

L'aérosolthérapie : principes d'action et exigences techniques pour des résultats thérapeutiques optimaux

B. GENICOT, F. MOULIGNEAU, P. LEKEUX

Université de Liège
Faculté de Médecine Vétérinaire
Laboratoire d'Investigation Fonctionnelle
Bât. B 42 — Sart Tilman — 4000 Liège

Manuscrit déposé le 08/01/1992.

INTRODUCTION

Parmi les traitements des obstructions réversibles des voies respiratoires profondes, l'inhalation de substances thérapeutiques aérosolisées présente des avantages non négligeables. En effet, l'aérosolthérapie permet l'obtention rapide, au niveau des voies respiratoires profondes, d'une concentration maximale de substance thérapeutique (Brain et Valberg, 1979) tout en évitant les effets systémiques de cette substance (König, 1985). Ainsi, Takagi *et al.* (1990) ont montré que l'administration de procatérol par inhalation était d'une efficacité supérieure à l'administration de cette même substance par voie orale.

L'efficacité n'est pas le seul facteur déterminant la qualité des substances thérapeutiques. En effet, ces substances, destinées à l'inhalation, doivent également être d'une parfaite innocuité et leurs résidus faiblement rémanents dans l'organisme.

Pour l'obtention de résultats thérapeutiques optimaux, l'aptitude des particules à gagner les voies respiratoires profondes doit également être prise en considération. En effet, la plupart des substances déposées au niveau de l'oropharynx sont dégluties. Etant métabolisées lors de leur passage au travers de la paroi intestinale et du foie, ces substances sont souvent inactivées (Newman et Clarke, 1985). Par ailleurs, lorsque les meilleures conditions sont réunies, 10 % des particules inhalées atteignent les poumons (Nelson *et al.*, 1983; Newhouse et Dolovich, 1986) et sont efficaces pour assurer une réponse clinique (Freigang et Ashford, 1990).

Diverses espèces, telles que le cheval (Krakauer et Rattenhuber, 1984; O'Callaghan *et al.*, 1987), le bovin (Karpuz et Sevryuk, 1985; Pöppel, 1985; Klinckmann, 1986; Nuytten *et al.*, 1986; Jones et Bull, 1987; Bazhenov *et al.*, 1988), le mouton (Aki-mov, 1986; Kim *et al.*, 1989), le porc (Danilov *et al.*, 1986), la volaille (Di-

RÉSUMÉ

Après avoir brièvement présenté les avantages de l'inhalation de substances thérapeutiques dans le traitement des affections respiratoires, cette synthèse passe en revue les paramètres utilisés pour caractériser la taille des particules générées ainsi que les principes physiques régissant le dépôt des particules dans les voies respiratoires antérieures et profondes. Elle présente successivement les différents types d'aérosoliseurs disponibles en insistant sur les nébuliseurs ultrasoniques et pneumatiques.

mitrov *et al.*, 1985; Dyer et Van Alstine, 1987), les animaux de laboratoire (Feodorov *et al.*, 1987; Rudent *et al.*, 1987) ont fait l'objet d'administrations de substances chimiques et/ou thérapeutiques par inhalation.

Dans les pays de l'Est, il est fréquent de concevoir un local dans lequel la (les) substance(s) thérapeutique(s) est (sont) mise(s) en suspension sous forme de particules aérosolisées (Karpuz et Sevryuk, 1985; Feodorov *et al.*, 1987; Atamas et Kostenko, 1988; Baranov, 1988; Bazhenov *et al.*, 1988). Dans nos pays, cette technique d'administration est réservée au traitement des pathologies respiratoires aviaires (Dyer et Van Alstine, 1987). D'autres auteurs (Heinze et Nattermann, 1984) l'utilisent pour la désinfection des locaux.

Les caractéristiques techniques, permettant la génération de particules dont les propriétés physiques sont optimales pour l'inhalation, ont été étudiées en médecine humaine.

