

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
COURBEVOIE

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

**3 146 817**

②1 N° d'enregistrement national : **23 02772**

⑤1 Int Cl<sup>8</sup> : **B 05 B 7/04 (2023.01)**

⑫

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

**A1**

⑫② Date de dépôt : 23.03.23.

⑫③ Priorité :

⑫④ Date de mise à la disposition du public de la demande : 27.09.24 Bulletin 24/39.

⑫⑤ Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule*

⑫⑥ Références à d'autres documents nationaux apparentés :

Demande(s) d'extension :

⑦① **Demandeur(s)** : Université de Tours Etablissement public national à caractère scientifique culturel et professionnel — FR, INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) Etablissement public national à caractère administratif — FR et Commissariat à l'Energie Atomique et aux Energies Alternatives (CEA) Etablissement public à caractère industriel et commercial — FR.

⑦② **Inventeur(s)** : VECELLIO Laurent, DUCANCEL Frédéric, CREPPY Justina et DELACHE Benoit.

⑦③ **Titulaire(s)** : Université de Tours Etablissement public national à caractère scientifique culturel et professionnel, INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) Etablissement public national à caractère administratif, Commissariat à l'Energie Atomique et aux Energies Alternatives (CEA) Etablissement public à caractère industriel et commercial.

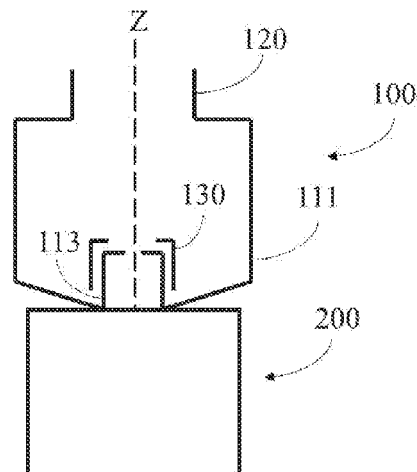
⑦④ **Mandataire(s)** : ICOSA.

⑫④ **SYSTÈME DE NÉBULISATION.**

⑫⑤ **SYSTÈME DE NÉBULISATION**

L'invention concerne un système de nébulisation comprenant un réservoir, une buse de nébulisation à deux fluides, un distributeur monté sur le réservoir, ainsi qu'une source de gaz humide apte à injecter un gaz d'humidité contrôlée dans le réservoir.

Figure de l'abrégé: Fig. 1



FR 3 146 817 - A1



## **Description**

### **Titre de l'invention : SYSTÈME DE NÉBULISATION**

#### **DOMAINE DE L'INVENTION**

[0001] La présente invention concerne un système de nébulisation et son utilisation pour générer un aérosol stable au cours du temps qui présente une forte concentration, une large gamme de taille de gouttelettes et mettant en œuvre des liquides sur une large gamme de viscosité.

#### **ÉTAT DE LA TECHNIQUE**

[0002] Un aérosol liquide est un mélange biphasique comprenant des gouttelettes et un gaz qui est le plus généralement de l'air. L'aérosolthérapie consiste en l'administration de cet aérosol dans les voies respiratoires (ou voies aériennes) d'un sujet.

[0003] L'étude de l'effet des aérosols inhalés sur les voies respiratoires nécessite de contrôler et connaître la quantité de principe actif déposé dans les voies respiratoires. Cette quantité est calculée sur base, notamment, de la concentration de principe actif dans l'aérosol.

[0004] Dans ce contexte d'étude, les textes réglementaires imposent une stabilité de la concentration de manière à produire un aérosol dont la concentration en principe actif varie de moins de 20% (variation relative) dans les chambres d'exposition. Puisque la durée d'exposition durant une étude peut être de plusieurs heures, il est nécessaire de réaliser une génération d'aérosol avec une concentration stable dans le temps.

[0005] Cependant, les systèmes de nébulisation connus ne sont pas satisfaisants.

[0006] En effet, un premier système connu est la nébulisation pneumatique qui utilise une source de gaz comprimé injecté en continu dans une chambre de nébulisation (ou nébuliseur) comprenant le liquide à nébuliser. Le liquide est alors atomisé en formant des gouttelettes en suspension dans l'air de la chambre de nébulisation. Au cours de la nébulisation, il se produit un phénomène de recyclage et d'évaporation au sein du réservoir du nébuliseur qui a pour conséquence une augmentation de la concentration en principe actif du liquide à nébuliser contenu dans le réservoir au cours du temps.

