

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 946 963

②1 N° d'enregistrement national : 09 54221

⑤1 Int Cl⁸ : B 65 D 83/54 (2006.01)

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 22.06.09.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 24.12.10 Bulletin 10/51.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : VALOIS SAS Société par actions sim-
plifiée — FR.

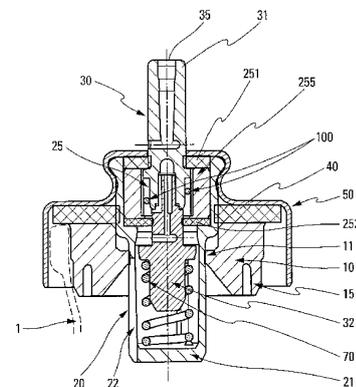
⑦2 Inventeur(s) : BUREL STEPHANE, PIROU FREDE-
RIC et SAVALLE MATHIEU.

⑦3 Titulaire(s) : VALOIS SAS Société par actions simpli-
fiée.

⑦4 Mandataire(s) : CAPRI.

⑤4 VALVE DOSEUSE AEROSOL ET DISPOSITIF DE DITRIBUTION DE PRODUIT FLUIDE COMPORTANT UNE
TELLE VALVE.

⑤7 Valve doseuse aérosol (20), comportant un corps de
valve (21) contenant une chambre de dosage (25) définie
entre un joint haut (251) et un joint bas (252), une soupape
(30) coulissant de manière étanche contre lesdits joints haut
et bas (251, 252) dans ladite chambre de dosage (25), ladite
chambre de dosage (25) comportant au moins un élément
mobile (100) librement déplaçable dans ladite chambre de
dosage (25).



FR 2 946 963 - A1



La présente invention concerne une valve doseuse aérosol, ainsi qu'un dispositif de distribution de produit fluide comportant une telle valve.

Il est connu d'utiliser des valves de distribution aérosol, notamment des valves doseuses, pour distribuer des doses successives de médicaments, généralement sous forme de poudres micronisées contenant les principes actifs mélangées à des gaz propulseurs, généralement du type HFA, par exemple HFA-134a et/ou HFA-227. Ces valves doseuses s'utilisent généralement en position inversée, avec le réservoir au dessus de la valve en utilisation, et comportent une chambre de dosage qui se remplit par gravité. Lorsque le temps de stockage est assez long entre deux actionnements, la précision de dosage peut être altérée, notamment en raison de phénomènes de collage du/des principe(s) actif(s) sur les parois de la chambre de dosage et/ou de sédimentation ou crémage du/des principe(s) actif(s). Il s'en suit une perte d'homogénéité dans la dose distribuée, et une mauvaise reproductibilité de dosage entre plusieurs actionnements successifs. Or, selon les médicaments distribués, il est généralement souhaitable d'optimiser à la fois la reproductibilité de dosage (même dose de principes actifs distribuée à chaque actionnement) et l'homogénéité de la dose (bonne répartition des principes actifs dans la dose distribuée) pour favoriser une efficacité maximale du médicament chez l'utilisateur.

La présente invention a pour but de fournir une valve de distribution aérosol qui ne reproduit pas les inconvénients susmentionnés.

Plus particulièrement, la présente invention a pour but de fournir une valve de distribution d'aérosol qui réduit le phénomène de Perte de Dose entre deux actionnements successifs, même après un long temps de stockage.

La présente invention a également pour but de fournir une telle valve qui permette d'optimiser les performances de distribution de la valve, notamment en optimisant la quantité de principes actifs distribués à chaque actionnement.

La présente invention a également pour but de fournir une telle valve qui soit simple et peu coûteuse à fabriquer et à assembler.

La présente invention a donc pour objet une valve doseuse aérosol pour distribuer du produit fluide, comportant un corps de valve contenant une chambre de dosage définie entre un joint haut et un joint bas, une soupape coulissant de manière étanche contre lesdits joints haut et bas dans ladite chambre de dosage, ladite chambre de dosage comportant au moins un élément mobile librement déplaçable dans ladite chambre de dosage.

