

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 81 21383

-
- (54) Inhalateur libérant des quantités pré-dosées de principe actif volatil ou entraînable par un excipient volatil contenu dans des microcapsules réparties périodiquement sur un support, ainsi que ledit support et son procédé de fabrication.
- (51) Classification internationale (Int. Cl.³). A 61 M 15/00; B 01 J 13/00.
- (22) Date de dépôt 16 novembre 1981.
- (33) (32) (31) Priorité revendiquée :

- (41) Date de la mise à la disposition du public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 20 du 20-5-1983.

(71) Déposant : PIERRE FABRE SA. — FR.

(72) Invention de : Michel Traisnel, Anne Gayot, Pierre Leterme, Francis Mayne et Elie Leverd.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Regimbeau, Corre, Martin et Schrimpf,
26, av. Kléber, 75116 Paris.

La présente invention concerne un appareil inhalateur destiné à libérer des quantités pré-dosées d'un principe actif volatil ou entraînable par un excipient volatil renfermé au sein de microcapsules qui sont distribuées de façon périodique sur un support.

5 La présente invention se rapporte également audit support de microcapsules ainsi qu'à son procédé de fabrication.

Dans la technique antérieure on connaît déjà des appareils inhalateurs libérant un principe actif volatil par écrasement de microcapsules. Cependant, les quantités de principe actif volatil libéré à l'aide de ces inhalateurs antérieurs pouvaient varier dans de très larges mesures, principalement en fonction de la manière dont l'utilisateur manoeuvrait l'organe d'écrasement des microcapsules libérant le principe actif.

15 La présente invention a précisément pour but d'éviter un tel inconvénient et de fournir un appareil inhalateur apte à libérer des quantités pré-dosées d'un tel principe actif volatil.

20 Selon la présente invention, l'appareil inhalateur comprend :

- un réservoir recevant un support sur lequel est fixée, avec une répartition périodique et de façon pré-dosée, une pluralité de microcapsules contenant le principe actif volatil ;

25 - des moyens d'entraînement et de présentation dudit support ;

- des moyens d'écrasement des microcapsules, couplés aux dits moyens d'entraînement et de présentation ;

30 - un couloir de circulation d'air s'étendant entre un orifice d'admission d'air et un embout de distribution du principe actif, lesdits moyens d'écrasement étant disposés en regard dudit canal, et

- des moyens de commande de l'entraînement du support et/ou de l'écrasement de microcapsules.

5 Selon une autre caractéristique de l'invention, le support de microcapsules se présente sous la forme d'un substratum à la surface duquel est fixée, de façon pré-dosée et avec une répartition périodique, une pluralité de microcapsules.

10 La présente invention se rapporte enfin au procédé de fabrication d'un tel support de microcapsules, consistant à fixer, avec une répartition périodique et de façon pré-dosée, une pluralité de microcapsules à la surface d'un substratum.

15 D'autres caractéristiques et avantages de l'objet de la présente invention apparaîtront à la lecture de la description détaillée faite ci-après notamment en référence aux dessins annexés sur lesquels :

- les figures 1a à 1e et la figure 2 illustrent un mode de mise en oeuvre particulier d'un procédé de fabrication d'un support de microcapsules, et
- 20 - la figure 3 représente un mode de réalisation particulier d'un appareil inhalateur selon l'invention.

25 Le support de microcapsules selon l'invention se présente sous la forme d'un substratum à la surface duquel est fixée, par exemple par collage, une pluralité de microcapsules. L'originalité du support selon l'invention réside dans le fait que lesdites microcapsules ont été fixées sur le substratum, de façon pré-dosée et avec une répartition périodique, de manière qu'au cours de chaque opération d'écrasement des microcapsules, une quantité

30 pré-dosée de principe actif volatil soit libérée.

Selon un mode de réalisation particulier du support selon l'invention, la surface du substratum portant lesdites microcapsules se trouve recouverte, entre les

zones de microcapsules, à l'aide d'un film protecteur perméable. Un tel film peut par exemple être réalisé par pulvérisation et séchage d'une composition à base de gélatine incorporant le cas échéant un agent conservateur, tel que par exemple le sulfite de sodium à une concentration de 0,075 % (poids/volume).