[0007] En effet, le liquide à nébuliser est une solution comprenant un principe actif dont la pression de vapeur saturante est moins élevée que le solvant (généralement de l'eau) dans lequel il est mélangé. Ainsi, l'atmosphère dans la chambre de nébulisation formée par le gaz injecté aura pour effet d'évaporer le solvant plus rapidement que le principe actif. Il en résulte que la concentration de principe actif dans le liquide à nébuliser augmentera à mesure que le solvant s'évaporerait. Les gouttelettes d'aérosol présentent (à leur création) la même concentration en principe actif que le liquide à nébuliser. Ainsi, la concentration en principe actif des gouttelettes va aussi augmenter au cours de

la nébulisation. De plus, durant le transport des gouttelettes vers la sortie du nébuliseur, le phénomène d'évaporation continue de se produire sur ces dernières ce qui augmentera d'autant plus la concentration en principe actif des gouttelettes jusqu'à leur inhalation.

- [0008] De plus, l'agencement géométrique de certains types de nébuliseurs pneumatiques tels que les nébuliseurs Pari (marque déposée) ou Sidestream (marque déposée) générant un flux d'aérosol en direction du liquide dans le réservoir, favorisent l'impaction des gouttelettes dans le liquide contenu dans le réservoir. Un volume de liquide plus important favorise davantage l'impaction des gouttelettes en comparaison d'un plus faible volume de liquide dans le réservoir. En conséquence, le débit et la taille des particules augmentent au cours du temps lorsque le liquide est nébulisé au fur et à mesure (diminution du volume du liquide contenu dans le réservoir). Ces types de nébuliseurs ne permettent donc pas de générer un aérosol stable au cours du temps.
- [0009] Un autre système connu est un système de Blam qui consiste à amener le liquide à nébuliser dans le nébuliseur par une pompe à débit continu et constant. Le gaz acheminé avec un débit constant vient atomiser le liquide injecté. Une sélection est ensuite opérée sur les gouttelettes de manière à ce que seules les gouttelettes de petite taille soient transportées en dehors du nébuliseur pour être inhalées. Les gouttelettes les plus grosses sont dirigées hors de la chambre de nébulisation et sont destinées à être éliminées. Ce système permet d'éviter le recyclage et l'évaporation du liquide avant nébulisation. Cependant, ce système génère une très faible concentration d'aérosol liquide ( $0.001\text{mg/m}^3$  -  $0.01\text{g/m}^3$  en concentration en masse des gouttelettes) et produit une grande quantité de déchet (typiquement plus de 98% de l'aérosol est éliminé).
- [0010] Finalement, certains systèmes connus utilisent une technologie de tamis vibrant. Le liquide à nébuliser en contact avec le tamis est alors expulsé au travers des orifices du tamis pour se mélanger au gaz. Les concentrations de gouttelettes produites sont plus importantes qu'avec le système Blam. Cependant, ce système présente des problèmes de bouchage des orifices du tamis pouvant altérer son fonctionnement et donc le débit de gouttelettes et par conséquent la concentration de principe actif au cours du temps. De plus, le nébuliseur à tamis ne permet pas de nébuliser des solutions avec une forte viscosité ni de faibles tailles de gouttelettes inférieures à  $2\ \mu\text{m}$  contrairement au nébuliseur pneumatique.
- [0011] Il y a donc un besoin d'un système de nébulisation qui permet d'éviter un ou plusieurs de ces problèmes en favorisant la génération d'un aérosol de concentration en principe actif haute et stable au cours du temps, une large gamme de tailles de gouttelettes et mettant en œuvre des liquides sur une large gamme de viscosité.
- [0012] Le but de l'invention est de fournir un système de nébulisation comprenant un réservoir apte à recevoir un liquide à nébuliser comprenant une buse à deux fluides

ainsi qu'une source de gaz humide injectant un gaz d'humidité contrôlée dans le réservoir.

## **RÉSUMÉ**

[0013] Dans ce but, la présente invention concerne un système de nébulisation comprenant :

[0014] a) Un dispositif comprenant :

- Un réservoir comprenant une buse de gaz définissant un axe de nébulisation et comprenant une première ouverture située à l'intérieur du réservoir, le réservoir étant apte à recevoir un liquide à nébuliser,
- Une buse de nébulisation superposée à la buse de gaz comprenant une deuxième ouverture,
- Un distributeur monté sur le réservoir, le distributeur étant aligné avec l'axe de nébulisation pour acheminer l'aérosol hors du réservoir,

la buse de nébulisation et la buse de gaz formant une buse de nébulisation à deux fluides comprenant :

- Un canal gaz à l'intérieur de la buse de gaz,
- Un canal liquide entre la buse de nébulisation et la buse de gaz, et
- Une zone de nébulisation à l'intersection du canal gaz et du canal liquide, la sortie de la zone de nébulisation correspondant à la deuxième ouverture, et

b) Une source de gaz humide qui alimente le canal gaz de manière à injecter un gaz humide d'humidité contrôlée dans le réservoir, l'injection de gaz humide permettant d'aspirer le liquide à nébuliser dans le canal liquide.