Avantageusement, ledit au moins un élément mobile est de forme sphérique, tel qu'une bille.

Avantageusement, ledit au moins un élément mobile est de densité élevé par rapport à la densité du produit fluide contenu dans ladite chambre de dosage, et de faibles dimensions par rapport aux dimensions de ladite chambre de dosage.

Avantageusement, ladite chambre de dosage comporte une pluralité d'éléments mobiles, notamment deux ou trois.

Avantageusement, la reproductibilité de la dose entre deux actionnements successifs, à savoir la quantité de principes actifs distribuée lors du second actionnement par rapport à la quantité de principes actifs distribuée lors du premier actionnement, est supérieure à 80%, avantageusement supérieure à 85%, de préférence supérieure ou égale à 90%.

En variante, ledit au moins un élément mobile est un anneau déplaçable dans ladite chambre de dosage autour de ladite soupape.

En variante, ladite chambre de dosage comporte des canaux axiaux contenant chacun au moins un élément mobile, notamment sous forme de bille.

La présente invention a aussi pour objet un dispositif de distribution de produit fluide comportant un réservoir, et comportant une valve telle que décrite ci-dessus.

Avantageusement, ladite valve est assemblée sur ledit réservoir au moyen d'un élément de fixation, tel qu'une capsule à sertir.

Avantageusement, une bague est assemblée autour dudit corps de valve, ladite bague comportant une partie interne rigide coopérant avec le corps de valve et une partie externe radialement déformable.

Avantageusement, ledit produit fluide comprend un/des principe(s) actif(s) sous forme de poudre micronisée mélangés à du gaz propulseur, notamment du type HFA-134a et/ou HFA-227, en présence éventuelle d'un ou plusieurs excipient(s).

Ces caractéristiques et avantages et d'autres de la présente invention apparaîtront plus clairement au cours de la description détaillée suivante faite en référence aux dessins joints, donnés à titre d'exemple non limitatif, et sur lesquels la figure 1 est une vue schématique en section transversale d'un dispositif de distribution d'aérosol selon un mode de réalisation avantageux de la présente invention, en position droite.

En référence à cette figure 1, le dispositif aérosol comporte un réservoir 1 contenant le produit fluide à distribuer, dont seulement une partie du col a été représenté en pointillés sur la figure 1. Ce produit fluide peut être du type pharmaceutique, et du gaz propulseur, notamment du type HFA, peut être prévu pour distribuer ce produit à travers une valve aérosol 20, de préférence une valve doseuse. Un ou plusieurs excipients peuvent aussi être ajoutés au mélange, si nécessaire.

Cette valve aérosol comporte un corps de valve 21 dans lequel coulisse une soupape 30, de préférence formée d'un haut de soupape 31 incorporant l'orifice de sortie 35 de la soupape, et d'un bas de soupape 32 coopérant avec un ressort 70, qui sollicite la soupape 30 vers sa position de repos représentée sur la figure 1. Avantageusement, ledit haut de soupape 31 est emmanché sur ledit bas de soupape 32.

Le corps de valve 21 est assemblé sur le col du réservoir 1 au moyen d'une bague ou capsule de fixation 50, notamment du type sertissable, de préférence avec interposition d'un joint de col 40 pour réaliser l'étanchéité.

La valve représentée est notamment destinée à être utilisée en position inversée, c'est-à-dire que lorsqu'une dose est expulsée, la valve est située en-dessous du réservoir. Cette valve peut toutefois aussi convenir

pour des valves utilisées en position droite. Dans ce cas, le corps de valve peut être équipé d'un tube permettant d'apporter le liquide dans la chambre via le corps de valve.

5 Le corps de valve 21 comporte une ou plusieurs ouverture(s) 22 permettant de remplir la valve avec du produit à partir du réservoir. Ces ouvertures sont représentées sous la forme de fentes longitudinales latérales 22 s'étendant sur une partie de la hauteur du corps de valve 21. En variante, une ou plusieurs ouverture(s) de formes différentes pourraient être prévues à cet effet.