Ne pas tenir compte de ces caractéristiques en tant qu'efficacité potentielle de l'aérosolthérapie. Dès lors, les paramètres utilisés pour caractériser la taille des particules gazeuses, les principes physiques régissant le dépôt des particules dans les voies respiratoires antérieures et profondes et les différents types d'aérosoliseurs font l'objet de cette revue.

DEFINITION ET CARACTERISTIQUES PHYSIQUES DES PARTICULES GENEREES

Définition

L'aérosol peut se définir comme un système biphasique constitué d'une phase gazeuse continue (habituellement de l'air) et d'une phase discontinue (habituellement liquide) de particules individuelles (Swift, 1985).

Propriétés physiques des particules

On distingue deux types de propriétés pour caractériser les aérosols : d'une part les propriétés des particules prises individuellement (surface, volume, masse, forces de gravité et de viscosité exercées sur la particule, vitesse terminale de la particule, déplacements particuliers moyens dus aux mouvements collectifs de l'aérosol. Surtout ces dernières sont d'un réel intérêt pour déterminer la qualité des aérosols thérapeutiques en fonction des besoins.

Selon Morrow (1981), la taille des particules constituant un aérosol usuel est hétérogène et la mieux définie par le Diamètre Aérodynamique Massal Médian (DAMM) représentant le diamètre particulaire séparant le poids des particules générées en deux parties égales (Newman et Clarke, 1983). La taille particulaire moyenne (μm) et la concentration massale (particules/ cm^3) sont deux autres propriétés collectives. DAMM et taille particulaire moyenne sont deux caractéristiques essentielles qui, dans la sélection d'un type d'aérosol à utiliser, doivent être

considérées en fonction du site (voies respiratoires profondes, voies respiratoires antérieures) que ces particules doivent atteindre. Dans l'histogramme des diamètres particulaires, la taille particulaire moyenne et DAMM, sont respectivement représentés par la moyenne et la médiane.

Pour autant que la masse de chaque particule soit connue, la concentration massale peut être déterminée par comptage. Ce dernier paramètre présente l'inconvénient d'exprimer la caractéristique spatiale de l'aérosol et plus précisément la distance moyenne entre les particules adjacentes.

La distribution des tailles des gouttelettes aérosolisées peut être obtenue par la technique de Swithenbank *et al.* (1976) basée sur la dispersion d'un rayon laser. Cette (1990) pour caractériser la distribution des tailles de particules émises par différents générateurs de particules conçus pour l'aérosolthérapie. Pour caractériser le débit d'aérosols doseurs contenant de l'albutérol et se différenciant par leurs formulations respectives, Phillips *et al.* (1990) ont comparé trois appareils utilisant le principe de la séparation inertielle.

Les aérosols dont la majorité des particules sont comprises dans une classe de l'histogramme des diamètres sont appelés aérosols monodispersés (Swift, 1985). Néanmoins la taille des particules n'étant généralement pas uniforme (Brain *et al.*, 1984). Par ailleurs, la fonction de filtration réalisée par les cavités nasales est polydispersée (Swift, 1985). Pour ces raisons, la taille particulaire médiane peut servir d'indice de dépôt (Bates *et al.*, 1966).

TABLEAU 1
Taille des particules et leurs sites de dépôt dans le système respiratoire

Taille des particules (μm)	Sites de dépôt dans le système respiratoire
$5 < \text{DAMM} < 10$	Trachées, bronches, bronchioles (Pavia et Thomson, 1976; Royston <i>et al.</i> , 1984)
$1 < \text{DAMM} < 5$	Poumons (Mören, 1985)
$0.1 < \text{DAMM} < 1$	Faible dépôt (Brain et Valberg, 1979)
$\text{DAMM} < 0.1$	Poumons - Dépôt important (Brain et Valberg, 1979)

DAMM = Diamètre aérodynamique massal médian.

PRINCIPES PHYSIQUES REGISSANT LE DEPOT DES PARTICULES DANS LES VOIES RESPIRATOIRES ANTERIEURES ET PROFONDES

Les différents marqueurs radioactifs utilisés pour connaître les sites de dépôt de particules inhalées sont exposés dans la synthèse de Philipsson (1981). L'utilisation du Technegas, une dispersion ultrarfine d'aggrégats de carbone marqués au Technetium^{99m}, permet d'étudier, de façon approfondie, la répartition des particules inhalées dans les voies respiratoires périphériques (Crawford *et al.*, 1990; Isawa *et al.*, 1991).