Dans un mode de réalisation particulier, le support selon l'invention est constitué par un substratum se présentant sous la forme d'une bande continue de matière souple, par exemple un film de polyéthylène basse densité de 130 µm d'épaisseur et de 7 mm de large, portant les microcapsules réparties de manière pré-dosée, à intervalle régulier le long de ladite bande continue. Un tel support se présentant sous la forme d'une bande continue est destiné à être stocké dans un réservoir d'un appareil inhalateur, par exemple à l'état de bobine ou encore à l'état plié sous forme d'accordéon.

En variante, le support selon l'invention peut également se présenter sous la forme d'un disque de matière rigide ou semi-rigide sur lequel les microcapsules seront disposées de façon périodique, par exemple le long d'une couronne circulaire.

Un tel support de microcapsules peut être réalisé de diverses manières. Selon un mode de mise en oeuvre particulier de l'invention, on recouvre le substratum d'un agent collant, par exemple un adhésif du type polyacrylonitrile, sur lequel on dépose avec une répartition périodique les quantités pré-dosées de microcapsules. La surface du substratum peut alors avantageusement être recouverte à l'aide d'un film protecteur. Pareil procédé de fabrication du support de microcapsules se trouve illustré aux figures 1a à 1e annexées. Conformément à un tel procédé, les microcapsules

10 sont déposées sur le substratum 12 à l'aide d'un tube cylindrique 14 qui comporte une première extrémité ouverte 16 destinée à venir sensiblement au contact du substratum 12 qui a été préalablement entièrement pré-encollé. La seconde extrémité 18 du tube cylindrique 14 est elle reliée à des moyens d'aspiration débrayables. De tels moyens peuvent par exemple être réalisés sous la forme d'une tubulure en Y dont l'une des branches 20 est reliée à une trompe à vide et dont l'autre branche 22 comporte une entrée d'air ou encore se trouve reliée à une source d'air comprimé. Entre lesdites extrémités 16 et 18 du tube cylindrique 14 se trouve un tamis 24 présentant une ouverture de maille inférieure à la dimension des microcapsules 10.

Le procédé de fabrication du support peut alors être mis en oeuvre de la manière suivante. On assure tout d'abord le remplissage du tube cylindrique 14 (voir figure 1a). Pour ce faire, on introduit la première extrémité ouverte 16 du tube cylindrique 14 dans un réservoir 26 contenant les microcapsules 10 et, par actionnement du registre 28, on met en action les moyens d'aspiration. Ainsi, le tube cylindrique 14 se trouve relié par exemple à une trompe à vide, et les microcapsules 10 stockées dans le récipient 26 sont aspirées dans le tube 14 et maintenues sur le tamis 24 (voir figure 1b). Ce tube cylindrique 14 se trouve alors appliqué, de façon verticale, sur le substratum 12 pré-encollé, puis, par actionnement du registre 28 on rétablit la pression dans le tube 14 et par suite la totalité des microcapsules 10 tombe sur le substratum 12 pré-encollé (voir figure 1c).

Il est clair que le diamètre intérieur du tube cylindrique 14 doit être calculé de manière telle que la

surface de la base du cylindre 14 qui s'identifie à la surface du support occupée par une dose de microcapsules, correspond exactement à une quantité pré-dosée de principe actif volatil contenu dans lesdites microcapsules.

5 Dans la pratique, un tube cylindrique de diamètre intérieur de 5 mm permet de déposer une quantité déterminée de microcapsules correspondant à un dosage de 4 mg de principe actif.

10 Une fois les microcapsules 10 retenues et fixées par collage sur le substratum 12, on actionne à nouveau le registre 28 de manière à rétablir le vide dans le tube cylindrique 14, ce qui provoque l'aspiration des microcapsules 10 sur le tamis intérieur 24 du tube 14, à l'exception bien sûr de la couche de microcapsules 10 fixée
15 sur le substratum 12 après contact avec l'agent collant (voir figure 1d). Le tube cylindrique 14, maintenu sous vide, est alors écarté du support qui est ensuite déplacé d'un pas, par exemple d'un pas égal à 1,5 cm, de façon à amener la zone du second dépôt au niveau du tube
20 cylindrique 14 (voir figure 1e).