10 Le corps de valve 21 contient une chambre de dosage 25, typiquement définie entre un joint haut 251 et un joint bas 252 contre lesquels la soupape 30 coulisse de manière étanche. La chambre de dosage 25 peut en outre être définie par un insert creux 255, disposé dans le corps de valve 21 entre lesdits joints haut 251 et bas 252, comme représenté sur la figure 1.

15 Une bague 10 peut être assemblée autour du corps de valve 21. Cette bague 10 est destinée principalement à réaliser deux fonctions, à savoir d'une part assurer la vidange la plus complète possible du réservoir, en limitant au maximum le volume mort situé en-dessous du bord inférieur de la ou des ouverture(s) 22 du corps de valve 21, lorsque la valve est en position d'utilisation inversée. D'autre part, la bague sert également à limiter le plus possible le contact entre le produit contenu dans le réservoir 1 et le joint de col 40. Avantagement, la bague peut empêcher tout contact entre le produit et le joint de col 40, en formant une étanchéité avec une partie du réservoir après sertissage de la capsule 50. La bague 10 peut comporter au moins une partie interne 11 qui est destinée à coopérer avec le corps de valve 21, et une partie externe 15, de préférence radialement la plus externe, qui peut comporter une partie de paroi axiale déformable apte à se déformer élastiquement radialement vers l'intérieur. Cette paroi déformable a en particulier pour but de compenser et d'absorber les éventuelles contraintes radiales qui pourraient être exercées sur elle par le réservoir 1, notamment lorsqu'au moment du sertissage de la capsule de fixation 50, celui-ci se

20

25

30

déforme radialement vers l'intérieur. Une bague de ce type est décrite plus en détails dans le document WO2007074274.

Selon l'invention, la chambre de dosage 25 contient au moins un élément mobile 100. Dans l'exemple de la figure 1, il y a deux éléments mobiles de forme sphériques, tel que des billes, mais un nombre quelconque d'éléments mobiles, notamment trois, et des éléments mobiles de formes quelconques, par exemple ovoïdes, sont envisageables. La présence de cet au moins un élément mobile dans la chambre de dosage permet d'améliorer sensiblement les performances de la valve, notamment en diminuant le phénomène de la Perte de Dose. Avantageusement, ledit au moins un élément mobile est formé par une bille de densité élevée capable de circuler librement dans la chambre de dosage 25. La densité élevée est souhaitable pour permettre à la bille de pouvoir se déplacer efficacement dans le mélange principe(s) actif(s) – gaz propulseur(s) – excipient(s) présent dans la chambre de dosage. Les dimensions de la ou des billes seront bien entendus adaptées en fonction des besoins, et des chambres de dosages de plus grand volume permettront l'utilisations de billes de plus grand diamètre. Toutefois, l'objectif étant de permettre aux billes de décoller des amas de poudre collés aux parois ou aux joints, l'utilisation d'une pluralité de billes relativement petites et denses sera préférée. L'invention permet ainsi d'améliorer l'uniformité de teneur en principe actif des dispositifs tels que des inhalateurs pressurisés (pMDI), cette uniformité étant l'un des principaux problèmes avec les chambres de dosage à rétention. Le patient avant de prendre sa dose doit agiter l'inhalateur et le contenu du réservoir est bien mélangé car il y a une phase gaz et une phase liquide. Dans la chambre de dosage par contre, il n'y a que du liquide dans un petit volume, ce qui limite les possibilités de mouvement. L'ajout d'une ou plusieurs bille(s) circulant dans la chambre de dosage pendant l'agitation de l'inhalateur permet de mélanger la formulation plus efficacement en créant des mouvements de cisaillement. En variante, l'élément mobile pourrait être formé par un cylindre ou anneau disposé dans la chambre de dosage autour de la soupape. Selon encore une autre variante, la chambre de dosage pourrait être formée de

plusieurs canaux de dosage s'étendant axialement, chacun contenant une ou plusieurs bille(s). D'autres variantes sont aussi envisageables.