TAILLE DES PARTICULES

Facteur primordial, la taille des particules générées par un système permettant l'aérosolisation conditionne la pénétration et le dépôt de ces particules dans l'appareil respiratoire.

En fonction de leur taille, les particules peuvent atteindre des sites différents dans le système respiratoire. Ces sites de dépôt particulaire dans les voies respiratoires (tableau 1) sont d'autant plus profonds que la taille des particules générées est faible. Ainsi, pour diminuer le dépôt particulaire au niveau des voies respiratoires antérieures, il est important que le diamètre aérodynamique des particules aérosolisées ne soit point supérieur à $2 \mu\text{m}$ (Royston *et al.*, 1984). Par ailleurs, la fonction de filtration réalisée par les cavités nasales est à ce point marquée qu'elle s'exerce sur toute particule d'un diamètre supérieur à $10 \mu\text{m}$. Cette fonction de dépôt (Bates *et al.*, 1966).

ment anéantie chez un animal en respiration buccale.

Le diamètre des particules d'un aérosol peut être influencé par la viscosité, la densité et la tension superficielle de la solution nébulisée (Silverman, 1990) d'une part, par le phénomène de croissance hygroscopique (Newman et Clarke, 1983) d'autre part. Lors d'une augmentation de la température ambiante, la taille des particules générées diminue progressivement (Wilson *et al.*, 1991). Dépendant de la concentration massale, le taux de coalescence particulaire (fusion des particules entre elles) influence également le diamètre des particules.

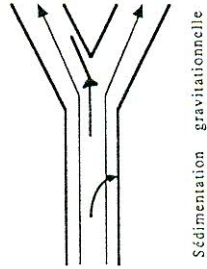
MECANISMES PHYSIQUES ASSURANT LE DEPOT DES PARTICULES DANS LES VOIES RESPIRATOIRES

Indépendamment l'un de l'autre, quatre mécanismes peuvent être à l'origine du dépôt particulaire sur le paroi du système respiratoire. Trois d'entre eux, représentés à la figure 1, concernent la sédimentation, l'impaction inertielle et la diffusion (mouvements Browniens). Les forces électriques interviennent également.

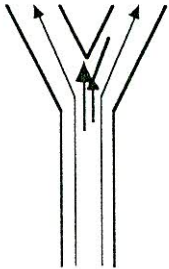
La sédimentation concerne toute particule dont la densité est supérieure à celle de l'air (Brain *et al.*, 1985). Elle est provoquée par la force de gravité (Brain et Valberg, 1979). Favorisée par les faibles débits aériens et un flux laminaire, elle se produit principalement dans les petites voies aériennes (Newman et Clarke, 1983).

L'impaction inertielle concerne principalement les grosses particules (Royston *et al.*, 1984). Elle intervient lorsque ces particules ne peuvent suivre le mouvement accéléré du gaz au sein duquel elles se trouvent en suspension (Heyder, 1981) et, plus particulièrement, lorsque ce gaz porteur est affecté de mouvements de turbulence et/ou change de direction (Newman et Clarke, 1983).

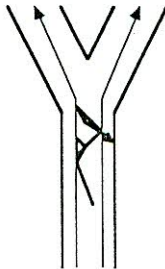
Bien que la sédimentation gravitationnelle et l'impaction inertielle



Sédimentation gravitationnelle



Impaction inertielle



Mouvements browniens

Figure 1
Représentation graphique de trois mécanismes à l'origine du dépôt des particules sur les parois du système respiratoire

soient les deux mécanismes intervenant de façon majeure, dans le dépôt des particules au niveau des surfaces respiratoires (Morrow, 1981), la diffusion joue également un rôle dans le dépôt de certaines particules aérosolisées et est directement influencée par l'activité cinétique des molécules de leur gaz porteur (Do-nald, 1973). En effet, suite aux bombardements par des molécules de gaz, les particules aérosolisées acquièrent des mouvements aléatoires au sein d'un gaz uniforme et isotherme (Heyder, 1981).

