

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 954 327**

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **09 59493**

⑤1 Int Cl⁸ : **C 08 J 5/12** (2006.01), C 08 J 7/12, C 09 D 143/00,
C 23 C 22/05, A 01 N 25/34, A 01 P 1/00, A 61 M 11/00, 15/00,
C 03 C 17/28

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 23.12.09.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 24.06.11 Bulletin 11/25.

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) : BRUNA PASCAL.

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

⑦4 Mandataire(s) : CAPRI.

⑤4 PROCÉDE DE TRAITEMENT DE SURFACE D'UN DISPOSITIF DE DISTRIBUTION DE PRODUIT FLUIDE.

⑤7 Procédé de traitement de surface d'un dispositif de
distribution de produit fluide, ledit procédé comprenant l'éta-
pe de former par greffage chimique un film mince sur au
moins une surface de support d'au moins une partie dudit
dispositif en contact avec ledit produit fluide, ledit film mince
ayant des propriétés bactéricides et/ou bactériostatiques.

FR 2 954 327 - A1



La présente invention concerne un procédé de traitement de surface pour des dispositifs de distribution de produits fluides.

Les dispositifs de distribution de produits fluides sont bien connus. Ils comportent généralement un réservoir, un organe de distribution, tel qu'une pompe ou une valve, et une tête de distribution pourvue d'un orifice de distribution. En particulier dans le domaine pharmaceutique, les risques de contamination du produit fluide à distribuer peuvent être critiques, notamment lorsque ces produits sont dépourvus de conservateurs. Ainsi, des dispositifs de distribution par voie nasale ou orale peuvent subir des contaminations bactériennes. Ces contaminations peuvent se produire notamment à l'intérieur du réservoir dans lequel le produit fluide est stocké, notamment par pénétration de bactéries à travers l'orifice de distribution, ou à l'extérieur du réservoir au contact du patient, notamment autour de l'orifice de distribution. Pour limiter ces risques, il a été proposé de filtrer l'air d'éventation ou d'utiliser des pompes sans reprises d'air. On peut aussi prévoir un obturateur directement en amont de l'orifice de distribution, qui empêche la prolifération de contamination bactérienne vers le réservoir entre deux utilisations du dispositif. Ces solutions sont toutefois insuffisantes pour les surfaces externes, par exemple les parois en contact avec l'intérieur des narines lors d'une distribution nasale. Elles sont aussi insuffisantes pour les surfaces internes, notamment pendant la phase de distribution, lorsqu'un éventuel obturateur est en position ouverte. Pour davantage limiter les risques de contamination bactérienne à l'intérieur et à l'extérieur des dispositifs, il a été proposé de revêtir certaines surfaces internes et/ou externes, destinées à venir en contact avec le produit fluide à distribuer, avec des produits bactéricides et/ou bactériostatiques, par exemple des couches contenant des ions d'argent. Les documents suivants décrivent diverses solutions de l'art antérieur : EP0473892, EP0580460, EP0831972, US6227413, EP1169241, DE2830977, US5154325, EP0644785, US5433343, EP0889757. Ces solutions ne sont toutefois pas satisfaisantes. Ainsi, l'efficacité et la durabilité de ces revêtements sont discutables, et ils ne permettent généralement pas

de remplir les exigences réglementaires relatifs aux tests bactériologiques pour des distributeurs de médicaments sans conservateurs.

La présente invention a pour but de proposer un procédé de traitement de surface qui ne reproduit pas les inconvénients susmentionnés.

5 En particulier, la présente invention a pour but de fournir un procédé de traitement de surface qui soit efficace, durable, non polluant, qui n'interagisse pas avec le produit fluide et qui soit simple à réaliser.

La présente invention a donc pour objet un procédé de traitement de surface d'un dispositif de distribution de produit fluide, ledit procédé
10 comprenant l'étape de former par greffage chimique un film mince sur au moins une surface de support d'au moins une partie dudit dispositif en contact avec ledit produit fluide, ledit film mince ayant des propriétés bactéricides et/ou bactériostatiques.

Avantageusement, ledit film mince est un film polymérique comportant
15 des ions d'argent.