La Perte de Dose (LOD : "Loss of Dose") est déterminée en mesurant la quantité de principe(s) actif(s) non restituée lors de l'expulsion de la dose d'une valve doseuse, après une période de stockage. Cet effet, non avantageux, nécessite de multiplier le nombre d'actionnements de la valve par le patient afin d'atteindre la posologie préconisée. Généralement, les posologies (par exemple pour les corticoïdes ou broncho-dilatateurs) indiquent une prise du médicament en deux bouffées. La plupart des formulations sont constituées d'un ou plusieurs propulseur(s) HFA mélangé(s) avec un/des principe(s) actif(s) sous forme de poudres micronisées, ainsi qu'éventuellement avec un ou plusieurs excipient(s). Une conséquence physique est la sédimentation ou le crémage du/des principe(s) actif(s) lors des périodes de stockage. L'effet de "Perte de Dose" est très fortement lié aux problèmes de rétention et d'adhésion du/des principe(s) actif(s) dans la chambre de dosage 25 de la valve. L'invention, grâce à un ou plusieurs éléments mobiles, permet :

- une agitation turbulente des fluides dans la chambre de dosage 25 pour homogénéiser la dispersion du/des principe(s) actif(s) dans la formulation ;

- et/ou des chocs mécaniques sur la paroi de la chambre de dosage permettant de limiter le collage du/des principe(s) actif(s) sur les parois et les joints.

Le tableau ci-dessous indique les pourcentages de principe actif distribué lors de deux actionnements successifs d'une même valve, ces deux actionnements étant espacés par un temps de stockage (respectivement 8h, 24h, 96h). Ces pourcentages sont calculés sur la base d'un ratio entre la quantité de principe actif de la seconde bouffée par rapport à celle de la première bouffée après ledit temps de stockage. Ils permettent donc de déterminer la Perte de Dose. Plus le ratio est élevé, moins la Perte de Dose est importante. La formulation utilisée comporte du HFA 227 + Budésonide + excipients. La valve standard RCS est une valve doseuse standard sans

5 billes, et la valve RCS avec billes est une valve doseuse avec trois billes. Dans les deux cas, la valve est secouée avant d'être actionnée. On constate que la présence des billes permet d'augmenter sensiblement le taux de principe actif distribué, et donc de diminuer fortement l'effet de Perte de Dose.

	Pourcentages d'actif délivré	
	Valve standard RCS	Valve RCS avec billes
Stockage 8 heures	72 %	90 %
Stockage 24 heures	79 %	87 %
Stockage 96 heures	76 %	84 %

10 Il est à noter que l'efficacité maximale est obtenue en secouant la valve avant son actionnement, avec pour effet que la ou les billes vont agir d'une part sur les éventuels collages de principes actifs et d'autre part pour homogénéiser la dose dans la chambre de dosage. Néanmoins, en particulier pour les dispositifs utilisés en position inversé et stockés en position droite, le simple fait de retourner la valve peut suffire à la ou aux billes pour agir dans la chambre de dosage.

15 Bien que la présente invention ait été décrite en référence à une variante de réalisation de celle-ci représentée sur les dessins, il est entendu qu'elle n'est pas limitée à cette variante, mais qu'au contraire un homme du métier peut y apporter toutes modifications utiles. En particulier, la structure de la valve peut être quelconque. De même, la forme du corps de valve et des ouvertures peut être différente de celle représentée. Il en est de même 20 du réservoir, et notamment de son col, ainsi que de la capsule ou bague de fixation qui peut être réalisée différemment, par exemple encliquetable ou vissable. De manière générale, toute modification est possible sans sortir du cadre de la présente invention tel que défini par les revendications annexées.

Revendications

1.- Valve doseuse aérosol (20) pour distribuer du produit fluide, comportant un corps de valve (21) contenant une chambre de dosage (25) définie entre un joint haut (251) et un joint bas (252), une soupape (30) coulissant de manière étanche contre lesdits joints haut et bas (251, 252) dans ladite chambre de dosage (25), caractérisée en ce que ladite chambre de dosage (25) comporte au moins un élément mobile (100) librement déplaçable dans ladite chambre de dosage (25).

2.- Valve selon la revendication 1, dans laquelle ledit au moins un élément mobile est de forme sphérique, tel qu'une bille.