Comparativement aux particules non chargées, les particules chargées peuvent subir un dépôt plus important (Melandri *et al.*, 1977; Heyder *et al.*, 1978). En effet, lorsqu'une particule chargée électriquement s'approche de la muqueuse respiratoire, elle induit l'apparition d'une charge de signe opposé sur cette muqueuse et y est attirée. Par ailleurs, les forces électriques de type Van der Waals favorisent le dépôt de toute particule neutre se trouvant à faible distance (1 à $2 \mu\text{m}$) d'une surface neutre (Brain *et al.*, 1985).

CONTROLE DES MECANISMES PHYSIQUES DE DEPOT PARTICULAIRE ET OPTIMISATION CONSECUTIVE DES RESULTATS THERAPEUTIQUES

Sachant que les mécanismes physiques décrits ci-dessus peuvent, pour la plupart d'entre eux, être contrôlés par le thérapeute, il nous semble important de souligner les facteurs d'influence devant être pris en considération pour une aérosolthérapie optimale. Certains facteurs, nécessitant la collaboration du patient, ne peuvent être appliqués qu'en médecine humaine. D'autres sont également applicables en médecine vétérinaire.

L'inspiration par voie buccale, l'intubation endotrachéale et la trachéotomie (Brain *et al.*, 1985) sont des techniques qui, en médecine humaine, permettent d'éviter le processus de filtration que réalisent les cavités nasales. Lorsque le débit inspiratoire est faible (impaction inertielle minimale), le type de respiration joue un rôle important dans la distribution des particules déposées au niveau des voies respiratoires. Ainsi, la distribution des particules dans les poumons est d'autant plus périphérique que le volume d'air inspiré est important (Pavia *et al.*, 1977). Si le débit inspiratoire est faible et qu'une pause est initiée en fin d'inspiration, on observe une diminution des pertes de particules par impaction inertielle au niveau des voies respiratoires supérieures

(Newman et Clarke, 1983) et le pourcentage de particules se déposant dans les poumons augmente. Cette fraction de particules sédimentant dans les poumons s'accroît avec la durée de la pause réalisée en fin d'inspiration (Newman *et al.*, 1981 et 1982).

L'humidité relative du système de génération et de distribution de particules aérosolisées doit être ramenée à une valeur minimale avant toute utilisation de l'équipement à des fins thérapeutiques. En effet, Yu et Xu (1987) et Ferron *et al.* (1988) ont montré que la génération de particules dans un circuit caractérisé par une humidité relative élevée engendre une augmentation rapide du diamètre particulaire (croissance hygroscopique) avant pour effet de modifier la distribution des particules dans les poumons.

Il est important de considérer que, pour générer un aérosol dont le DAMM est inférieur à 5 µm, un débit gazeux minimal (6 à 8 L.min⁻¹) doit être assuré à l'entrée du nébuliseur pneumatique (Clay *et al.*, 1983a et 1983b).

QUALITES REQUISES POUR UNE SOLUTION THERAPEUTIQUE DESTINEE A L'INHALATION

Viscosité de la solution

Lorsque différentes solutions de qualité thérapeutique identique peuvent être aérosolisées, préférence doit être donnée à la solution dont la viscosité cinématique (η), également dénommée coefficient de viscosité de volume, est la plus faible. En effet, Mercer (1981) a montré que la quantité de solution atomisée diminue lorsque la viscosité cinématique augmente.

Tonicité de la solution

Toute solution destinée à l'aérosolisation doit impérativement être isotonique. En effet, Mann *et al.* (1984) ont montré que l'aérosolisation d'une solution hypotonique de bromure d'ipratropium induit un bron-

seurs ultrasoniques et les nébuliseurs pneumatiques.