Avantageusement, lesdits ions d'argent sont sous forme oxydée.

Avantageusement, ledit greffage chimique crée des liaisons covalentes entre les molécules dudit film mince et ladite surface de support. Ceci crée une liaison forte et durable dans le temps.

20 Avantageusement, ledit greffage chimique est réalisé dans un milieu aqueux. Ceci permet une chimie non polluante ou verte, qui ne présente pas de risques pour l'environnement.

Avantageusement, ladite étape de greffage chimique est initiée par activation chimique d'un sel de diazonium pour former une couche d'ancrage
25 pour ledit film mince.

Avantageusement, ladite surface de support est en matériau synthétique, comprenant notamment du polyéthylène et/ou du polypropylène.

Avantageusement, ladite surface de support est en élastomère, en verre ou en métal.

30 Avantageusement, ledit film mince a une épaisseur inférieure à 1 micromètre, de préférence comprise entre 10 et 800 angströms. Ceci est avantageux, car il s'est avéré que l'efficacité des couches d'argent est

d'autant plus efficace que la couche est mince. Aucune technique de revêtement classique ne permet d'obtenir des couches aussi minces.

Avantageusement, ledit dispositif de distribution comporte un réservoir contenant le produit fluide, un organe de distribution, tel qu'une pompe ou une valve, fixé sur ledit réservoir, et une tête de distribution pourvue d'un orifice de distribution, pour actionner ledit organe de distribution.

Avantageusement, ledit produit fluide est un produit fluide pharmaceutique destiné à être pulvérisé de manière nasale ou orale.

Plus particulièrement, la présente invention prévoit d'utiliser un procédé similaire à celui décrit dans le document WO 2008/078052, qui décrit un procédé de préparation d'un film organique à la surface d'un support solide dans des conditions non électrochimiques. De manière surprenante, ce type de procédé s'est avéré adapté pour former un film mince bactéricide et/ou bactériostatique sur des surfaces destinées à venir en contact avec un produit fluide pharmaceutique dans des dispositifs de distribution du type nasal ou oral. Une telle application de ce procédé de greffage n'avait jamais été envisagée.

De manière synthétique, le procédé a pour but de préparer un film mince à la surface d'un support solide, notamment en polyéthylène et/ou en polypropylène. Ce procédé comprend principalement une mise en contact de ladite surface de support avec une solution liquide. Celle-ci comprend au moins un solvant et au moins un primaire d'adhésion permettant la formation d'entités radicalaires à partir du primaire d'adhésion.

Le "film mince" peut être tout film bactéricide et/ou bactériostatique, notamment de nature organique, par exemple issu de plusieurs unités d'espèces chimiques organiques, et lié de manière covalente à la surface du support sur lequel est effectué le procédé. Il s'agit particulièrement d'un film lié de manière covalente à la surface du support et comprenant au moins une couche d'unités structurales de nature similaires. Selon l'épaisseur du film,

sa cohésion est assurée par les liaisons covalentes qui se développent entre les différentes unités. De préférence, le film mince contient des ions d'argent.

Le solvant employé dans le cadre du procédé peut être de nature protique ou aprotique. Il est préférable que le primaire soit soluble dans ledit solvant.

Par "solvant protique" on entend un solvant qui comporte au moins un atome d'hydrogène susceptible d'être libéré sous forme de proton. Le solvant protique peut être choisi dans le groupe constitué par l'eau, l'eau désionisée, l'eau distillée, acidifiées ou non, l'acide acétique, les solvants hydroxylés comme le méthanol et l'éthanol, les glycols liquides de faible poids moléculaire tels que l'éthylèneglycol, et leurs mélanges. Dans une première variante, le solvant protique n'est constitué que par un solvant protique ou par un mélange de différents solvants protiques. Dans une autre variante, le solvant protique ou le mélange de solvants protiques peut être utilisé en mélange avec au moins un solvant aprotique, étant entendu que le mélange résultant présente les caractéristiques d'un solvant protique. L'eau acidifiée est le solvant protique préféré et, plus particulièrement, l'eau distillée acidifiée ou l'eau désionisée acidifiée.