3.- Valve selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle ledit au moins un élément mobile est de densité élevé par rapport à la densité du produit fluide contenu dans ladite chambre de dosage, et de faibles dimensions par rapport aux dimensions de ladite chambre de dosage.

4.- Valve selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle ladite chambre de dosage comporte une pluralité d'éléments mobiles, notamment deux ou trois.

5.- Valve selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la reproductibilité de la dose entre deux actionnements successifs, à savoir la quantité de principes actifs distribuée lors du second actionnement par rapport à la quantité de principes actifs distribuée lors du premier actionnement, est supérieure à 80%, avantageusement supérieure à 85%, de préférence supérieure ou égale à 90%.

6.- Valve selon la revendication 1, dans laquelle ledit au moins un élément mobile est un anneau déplaçable dans ladite chambre de dosage autour de ladite soupape.

5 7.- Valve selon la revendication 1, dans laquelle ladite chambre de dosage comporte des canaux axiaux contenant chacun au moins un élément mobile, notamment sous forme de bille.

10 8.- Dispositif de distribution de produit fluide, comportant un réservoir (1), caractérisé en ce qu'il comporte une valve (20) selon l'une quelconque des revendications précédentes.

15 9.- Dispositif selon la revendication 8, dans lequel ladite valve (20) est assemblée sur ledit réservoir (1) au moyen d'un élément de fixation (50), tel qu'une capsule à sertir.

20 10.- Dispositif selon la revendication 8 ou 9, dans lequel une bague (10) est assemblée autour dudit corps de valve (21), ladite bague (10) comportant une partie interne rigide (11) coopérant avec le corps de valve (21) et une partie externe radialement déformable (15).

25 11.- Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel ledit produit fluide comprend un/des principe(s) actif(s) sous forme de poudre micronisée mélangés à du gaz propulseur, notamment du type HFA-134a et/ou HFA-227, en présence éventuelle d'un ou plusieurs excipient(s).