PRINCIPE DE FONCTIONNEMENT DES AEROSOLISSEURS

Inhalateurs de poudre sèche

Une capsule contenant une dose unique de substance thérapeutique est insérée dans un rotor. Lors de l'inspiration au travers du tube contenant le rotor, ce dernier effectue des révolutions induisant des vibrations de haute fréquence au niveau de la paroi de la capsule. La poudre est fluidifiée au sein de la capsule et les vibrations induisent une dispersion de la substance thérapeutique dans l'air inspiré. Ce système permet une parfaite coordination de la décharge de substance thérapeutique et de l'inspiration (Moren, 1985). Néanmoins, la poudre peut être irritante pour les voies respiratoires.

Aérosols doseurs

Les aérosols doseurs sont de petits réservoirs scellés. La substance thérapeutique est soit dissoute, soit mise en suspension dans un solvant chlorofluorocarbonylé volatil et se trouvant sous pression dans le réservoir scellé (Moren, 1985). Administrés à hautes doses, ces substances chlorofluorocarbonées provoquent, chez le singe, une sensibilisation du myocarde aux catécholamines circulantes et peuvent induire des arythmies ventriculaires (Taylor *et al.*, 1971).

Lors de l'utilisation d'un aérosol doseur, l'appareil doit être mis en fonction durant la première moitié d'une inspiration lente et profonde.

Néanmoins, en médecine humaine, 33 à 50 % des patients ne synchronisent pas l'inspiration et la décharge de substance thérapeutique (Saunders, 1965; Coady *et al.*, 1976; Orehek *et al.*, 1976). De plus, 14 à 16 % des patients sont incapables d'apprendre la technique (Paterston et Crompton, 1976; Appel, 1982).

DIFFERENTS TYPES D'AEROSOLISSEURS

Trois types d'aérosoliseurs sont connus dans la littérature : les inhalateurs de poudre sèche, les aérosols doseurs et les nébuliseurs. Parmi les nébuliseurs, on distingue les nébu-

Nébuliseurs pneumatiques

La figure 3 représente le nébuliseur pneumatique sous sa plus simple forme.

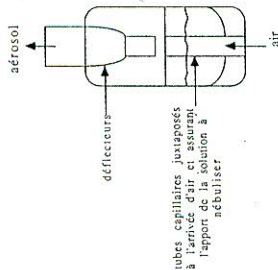


Figure 3 Diagramme schématique d'un nébuliseur pneumatique en fonctionnement

Ces nébuliseurs relèvent tous du même principe : un tube capillaire plonge dans un liquide et la goutte perlant au sommet du capillaire est pulvérisée (action Venturi) par un jet d'air ou d'oxygène se dédant à débit élevé. Le diamètre des particules générées par le nébuliseur pneumatique est inversement proportionnel au débit gazeux (Mercer, 1981). Ainsi, lorsque le débit gazeux passe de 4 à 8 L, le DAMM diminue de moitié et le nombre de particules, se caractérisant par un diamètre optimal pour atteindre les voies respiratoires, augmente sensiblement (Clay *et al.*, 1983a). Clay *et al.* (1983b) ont montré que, pour la plupart des nébuliseurs pneumatiques, un débit minimal de 6 L.min⁻¹ est nécessaire pour assurer un rapport qualité/durée de traitement élevé. Le débit ainsi que la taille particulaire peuvent également dépendre de la vitesse à laquelle le patient inhale (Mercer *et al.*, 1962).

La présence et la position de déflecteurs sont à prendre en considération pour accroître la fraction de ces particules de diamètre optimal (Wright, 1958; Mercer *et al.*, 1968). Ces déflecteurs ne modifient point le degré d'atomisation de la solution nébulisée mais sont à l'origine d'un accroissement (50 à 60 %) de la fraction de particules optimales pour les voies respiratoires (Mercer, 1981).

Les particules éjectées (moins de 0,5 % des particules générées) du nébuliseur pneumatique se caractérisent par un rapport surface/volume nettement supérieur à celui des particules retenues sur les parois de la chambre proprement dite (Mercer, 1981). Moins de 10 % des particules éjectées atteignent les poumons (Lewis *et al.*, 1981). Par ailleurs, le volume des particules éjectées est environ 200 fois inférieur au volume des particules retenues (Mercer, 1981).