Pour rendre possible la manipulation d'un tel support, sur lequel l'agent collant reste encore efficace entre les zones de dépôt de microcapsules 10, on pulvérise sur la totalité du substratum par exemple une solution
25 aqueuse de gélatine à 2 % portée à une température de l'ordre de 30°C, en ayant pris au préalable le soin de protéger les microcapsules 10 à l'aide de caches 30. Une telle opération se trouve par exemple schématisée à la figure 2. Il est clair qu'en variante d'un tel
30 procédé, il est également possible de limiter l'encollage du substratum aux seules zones destinées à porter les microcapsules.

On procède ensuite au séchage, par exemple à l'aide d'un courant d'air chaud, de manière à rigidifier le film protecteur ainsi déposé.

5 Un tel support est alors prêt à être introduit dans le réservoir d'un appareil inhalateur selon l'invention.

10 Un mode de réalisation particulier d'un tel appareil inhalateur se trouve illustré à la figure 3. L'inhalateur représenté comporte un réservoir 32 recevant le support 34 de microcapsules 10, par exemple stocké à l'état plié sous forme d'accordéon. Dans ce mode de réalisation particulier, les moyens d'entraînement et de présentation du support comportent une roulette d'entraînement 36 destinée à bobiner le support 34 se présentant sous la forme d'une bande continue. Une telle roulette d'entraî-
15 nement 36 doit bien entendu être accessible de l'extérieur de l'appareil, par exemple sous la forme d'une partie moletée actionnable par le pouce de l'utilisateur. De façon à assurer une tension permanente de la bande support 34, la roulette d'entraînement 36 est équipée
20 de moyens anti-retour, par exemple d'un taquet anti-retour 38. Dans le mode de réalisation particulier représenté, la paroi 40 contribue à assurer une bonne présentation et une bonne tension de la bande support des microcapsules.

25 Dans ce mode de réalisation particulier, les moyens d'écrasement des microcapsules sont constitués par un piston 42 présentant une tête épanouie 44 assurant précisément l'écrasement des microcapsules 10. Cet écrasement s'effectue par coopération de la tête épanouie 44 avec
30 une grille 46 débouchant dans un couloir de circulation d'air 48. Ce couloir de circulation d'air 48 se trouve matérialisé par des flèches dans la partie gauche de la figure 3. Le couloir 48 s'étend entre un orifice

inférieur d'admission d'air 50 et un embout supérieur de distribution du principe actif, par exemple un embout nasal 52. Il est clair que l'ouverture des mailles de la grille 46 doit être inférieure à la taille des microcapsules 10 pour permettre l'écrasement de ces dernières. Lors de l'actionnement du piston d'écrasement 42 et lors de l'inspiration de l'utilisateur, l'air pénètre par l'orifice inférieur d'admission 50, traverse ensuite la grille 46 et entraîne les principes actifs volatils libérés par l'écrasement des microcapsules dans la seconde partie du couloir pour atteindre l'embout nasal 52.

Dans le mode de réalisation particulier représenté, la coopération entre la tête épanouie d'écrasement 44 du piston 42 et la grille 46 est obtenue sous l'action d'une force de rappel élastique exercée par le ressort 54. Pour assurer le couplage de la commande des moyens d'entraînement et des moyens d'écrasement, l'appareil comporte par exemple un bras d'entraînement 56 du piston d'écrasement 42, permettant précisément d'assurer le déplacement de ce dernier à l'encontre de la force de rappel élastique exercée par le ressort 54. Le bras d'entraînement 56 est lui-même actionné par les moyens d'entraînement du support, par exemple par une roue dentée 58 équipant la roulette d'entraînement 36.

