D_{84}/D_{16})^{1/2}$$

Alors que D_{16} et D_{84} représentent les diamètres correspondants à la masse du 16^e et 84^e centile respectivement. Il faut souligner que toutes les données de la composition granulométrique (PSD) ont été converties en pourcentage de la masse totale récupérée aux différents étages et au PI de l'ICA ainsi qu'aux accessoires respectifs durant l'expérience.

Résultats et discussion

Composition granulométrique

Les compositions granulométriques des aérosols libérées de l'inhalateur Spiriva Respimat (sans le masque) ont été comparées dans des conditions normales et humides. La Figure 4 montre la distribution cumulative d'aérosols (la valeur seuil à 10 μm représente la fraction massique de toutes les particules inférieure à 10 μm) dans les deux conditions avec leurs écarts-types associés, représentés par des barres d'erreur. Comme on peut le voir, une plus grande quantité de particules fines aux diamètres inférieures à 4,7 microns (représentant les étages 3 à 7 dans l'impacteur de cascade Andersen, ICA) sont obtenues à un taux d'humidité relative inférieur. Ce changement dans la composition granulométrique, qui a également été observé par Ziegler et Wachtel,¹⁵ et Martin et Finlay,¹⁶ est dû à l'évaporation ou la condensation lorsque les particules gagnent ou perdent de la masse de leurs surfaces.⁹ On émet ici l'hypothèse que la composition granulométrique des gouttelettes mesurée à 90 % HR (humidité relative) ressemble de très près à la composition granulométrique créée par l'inhalateur. Dans les conditions d'humidité relative de 40-50 %, les gouttelettes créées par l'inhalateur vont subir un taux d'évaporation différent, modifiant ainsi la composition granulométrique mesurée.

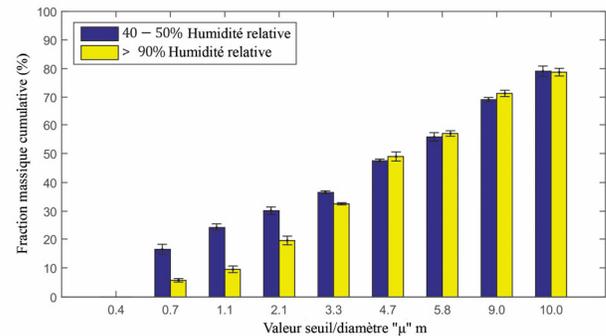
Tableau 2. Les compositions granulométriques des aérosols de l'inhalateur Spiriva Respimat dans des conditions normales et humides.

Condition	Humidité relative [%]	MMAD [μm]	GSD [-]
Normal	40-50	$5,0 \pm 0,5$	$7,5 \pm 0,5$
Humide	>90	$4,8 \pm 0,2$	$2,8 \pm 0,2$

Le tableau 2 résume les résultats du MMAD et du GSD dans les conditions normales et humides et leurs erreurs types respectives. Bien qu'il y ait un changement dans la composition granulométrique (PSD) sous l'effet de l'humidité, la différence du MMAD dans des conditions normales ($5,0 \pm 0,5$) et humides ($4,8 \pm 0,2$) était négligeable (4,0 %). En revanche, l'humidité avait une incidence plus grande sur l'écart-type géométrique (GSD) ($7,5 \pm 0,5$ dans des conditions normales comparées à $2,8 \pm 0,2$ dans des conditions humides) ce qui entraîne une plus grande quantité de particules fines. Par conséquent, une plus grande quantité de médicaments était administrée aux alvéoles.

Par ailleurs, comme on le voit dans la Figure 4, environ 48 % (48,9 % pour une HR >90 % et 47,5 % pour une HR de 40-50 %) du médicament administré par le Respimat SMI se déposait dans la région trachéobronchique et celle des alvéoles (aérosols aux diamètres entre $0,4\mu\text{m}$ et $4,7\mu\text{m}$, étages 3 à 7 de l'ICA), parfois désignées comme les poumons.¹⁸ Lors de l'étude clinique menée par Newman et coll.,¹¹ en moyenne, 39,2 % de fenoterol et 44,6 % de flunisolide se déposaient dans les poumons respectivement. Le faible écart dans le dépôt obtenu était principalement attribuable au débit d'inhalation constant (en plus de l'utilisation du port d'induction pour imiter les pertes de médicament sur la géométrie réelle de la bouche, la gorge et la trachée des patients) utilisé dans cette étude par rapport à la technique d'inhalation décrite à la Réf.,¹¹ lorsque les sujets inspiraient lentement et profondément avec un taux cible de 30L/min et retenaient leur souffle pendant au moins 10 secondes après l'inspiration.

Figure 4. Composition granulométrique aérodynamique dans des conditions normales et humides.