La figure 4 exprime le niveau de qualité de la masse de particules générées par un nébuliseur pneumatique utilisé à des fins thérapeutiques. L'histogramme caractérise la distribution des tailles particulaires. La courbe représente la fréquence cumulée des tailles précitées.

Nébuliseurs ultrasoniques

Le principe de fonctionnement du nébuliseur ultrasonique est représenté à la figure 2.

Sous l'effet d'un champ électrique alternatif produit par un oscillateur électronique, le transducteur piézo-

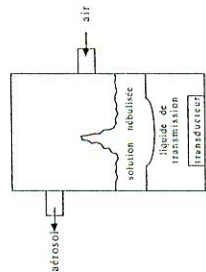


Figure 2 Diagramme schématique d'un générateur ultrasonique en fonctionnement

électrique vibre à haute fréquence. Par contiguïté successive, ces vibrations sont transmises à la solution devant être nébulisée. Lorsque l'intensité des vibrations est suffisamment élevée, une colonne de liquide se forme. De cette colonne, un nuage de particules est émis (Boguslavski et Eknadosyants, 1969). Selon Mercer (1981), les débits et DAMM des nébuliseurs ultrasoniques sont généralement plus importants que ceux des nébuliseurs pneumatiques.

Le débit des nébuliseurs proprement dits, qu'ils soient du type pneumatique ou ultrasonique, doit être préférentiellement déterminé à

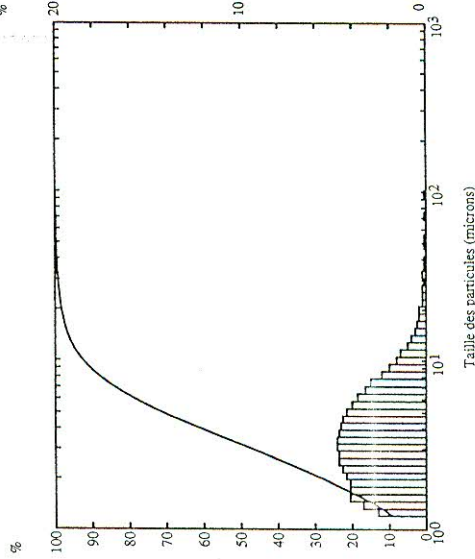
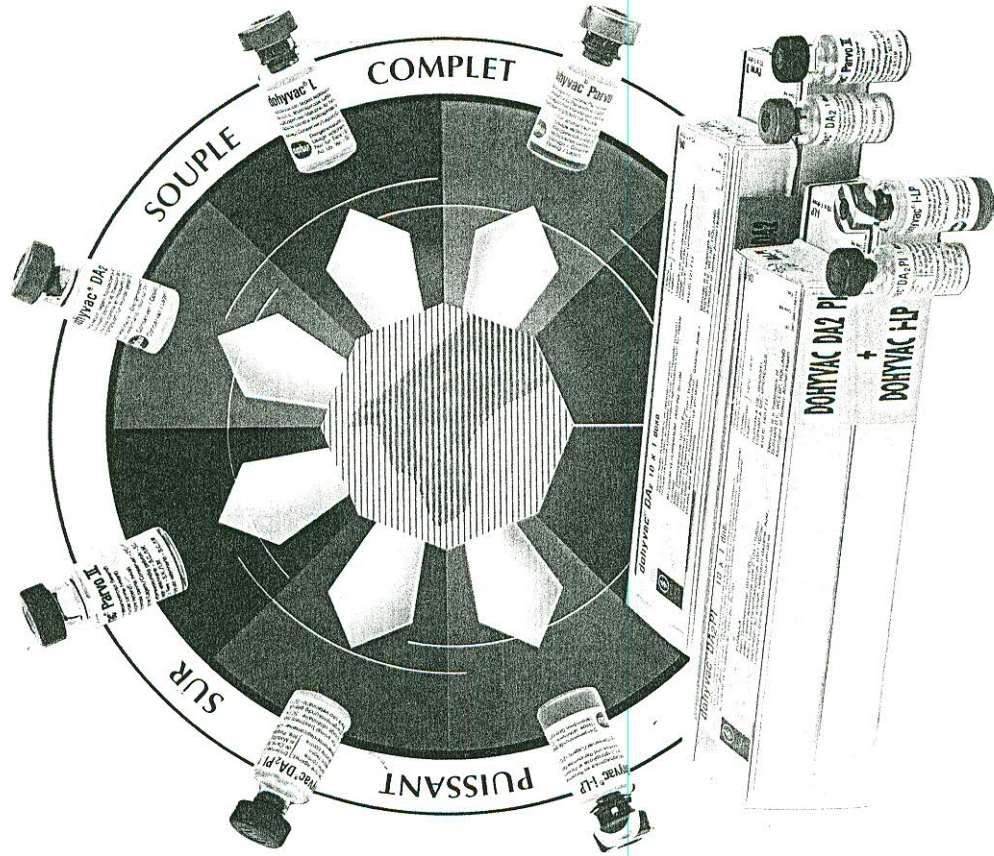