Par "solvant aprotique" on entend un solvant qui n'est pas considéré comme protique. De tels solvants ne sont pas susceptibles de libérer un proton ou d'en accepter un dans des conditions non extrêmes. Le solvant aprotique est avantageusement choisi parmi la diméthylformamide (DMF), l'acétone et le diméthyl sulfoxyde (DMSO).

Le terme "primaire d'adhésion" correspond à toute molécule organique susceptible, sous certaines conditions, de se chimisorber à la surface du support solide par réaction radicalaire tel qu'un greffage chimique radicalaire. De telles molécules comportent au moins un groupe fonctionnel susceptible de réagir avec un radical et également une fonction réactive vis-à-vis d'un autre radical après chimisorption. Ces molécules sont ainsi capables de former un film de nature polymérique après greffage d'une première molécule à la surface du support puis réaction avec d'autres molécules présentes dans son environnement.

Le terme "greffage chimique radicalaire" se réfère notamment à l'utilisation d'entités moléculaires possédant un électron non apparié pour former des liaisons de type liaison covalente avec la surface de support, lesdites entités moléculaires étant générées indépendamment de la surface de support sur laquelle elles sont destinées à être greffées. Ainsi, la réaction radicalaire conduit à la formation de liaisons covalentes entre la surface de support concernée et le dérivé du primaire d'adhésion greffé puis entre un dérivé greffé et des molécules présentes dans son environnement.

Par "dérivé du primaire d'adhésion" on entend une unité chimique résultant du primaire d'adhésion, après que ce dernier a réagi par greffage chimique radicalaire notamment avec la surface du support solide, ou avec un autre radical. Il est clair pour l'homme du métier que la fonction réactive vis-à-vis d'un autre radical après chimisorption du dérivé du primaire d'adhésion est différente de la fonction impliquée dans la liaison covalente notamment avec la surface du support solide. Le primaire d'adhésion est avantageusement un sel d'aryle clivable choisi dans le groupe constitué par les sels d'aryle diazonium, les sels d'aryle d'ammonium, les sels d'aryle phosphonium et les sels d'aryle sulfonium.

En variante aux liaisons covalentes directes des ions d'argent sur la surface de support, obtenues en milieu aqueux, on peut aussi utiliser un procédé d'imprégnation d'une couche poreuse préalablement greffée avec des ions d'argent.

Avantageusement, le traitement de surface anti-bactérien de la présente invention peut être combiné avec un ou plusieurs autres traitements de surfaces pour donner une ou plusieurs autres propriétés à la surface de support traitée. En particulier, des films minces supplémentaires peuvent être formés par greffage chimique sur la même surface de support pour limiter les frottements, limiter le collage de produit actif et/ou empêcher l'interaction entre le produit fluide et la surface de support. Ceci peut être réalisé en plusieurs étapes de greffage successives, réalisés dans des bains mono composant spécifiques, selon un ordre quelconque. En variante, on peut

envisager une seule et même étape de greffage chimique dans un bain multi composants.

Diverses modifications sont également possibles pour un homme du métier sans sortir du cadre de la présente invention tel que défini par les revendications annexées.

Revendications

5 1.- Procédé de traitement de surface d'un dispositif de distribution de produit fluide, caractérisé en ce que ledit procédé comprend l'étape de former par greffage chimique un film mince sur au moins une surface de support d'au moins une partie dudit dispositif en contact avec ledit produit fluide, ledit film mince ayant des propriétés bactéricides et/ou bactériostatiques.

10 2.- Procédé selon la revendication 1, dans lequel ledit film mince est un film polymérique comportant des ions d'argent.

3.- Procédé selon la revendication 2, dans lequel lesdits ions d'argent sont sous forme oxydée.

15 4.- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel ledit greffage chimique crée des liaisons covalentes entre les molécules dudit film mince et ladite surface de support.

20 5.- Procédé selon la revendication 4, dans lequel ledit greffage chimique est réalisé dans un milieu aqueux.

6.- Procédé selon la revendication 4 ou 5, dans lequel ladite étape de greffage chimique est initiée par activation chimique d'un sel de diazonium pour former une couche d'ancrage pour ledit film mince.