Dépôt des aérosols sur les accessoires ODAPT

Afin d'évaluer les effets sur l'administration des médicaments avec l'utilisation des accessoires ODAPT, les mesures de dépôt des aérosols ont été prises par le biais du Spiriva Respimat SMI. La Figure 5 montre les effets du masque facial en un pourcentage de dépôt de bromure de tiotropium monohydraté à un débit d'inspiration de 28,3 L/min dans l'environnement normal (Figure 3 [a]) et dans l'environnement humide (Figure 3 [b]). Chaque cas de test a été réalisé au moins cinq fois avec les barres d'erreur représentant \pm un écart-type (E.-T.) des mesures expérimentales. Les dépôts d'aérosols ont été mesurés dans des conditions normales (40-50 %) et humides (>90 %) tels qu'illustrés à la Figure 5(a) et à la Figure 5(b) respectivement. Ainsi que démontré, le pourcentage de dépôt de l'aérosol sur les parois des accessoires ODAPT est d'environ 23 % et 20 % du médicament administré dans des conditions normales et humides respectivement. Toutefois, si l'on tient compte de la diminution du dépôt des aérosols le long des parois du port d'induction PI (imitation des voies respiratoires supérieures), la perte de médicament n'était pas plus de 10 % lors de l'utilisation des accessoires ODAPT.

La quantité de bromure de tiotropium monohydraté déposée dans les poumons (ICA étages 3 à 7 combinés) est décomposée en pourcentage de dépôt (PD) dans le Tableau 3, lorsque le pourcentage de

perte relatif a été calculé en fonction des mesures sans les accessoires indiqués comme suit : $([PD_{\text{sans masque}} - PD_{\text{avec masque}}] / PD_{\text{sans masque}}) \times 100$. En dépit des pertes de médicament sur les parois des accessoires, 44,1 % et 38,8 % du médicament a été administrés aux poumons (avec masque) dans des conditions normales et humides respectivement, ce qui correspond aux études précédentes.^{8, 11, 12} Par conséquent, selon les mesures de dépôts dans les poumons, une perte minimale de médicament pharmaceutique est obtenue avec l'utilisation du masque facial et de l'adaptateur ODAPT. En outre, l'ajout des accessoires ODAPT a influencé l'administration du médicament inhalé aux poumons par 7,0 % dans des conditions normales et par 20,7 % dans des conditions humides par comparaison avec les expériences sans le masque (revoir le Tableau 3). De même, dans des conditions normales, on remarquait un plus grand pourcentage de dépôt de médicament dans les étages 6 et 7 des segments pulmonaires avec l'utilisation de l'ODAPT dans des conditions d'humidité normales (voir la Figure 5 [a]). La raison pour expliquer la plus grande différence dans des conditions humides est due au changement dans la composition granulométrique des aérosols (le même MMAD avec un GSD différent avec des particules fines, $d_p < 4,7 \text{ mm}$). Cela augmente la chance de dépôt de l'aérosol sur les accessoires ODAPT et ainsi réduire, proportionnellement, le dépôt dans les poumons.

Figure 5. Le pourcentage de dépôt de médicament avec et sans les accessoires à une température constante de $22 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ et des taux d'humidité relative (a) 40-50 % et (b) >90 %.

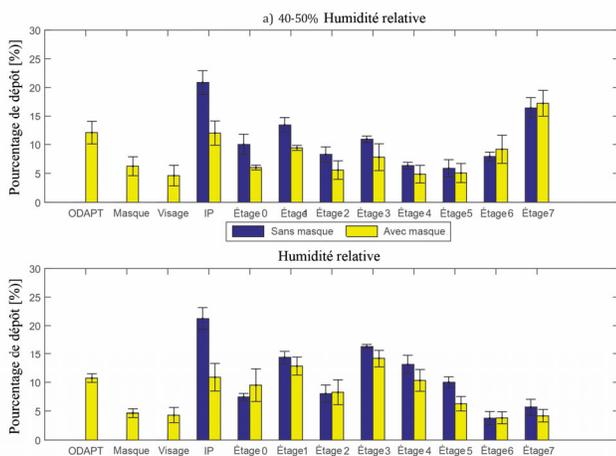


Tableau 3. Pourcentage et masse de dépôt en comparant avec et sans les accessoires.

	Sans masque	Masque	% de perte
Pourcentage de dépôt dans les poumons à un taux d'humidité de 40-50 % (E.-T.) [%]	47,5 (4,0)	44,1 (3,2)	7,0
Pourcentage de dépôt dans les poumons à un taux d'humidité relative >90 % (E.-T.) [%]	48,9 (2,0)	38,8 (3,5)	20,7

Conclusion

L'étude présente a démontré un changement dans la composition granulométrique dans le RespiMAT SMI dans un environnement humide (>90% HR) par rapport aux conditions normales (à l'intérieur, environnement climatisé, 40-50 % HR) en raison des différences d'évaporation des gouttelettes. L'ajout de l'adaptateur ODAPT et du masque facial pour faciliter l'administration de médicaments aux patients qui nécessitent un masque s'est montré efficace dans des conditions normales (44,1 % administré dans les poumons avec le masque, comparé à 47,5 % sans le masque). Une hausse des taux d'humidité (à >90 % HR) diminuera l'administration dans les poumons de 48,9 % (sans masque) à 38,8 % (avec masque). Néanmoins, 39-45 % du médicament inhalé a été administré aux poumons, ce qui reste relativement considérable lorsqu'on compare avec les inhalateurs doseurs pressurisés courants.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada (CRNSG) et McArthur Medical Sales Inc. pour avoir octroyé une subvention de recherche sans restriction tout au long de l'étude.