Figure 4 Histogramme et fréquence cumulée des tailles des particules émises par un nébuliseur pneumatique

dohyvac[®], en tout cas!



Ministère de la Région Wallonne. Les auteurs remercient les Drs. C. Clercx, D. Desmecht et P. Gustin pour leurs conseils scientifiques.

SUMMARY

Aerosols in medicine: principles and requirements allowing optimal results in therapy.

This review displays briefly the advantages of the aerosols in the therapy of respiratory diseases, the parameters characterizing the size of droplets, the principles which influence the deposition in the airways. Aerosol generation processes are presented. The ultrasonic and jet nebulizers, which could be useful in veterinary medicine, are described.

breuses investigations. En effet, il est impératif de tenir compte du fait que,

- 1) dans la plupart des cas, l'air inspiré passe par le filtre que constituent les cavités nasales;
- 2) les dimensions, positions et conformations des organes, en particulier de la trachée et des poumons, diffèrent d'une espèce à l'autre.

Les solutions, destinées à l'inhalation, doivent être isotoniques, stériles, neutres ou basiques, et de nature aqueuse. Par ailleurs, le respect de certaines exigences techniques, dont cette synthèse fait l'objet, permet l'obtention d'une efficacité thérapeutique optimale.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé dans le cadre d'une convention subsidee par le

l'aide d'un traceur et de l'impaction des particules (Dennis *et al.*, 1990).

CONCLUSIONS

Le traitement par inhalation de substances thérapeutiques a été et reste largement utilisé et étudié en médecine humaine. Les informations relatives à l'utilisation de cette technique chez les animaux domestiques sont peu nombreuses. Néanmoins, ce mode d'administration pourrait avantageusement être exploité dans le traitement des détresses respiratoires comprenant une composante bronchoconstrictive. Les notions connues en médecine humaine ne peuvent être transférées à la médecine vétérinaire sans discernement. En médecine vétérinaire, les spécificités, afférentes aux différentes espèces animales, doivent encore faire l'objet de nom-