25 7.- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel ladite surface de support est en matériau synthétique, comprenant notamment du polyéthylène et/ou du polypropylène.

30

8.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel ladite surface de support est en élastomère, en verre ou en métal.

5 9.- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel ledit film mince a une épaisseur inférieure à 1 micromètre, de préférence comprise entre 10 et 800 angströms.

10 10.- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel ledit dispositif de distribution comporte un réservoir contenant le produit fluide, un organe de distribution, tel qu'une pompe ou une valve, fixé sur ledit réservoir, et une tête de distribution pourvue d'un orifice de distribution, pour actionner ledit organe de distribution.

15 11.- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel ledit produit fluide est un produit fluide pharmaceutique destiné à être pulvérisé de manière nasale ou orale.

20

* * *



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement national

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

FA 731022
FR 0959493

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 2007/131226 A1 (WARBY RICHARD J [GB]) 14 juin 2007 (2007-06-14)	1,4,7,8, 10,11	C08J5/12 C09D143/00
Y	* alinéas [0005], [0009], [0025] - [0026]; revendications *	6	C08J7/12 C03C25/46 C23C22/05
X	WO 02/47829 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; BREWIS DEREK [GB]; BURNS STEVE [GB]; COLTHORPE PA) 20 juin 2002 (2002-06-20)	1,4,7-11	A01N25/34 A01P1/00 A61M11/00 A61M15/00
Y	* page 3, alinéa 3; revendications * * page 4, alinéa 2 * * page 5, alinéa 2 * * page 9, alinéas 1,2 * * page 11, alinéa 5 * * page 14, alinéa 2 * * page 17, alinéa 3 * * page 18, alinéa 2 - page 19, alinéa 1 * * page 19, alinéa 2 *	6	
X	WO 03/066512 A1 (COMMW SCIENT IND RES ORG [AU]; RUSSELL LEE JOY [AU]; HOOBIN PAMELA MAR) 14 août 2003 (2003-08-14)	1,4,5,7, 8,10	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
	* page 1, ligne 10 - page 3, ligne 17 * * page 20, ligne 6-24; revendications; exemples *		C08J A47K A61M B05D B65D C09D
X	WO 01/17575 A1 (STS BIOPOLYMERS INC [US]) 15 mars 2001 (2001-03-15)	1-3,5,7, 8,10	
Y	* page 6, ligne 9-22 * * page 7, ligne 20 - page 9, ligne 8 * * page 19, ligne 6 - page 20, ligne 19; revendications; exemples *	6	
X	US 6 001 894 A (OTTERSBAACH PETER [DE] ET AL) 14 décembre 1999 (1999-12-14)	1,4,5,7, 8,10	
Y	* colonne 5, ligne 1-13 * * colonne 1, ligne 20-30 * * colonne 3, ligne 45 - colonne 4, ligne 42; revendications; exemples *	6	
	-/--		
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
28 juillet 2010		Frison, Céline	
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		à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date	
autre document de la même catégorie		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	

6 EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0959493 FA 731022**

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 **28-07-2010**
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 2007131226 A1	14-06-2007	AUCUN	
WO 0247829 A1	20-06-2002	AT 391563 T AU 2125402 A DE 60133578 T2 EP 1343596 A1 ES 2302713 T3 JP 2004515354 T US 2006083879 A1 US 2004071906 A1	15-04-2008 24-06-2002 30-04-2009 17-09-2003 01-08-2008 27-05-2004 20-04-2006 15-04-2004
WO 03066512 A1	14-08-2003	AUCUN	
WO 0117575 A1	15-03-2001	AU 6520600 A EP 1214107 A1 JP 2003510378 T US 2002133072 A1 US 6358557 B1	10-04-2001 19-06-2002 18-03-2003 19-09-2002 19-03-2002
US 6001894 A	14-12-1999	AT 201031 T CA 2234538 A1 DK 872512 T3 EP 0872512 A2 JP 10298320 A	15-05-2001 14-10-1998 27-08-2001 21-10-1998 10-11-1998
US 2005118239 A1	02-06-2005	AUCUN	
US 4980231 A	25-12-1990	AT 170129 T AU 3194389 A CA 1326413 C DE 68928798 D1 EP 0372020 A1 JP 2503889 T JP 2809315 B2 WO 8907521 A1	15-09-1998 06-09-1989 25-01-1994 01-10-1998 13-06-1990 15-11-1990 08-10-1998 24-08-1989