La figure 3 illustre l'appareil inhalateur au repos. Lors de la rotation de la roulette d'entraînement 36, une dent de la roue dentée 58 entraîne un pivotement du bras d'entraînement 56 et une translation simultanée du piston 42 vers la droite avec compression du ressort 54. Après rotation partielle de la roue dentée 58 équipant la roulette d'entraînement 36, il se produit une libération du bras d'entraînement 56 du piston 42 et, sous l'action de la force de rappel élastique exercée par le ressort 54,

le piston 42 se trouve déplacé rapidement vers la gauche de façon à venir heurter et écraser les microcapsules 10 contre la grille 46. Une rotation supplémentaire de la roulette d'entraînement 36 va ensuite entraîner la bande support 34 d'une longueur telle que la dose suivante de microcapsules se trouve exactement en regard de la grille 46 et de façon que la tête épanouie 44 du piston 42 vienne heurter la bande support 34 exactement au niveau d'une zone portant des microcapsules.

Le pourcentage de camphre et de menthol libéré à partir d'un support de microcapsules placées dans un inhalateur selon l'invention a été déterminé par dosage par chromatographie en phase gazeuse. Il a ainsi été observé que le coefficient de variation de la quantité du camphre et de menthol libérée restait très faible, les quantités de principe actif libéré à partir des microcapsules placées sur le support, dans l'inhalateur, sont parfaitement reproductibles d'une dose à l'autre.

Il est parfaitement clair que la présente invention ne se limite pas aux modes de mise en oeuvre et aux modes de réalisation particuliers décrits, mais il est parfaitement possible, sans pour autant sortir du cadre de la présente invention, d'en imaginer un certain nombre de variantes. Ainsi, la nature particulière des moyens d'entraînement et de présentation du support ainsi que des moyens d'écrasement des microcapsules tout comme les moyens de commande et de couplage de ces derniers peuvent être modifiés dans de larges mesures.

REVENDEICATIONS

1/ Appareil inhalateur destiné à assurer la distribution de quantités pré-dosées d'un principe actif volatil ou entraînable par un excipient volatil, caractérisé en ce qu'il comprend:

- 5 - un réservoir(32) recevant un support (34) sur lequel est fixée, avec une répartition périodique et de façon pré-dosée, une pluralité de microcapsules (10) contenant le principe actif volatil ;
- 10 - des moyens d'entraînement et de présentation (36) dudit support (34) ;
- 10 - des moyens d'écrasement (42,44,46) des microcapsules (10), couplés aux dits moyens d'entraînement et de présentation (36) ;
- 15 - un couloir de circulation d'air (48) s'étendant entre un orifice d'admission d'air (50) et un embout de distribution (52) du principe actif, lesdits moyens d'écrasement étant disposés en regard dudit canal, et
- 15 - des moyens de commande (36,56) de l'entraînement du support et/ou de l'écrasement de microcapsules.

20 2/ Appareil inhalateur selon la revendication 1, caractérisé en ce que les moyens d'entraînement et de présentation du support (34) sont constitués par une roulette d'entraînement (36) destinée à bobiner le support (34) se présentant sous la forme d'une bande continue.

25 3/ Appareil inhalateur selon la revendication 2, caractérisé en ce que ladite roulette d'entraînement (36) comporte des moyens anti-retour (38).

30 4/ Appareil inhalateur selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que les moyens d'écrasement des microcapsules sont constitués par un piston (42) dont la tête épanouie (44) assure l'écrasement des microcapsules (10) par coopération avec une grille (46)

débouchant dans ledit couloir de circulation d'air (48).

5/ Appareil inhalateur selon la revendication 4, caractérisé en ce que la coopération entre la tête épanouie (44) d'écrasement du piston (42) et la grille (46) est
5 obtenue sous l'action d'une force de rappel élastique.

6/ Appareil inhalateur selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il comporte en outre un bras d'entraî-
nement (56) du piston d'écrasement permettant d'assurer le
10 déplacement de ce dernier à l'encontre de ladite force de
rappel élastique, ledit bras d'entraînement (56) étant
lui-même actionné par les moyens d'entraînement du support.

7/ Support de microcapsules destiné à alimenter le
réservoir d'un appareil inhalateur selon l'une des reven-
dications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il se présente sous
15 la forme d'un substratum (12) à la surface duquel est fixée,
de façon pré-dosée et avec une répartition périodique, une
pluralité de microcapsules (10).