BIBLIOGRAPHIE

- AKIMOV R. K. Aerosol therapy for bronchopneumonia in lambs. *Veterinary Medicine Moscow USSR*, 1986, 4, 60-61.
- APPEL D. Faulty use of canister nebulizers for asthma. *J. Family Prac.*, 1982, 14, 1135-1139.
- ATAMAS V. A., KOSTENKO V. A. Effect of iodine monochloride aerosol on calves. *Veterinariya, Kiev, USSR*, 1988, 63, 12-16.
- BARANOV V. A. Therapeutic and prophylactic effectiveness of different ways of using blood serum from convalescent fowls against respiratory infections of multiple aetiology. *Veterinariya, Kiev, USSR*, 1988, 63, 27-32.
- BATES D., FISH B. R., HATCH T. F., MERCER T. T., MORROW P. E. Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory tract. *Health Phys.*, 1966, 12, 173-208.
- BAZHENOV A. N., POLUSKIN G. V., SHBOKOVA M. M., GRISHAKOV N. N. Aerosol therapy and prophylaxis for diarrhoea in newborn calves. *Veterinariya, Moscow, USSR*, 1988, 3, 49-50.
- BEASLEY C. R. W., RAFFERTY P., HOLTGATE S. T. Bronchodilator properties of preservatives in ipratropium bromide (Atrovent) nebuliser solution. *Br. Med. J.*, 1987, 294, 1197-1198.
- BOGUSLAVSKI Y. Y., EKNADIOSYANTS O. K. Physical mechanism of the acoustic atomization of a liquid. *Acoustics J. (USSR)*, 1969, 15, 17-24.
- BRAIN J. D., VALBERG P. A. Deposition of aerosol in the respiratory tract. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1979, 120, 1325-1373.
- BRAIN J. D., VALBERG P. A., SNEDDON S. Mechanisms of aerosol deposition and clearance. In: *Aerosols in Medicine, Principles, Diagnosis and Therapy*. Chapter 5. Moren F., Newhouse M. T., Dolovich M. B. (Eds.) Elsevier Science Publishers, 1985, 336.
- CLAY M. M., PAVIA D., NEWMAN S. P., CLARKE S. W. Factors influencing the size distribution of aerosols from jet nebulisers. *Thorax*, 1983a, 38, 755-759.
- CLAY M. M., PAVIA D., NEWMAN S. P., LENNARD-JONES T., CLARKE S. W. Assessment of jet nebulisers for lung aerosol therapy. *Lancet*, 1983b, 2, 592-594.
- COADY T. J., STEWART C. J., DAVIES H. J., SYNCHRONIZATION OF bronchodilator release. *Practitioner*, 1976, 217, 273-275.
- CRAWFORD A. B. H., DAVISON A., AMIS T. C., ENGEL L. A. Intratracheal distribution of ^{99m}Tc-Technetium labelled ultrafine carbon aerosol (Technegas) in severe airflow obstruction. *Eur. Respir. J.*, 1990, 3, 686-692.
- DANILOV M. S., USHAKOV V. T., KYVOTKOVSKII V. H. Effectiveness of oxygen aerosols of drugs for piglet bronchopneumonia. *Veterinariya, Moscow, USSR*, 1986, 1, 55-56.
- DENNIS J. H., STENTON S. C., BEACH J. R., AVERY A. J., WALTERS E. H., HENDRICK D. J. Jet and ultrasonic nebuliser output: use of a new method for direct measurement of aerosol output. *Thorax*, 1980, 45 (10), 726-732.
- DESAGER K. N., VAN BEVER H. P., STEVENS W. J. Osmolality and pH of anti-asthmatic drug solutions. *Agents Actions*, 1990, 31 (3-4), 225-228.
- DIMITROV N., GANCHEVA P., KASABOV R., CHOBANOV S. Propylactic aerosol application of polyglobulins in poultry. *Veterinary Shpat*, 1985, 63, 20-21.
- DONALD F. E. Aerosol and humidity therapy. In: *Fundamentals of respiratory therapy - Chapter 7 - The C.V. Mosby Company, Saint Louis*, 1973.
- DYER D. C., VAN ALSTINE W. G. Antibiotic aerosolization: tissue and plasma oxytetracycline concentrations in parakeets. *Avian Dis.*, 1987, 31, 677-679.
- ESCHENBACHER W. L., GROSS K. B., MUENCH S. P., CHAN T. L. Inhalation of an alkaline aerosol by subjects with mild asthma does not result in bronchoconstriction. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1991, 143 (2), 341-345.
- FEODOROV V., CHALEVA E., KAZACHKA D., NANEVA G. Pharmacokinetics of high doses of kanamycin sulphate administered as aerosol, and ultrastructural changes in the lungs. *Veterinarnomeditsinski Nauch.*, 1987, 24, 28-35.

Duphar & Cie, S.N.C.
Bc Emile Boostael 122
1020 Bruxelles

Tel.: (02) 422 27 11
Telex: 25365 duphar b
Telefax: (02) 422 27 99



Duphar Animal Health

SOLE AGENTS: HUYB.

HUYB. O.F.S.E.