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement national

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

FA 731022
FR 0959493

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 2007/131226 A1 (WARBY RICHARD J [GB]) 14 juin 2007 (2007-06-14)	1,4,7,8, 10,11	C08J5/12 C09D143/00
Y	* alinéas [0005], [0009], [0025] - [0026]; revendications *	6	C08J7/12 C03C25/46 C23C22/05
X	WO 02/47829 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; BREWIS DEREK [GB]; BURNS STEVE [GB]; COLTHORPE PA) 20 juin 2002 (2002-06-20)	1,4,7-11	A01N25/34 A01P1/00 A61M11/00 A61M15/00
Y	* page 3, alinéa 3; revendications * * page 4, alinéa 2 * * page 5, alinéa 2 * * page 9, alinéas 1,2 * * page 11, alinéa 5 * * page 14, alinéa 2 * * page 17, alinéa 3 * * page 18, alinéa 2 - page 19, alinéa 1 * * page 19, alinéa 2 *	6	
X	WO 03/066512 A1 (COMMW SCIENT IND RES ORG [AU]; RUSSELL LEE JOY [AU]; HOOBIN PAMELA MAR) 14 août 2003 (2003-08-14)	1,4,5,7, 8,10	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
	* page 1, ligne 10 - page 3, ligne 17 * * page 20, ligne 6-24; revendications; exemples *		C08J A47K A61M B05D B65D C09D
X	WO 01/17575 A1 (STS BIOPOLYMERS INC [US]) 15 mars 2001 (2001-03-15)	1-3,5,7, 8,10	
Y	* page 6, ligne 9-22 * * page 7, ligne 20 - page 9, ligne 8 * * page 19, ligne 6 - page 20, ligne 19; revendications; exemples *	6	
X	US 6 001 894 A (OTTERSBAACH PETER [DE] ET AL) 14 décembre 1999 (1999-12-14)	1,4,5,7, 8,10	
Y	* colonne 5, ligne 1-13 * * colonne 1, ligne 20-30 * * colonne 3, ligne 45 - colonne 4, ligne 42; revendications; exemples *	6	
	-/--		
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
28 juillet 2010		Frison, Céline	
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		à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date	
autre document de la même catégorie		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	

6 EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0959493 FA 731022**

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 **28-07-2010**
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 2007131226 A1	14-06-2007	AUCUN	
WO 0247829 A1	20-06-2002	AT 391563 T AU 2125402 A DE 60133578 T2 EP 1343596 A1 ES 2302713 T3 JP 2004515354 T US 2006083879 A1 US 2004071906 A1	15-04-2008 24-06-2002 30-04-2009 17-09-2003 01-08-2008 27-05-2004 20-04-2006 15-04-2004
WO 03066512 A1	14-08-2003	AUCUN	
WO 0117575 A1	15-03-2001	AU 6520600 A EP 1214107 A1 JP 2003510378 T US 2002133072 A1 US 6358557 B1	10-04-2001 19-06-2002 18-03-2003 19-09-2002 19-03-2002
US 6001894 A	14-12-1999	AT 201031 T CA 2234538 A1 DK 872512 T3 EP 0872512 A2 JP 10298320 A	15-05-2001 14-10-1998 27-08-2001 21-10-1998 10-11-1998
US 2005118239 A1	02-06-2005	AUCUN	
US 4980231 A	25-12-1990	AT 170129 T AU 3194389 A CA 1326413 C DE 68928798 D1 EP 0372020 A1 JP 2503889 T JP 2809315 B2 WO 8907521 A1	15-09-1998 06-09-1989 25-01-1994 01-10-1998 13-06-1990 15-11-1990 08-10-1998 24-08-1989