Références

- 1 D. Ganderton, "General factors influencing drug delivery to the lung," *Respiratory Medicine*, vol. 91 (Suppl. A), pp. 13-16, 1997.
- 2 D. Pavia, "Efficacy and safety of inhalation therapy in chronic obstructive pulmonary disease and asthma," *Respirology*, vol. 2 (Suppl. 1), pp. S5-10, 1997.
- 3 R. Dalby, M. Spallek and T. Voshaar, "A review of the development of Respimat Soft Mist Inhaler," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 283, pp. 1-9, 2004.
- 4 S. Newman, K. Steed, S. Reader, G. Hooper and B. Zierenberg, "Efficient Delivery to the Lungs of Flunisolide Aerosol From a New Portable Hand-Held Multidose Nebulizer," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 85, no. 9, pp. 960-964, 1996.
- 5 "Summary of Product Characteristics. Labelling and Package Leaflet," Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim, 2014.
- 6 D. Hochrainer, H. Hölz, C. Kreher, L. Scaffidi, M. Spallek and H. Wachtel, "Comparison of the Aerosol Velocity and Spray Duration of Respimat Soft Mist Inhaler and Pressurized Metered Dose Inhalers," *Journal of Aerosol Medicine*, vol. 18, no. 3, pp. 273-282, 2005.
- 7 P. Anderson, "Use of Respimat Soft Mist Inhaler in COPD patients," *International Journal of COPD*, vol. 1, no. 3, pp. 251-259, 2006.
- 8 P. Brand, B. Hederer, G. Austen, H. Dewberry and T. Meyer, "Higher lung deposition with Respimat Soft Mist Inhaler than HFA-MDI in COPD patients with poor technique," *International Journal of COPD*, vol. 3, no. 4, pp. 763-770, 2008.
- 9 W. H. Finlay, *The Mechanics of Inhaled Pharmaceutical Aerosols: An Introduction*, Academic Press, 2001.
- 10 T. G. D. Capstick and I. J. Clifton, "Inhaler Technique and Training in People with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma," *Expert Review of Respiratory Medicine*, vol. 6, no. 1, pp. 91-103, 2012.
- 11 S. P. Newman, J. Brown, K. P. Steed, S. J. Reader and H. Kladders, "Lung Deposition of Fenoterol and Flunisolide Delivered Using a Novel Device for Inhaled Medicines," *Chest*, vol. 113, no. 4, pp. 957-963, 1998.
- 12 G. Pitcairn, S. Reader, D. Pavia and S. Newman, "Deposition of Corticosteroid Aerosol in the Human Lung by Respimat Soft Mist Inhaler Compared to Deposition by Metered Dose Inhaler or by Turbuhaler Dry Powder Inhaler," *Journal of Aerosol Medicine*, vol. 18, no. 3, pp. 264-272, 2005.
- 13 G. Alhegagi, "Pressurized Metered-Dose Inhaler (pMDI) Aerosol Deposition Measurements in Add-on Spacers," Diss. Carleton University, Ottawa, 2009.
- 14 N. Ogrodnik, V. Azzi, E. Sprigge, S. Fiset and E. Matida, "Nonuniform Deposition of Pressurized Metered-Dose Aerosol in Spacer Devices," *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, vol. 29, no. 6, pp. 490-500, 2016.
- 15 J. Ziegler and H. Wachtel, "Comparison of Cascade Impaction and Laser Diffraction for Particle Size Distribution Measurements," *Journal of Aerosol Medicine*, vol. 18, no. 3, pp. 311-324, 2005.
- 16 A. R. Martin and W. H. Finlay, "The Effect of Humidity on the Size of Particles Delivered from Metered-Dose Inhalers," *Aerosol Science and Technology*, vol. 39, no. 4, pp. 283-289, 2005.
- 17 A. R. Martin, D. Y. Kwok and W. H. Finlay, "Investigating the Evaporation of Metered-Dose Inhaler Formulations in Humid Air: Single Droplet Experiments," *Journal of Aerosol Medicine*, vol. 18, no. 2, pp. 218-224, 2005.
- 18 C. Dunbar and J. Mitchell, "Analysis of Cascade Impactor Mass Distributions," *Journal of Aerosol Medicine*, vol. 18, no. 4, pp. 439-451, 2005.