8/ Support selon la revendication 7, caractérisé
en ce que la surface du substratum portant lesdites
20 microcapsules est recouverte, entre les zones portant les
microcapsules, d'un film protecteur.

9/ Support selon l'une des revendications 7 et 8,
caractérisé en ce que lesdites microcapsules sont fixées
par collage sur le substratum.

25 10/ Support selon l'une des revendications 7 à 9,
caractérisé en ce que ledit substratum se présente sous
la forme d'une bande continue de matière souple portant
des quantités pré-dosées de microcapsules, qui sont
réparties, à intervalle régulier, le long de ladite bande
30 continue de substratum.

11/ Support selon la revendication 9, caractérisé
en ce que le substratum se présente sous la forme d'un
disque de matière rigide ou semi-rigide.

12/ Procédé de fabrication d'un support de microcapsules, caractérisé en ce que l'on fixe, avec une répartition périodique et de façon pré-dosée, une pluralité de microcapsules à la surface du substratum.

5 13/ Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que l'on recouvre entièrement le substratum d'un agent collant sur lequel on dépose, avec une répartition périodique, des quantités pré-dosées de microcapsules, et en ce que les zones du substratum ne portant pas de
10 microcapsules sont recouvertes d'un film protecteur.

 14/ Procédé selon l'une des revendications 12 et 13, caractérisé en ce que les microcapsules sont déposées sur le substratum à l'aide d'un tube cylindrique qui comporte une première extrémité ouverte destinée à venir
15 au contact du support, une deuxième extrémité reliée à des moyens d'aspiration débrayables et, entre lesdites extrémités, un tamis présentant une ouverture de maille inférieure à la dimension des microcapsules.

 15/ Procédé selon la revendication 14, caractérisé
20 en ce que le diamètre intérieur du tube cylindrique est calculé de manière telle que la surface de la base du cylindre qui s'identifie à la surface du support occupée par une dose de microcapsules, corresponde à une quantité pré-dosée de principe actif volatil contenu
25 dans lesdites microcapsules.

 16/ Procédé selon l'une des revendications 14 et 15, caractérisé en ce qu'il comporte les opérations suivantes:
- remplissage du tube cylindrique par introduction de sa première extrémité ouverte dans un réservoir contenant
30 des microcapsules et mise en action des moyens d'aspiration à la seconde extrémité dudit tube ;
- application verticale de la première extrémité du tube sur le substratum pré-encollé ;

-12-

- rupture du vide dans ledit tube, entraînant la chute des microcapsules sur le support ;

5 - rétablissement du vide entraînant l'aspiration des microcapsules sur le tamis intérieur au tube, à l'exception de la couche de microcapsules entrée en contact de l'agent collant déposé sur le support ;

- écartement du tube et avancement du support.

10 17/ Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce que le substratum est recouvert d'un film protecteur, avec protection des microcapsules par interposition de caches de dimensions correspondant sensiblement aux zones portant lesdites microcapsules.