* * *

1/1

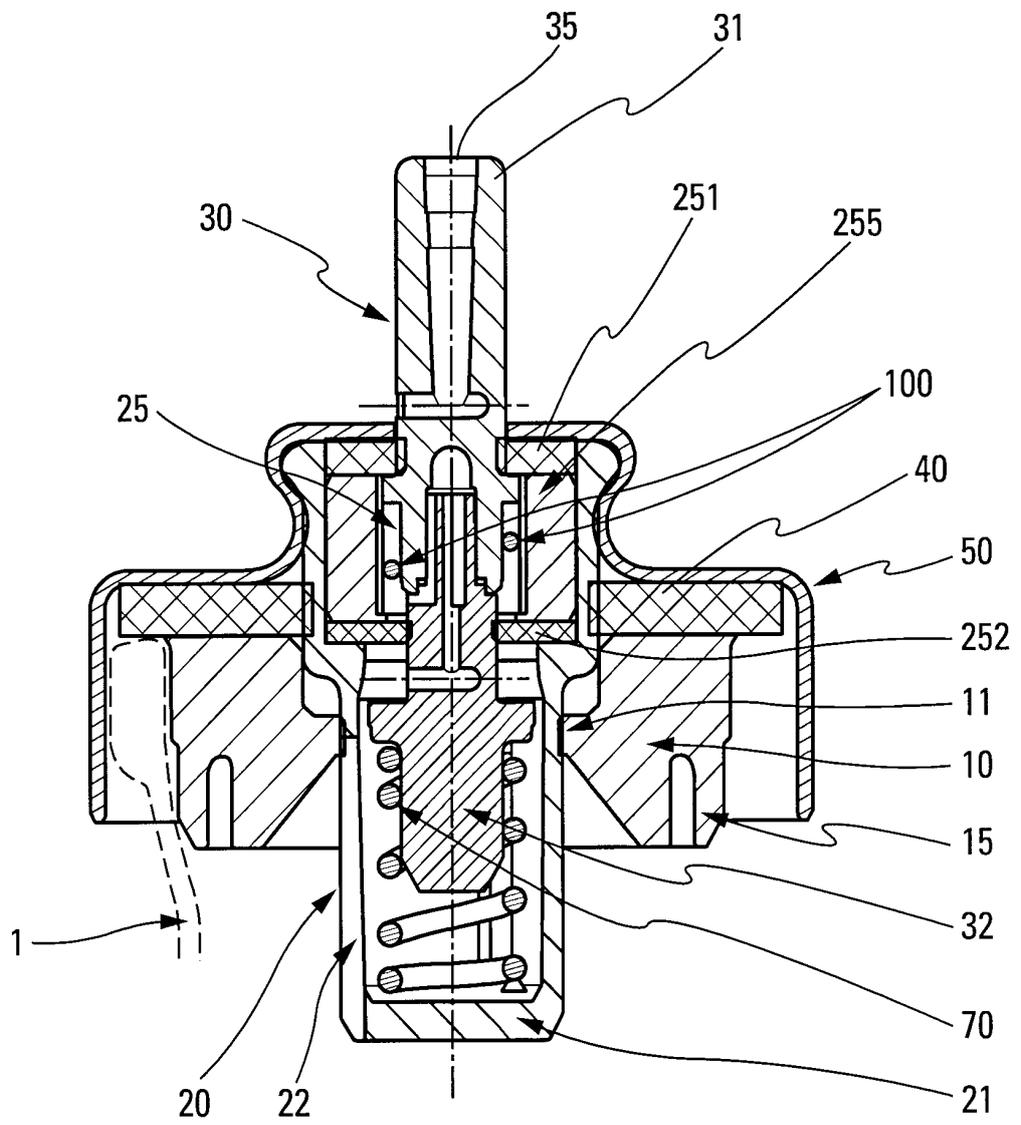


Fig. 1



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FA 724828
FR 0954221

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	US 5 593 069 A (JINKS PHILIP A [GB]) 14 janvier 1997 (1997-01-14)	1-9	B65D83/54
Y	* colonne 1, ligne 46-61 * * colonne 2, ligne 14-19 * * colonne 3, ligne 56-64; figures 1,3 * * colonne 4, ligne 41-53 *	10-11	
Y	WO 2007/074274 A1 (VALOIS SAS [FR]; FONTELA JACQUES [FR]; GOUJON DAVID [FR]; JACUK DAVID) 5 juillet 2007 (2007-07-05) * revendications; figures *	10-11	
X	JP 2000 197837 A (MITANI VALVE CO LTD) 18 juillet 2000 (2000-07-18) * abrégé; figures *	1-9	
X	JP 2001 114360 A (DAIZO KK) 24 avril 2001 (2001-04-24) * abrégé; figures *	1-10	
X	FR 1 598 257 A (AEROSOL INVENTIONS & DEVELOPMENT SA) 6 juillet 1970 (1970-07-06) * page 3, ligne 24 - page 4, ligne 12; figures *	1-2,5,8	
A	JP 2004 275909 A (SUZUKA FINE CO LTD; SHICHIYO SEISAKUSHO KK) 7 octobre 2004 (2004-10-07) * abrégé; figures *	2,4	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) B65D
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
4 février 2010		Brévier, François	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.	
A : arrière-plan technologique		D : cité dans la demande	
O : divulgation non-écrite		L : cité pour d'autres raisons	
P : document intercalaire		
		& : membre de la même famille, document correspondant	

1
EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0954221 FA 724828**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 04-02-2010

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5593069	A	14-01-1997	AU 2283295 A	29-11-1995
			DE 69504056 D1	17-09-1998
			DE 69504056 T2	11-02-1999
			EP 0758998 A1	26-02-1997
			WO 9530607 A1	16-11-1995

WO 2007074274	A1	05-07-2007	CN 101351392 A	21-01-2009
			EP 1968870 A1	17-09-2008
			FR 2895374 A1	29-06-2007
			JP 2009521374 T	04-06-2009
			US 2009008584 A1	08-01-2009

JP 2000197837	A	18-07-2000	JP 3616846 B2	02-02-2005

JP 2001114360	A	24-04-2001	JP 3919985 B2	30-05-2007

FR 1598257	A	06-07-1970	AUCUN	

JP 2004275909	A	07-10-2004	AUCUN	