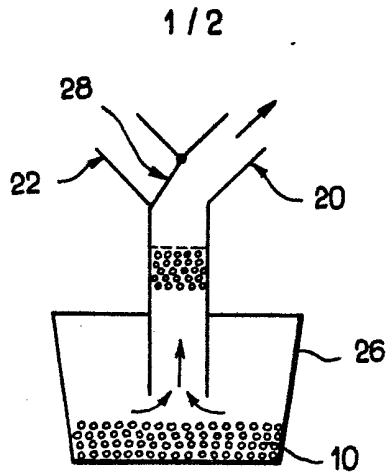


FIG. 1a

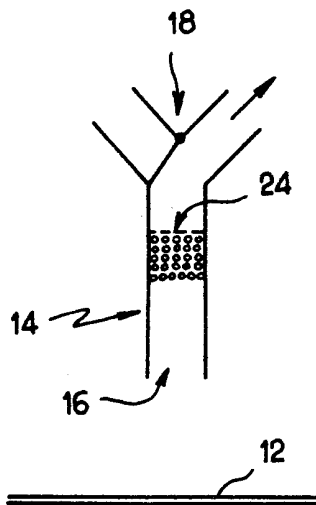


FIG. 1b

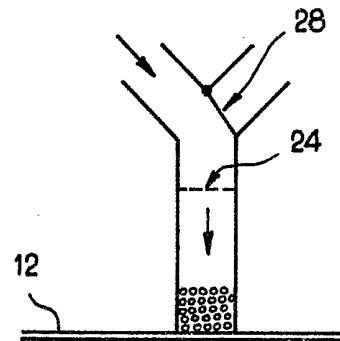


FIG. 1c

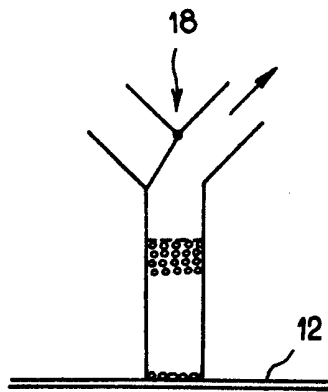


FIG. 1d

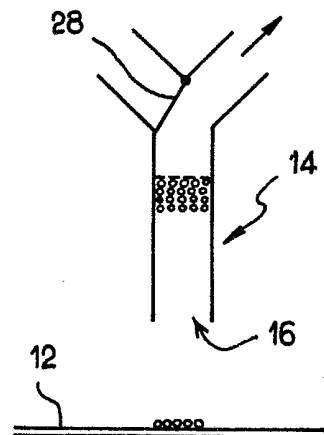


FIG. 1e

2/2

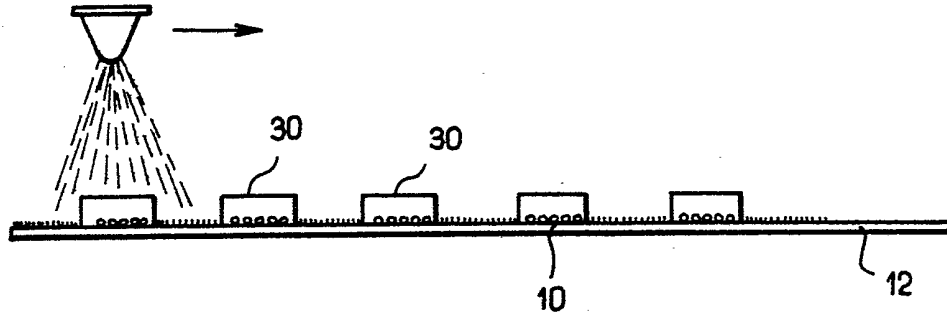


FIG. 2

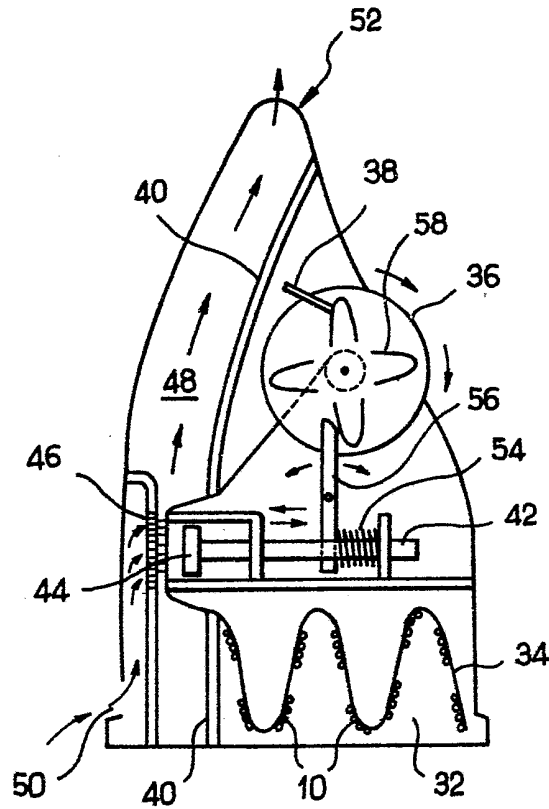


FIG. 3