[0015] En effet, la géométrie du dispositif et l'injection de gaz humide d'humidité contrôlée permet la production d'un aérosol à forte concentration (0.1-1 g/m<sup>3</sup> en concentration en masse de gouttelettes) présentant une large gamme de tailles de gouttelettes (50 nm-10 microns) et mettant en œuvre des liquides sur une large gamme de viscosité (0.1-200 cP). De plus, cela limite l'évaporation du liquide et des gouttelettes dans le réservoir ce qui permet de ne pas augmenter la concentration du principe actif contenu dans l'aérosol au cours du temps.

[0016] Selon un autre aspect avantageux, l'invention présente les caractéristiques suivantes prises isolément ou en combinaison :

- au moins une partie du distributeur présente un angle compris entre 30° et 70° par rapport à l'axe de nébulisation ;
- la buse de nébulisation à deux fluides comprend un déflecteur situé à la sortie de la zone de nébulisation.

[0017] En effet, les deux modes de réalisation permettent de faciliter la sélection des gouttelettes en fonction de leur taille. L'utilisation du déflecteur permet en outre une fragmentation supplémentaire des gouttelettes et donc une augmentation de rendement.

[0018] Selon un autre aspect avantageux de l'invention, la première ouverture présente une

première taille et la deuxième ouverture présente une deuxième taille supérieure à la première taille, la première ouverture étant alignée avec la deuxième ouverture et la première ouverture et la deuxième ouverture étant perpendiculaires à l'axe de nébulisation

[0019] En effet, cette différence de taille permet d'optimiser la quantité d'aérosol produit et la taille des gouttelettes.

[0020] Selon un autre aspect avantageux, l'invention présente les caractéristiques suivantes prises isolément ou en combinaison :

- la première taille est comprise entre 0.1 mm et 1 mm et la deuxième taille est comprise entre 0.2 mm et 2 mm ;
- la buse de nébulisation présente une paroi interne et la buse de gaz présente une paroi externe, la paroi interne étant écartée de 0.2 mm à 2 mm de la paroi externe ;
- la source de gaz humide comprend une source de gaz et un dispositif d'humidification connecté à la source de gaz et à la buse de gaz, le dispositif d'humidification étant configuré pour humidifier un gaz provenant de la source de gaz ;
- le dispositif d'humidification est un nébuliseur ;
- le dispositif d'humidification comprend une plaque chauffante ;
- le dispositif d'humidification comprend un filtre de sortie ;
- le dispositif d'humidification est un bulleur.

[0021] De plus, l'invention concerne aussi un procédé de génération d'un aérosol comprenant les étapes de :

- Fournir le système de nébulisation selon un des modes de réalisation ci-dessus,
- Introduire un liquide à nébuliser dans le réservoir,
- Fournir, à partir de la source de gaz humide, un gaz humide avec une pression constante comprise entre 0.1 bar et 10 bar et une humidité contrôlée d'humidité relative supérieure à 60%,
- Injecter le gaz humide d'humidité contrôlée dans le réservoir via le canal gaz.

## DÉFINITIONS

[0022] Dans la présente invention, les termes ci-dessous sont définis de la manière suivante :

- « **Buse de nébulisation à deux fluides** » concerne un agencement de deux buses permettant l'aspiration du liquide à nébuliser par l'effet Venturi. Cet effet est produit lorsque deux buses sont superposées de manière à créer un interstice entre la paroi interne de la buse externe et la paroi externe de la buse interne. Ainsi, lorsque la buse externe est partiellement plongée dans un liquide et qu'un gaz est injecté dans la buse interne, une dépression est créée

dans l'interstice permettant l'aspiration du liquide.

- « **Concentration en principe actif** » concerne, pour un aérosol, la concentration en principe actif – réparti dans les gouttelettes – au moment de l'inhalation, c'est-à-dire la quantité de principe actif (en gramme) contenue dans l'air (en m<sup>3</sup>) au moment de l'inhalation.
- « **Concentration en masse de gouttelettes** » concerne, pour un aérosol, la masse de gouttelette d'aérosol (en gramme) contenue dans l'air (en m<sup>3</sup>).
- « **Grosse gouttelette** » concerne une gouttelette présentant un diamètre plus grand ou égal à 5 µm.
- « **Petite gouttelette** » concerne une gouttelette présentant un diamètre plus petit ou égal à 5 µm.

## **BRÈVE DESCRIPTION DES FIGURES**

[0023] D'autres caractéristiques et avantages de la présente invention ressortiront de la description faite ci-dessous, en référence aux dessins annexés qui en illustrent des exemples de réalisation dépourvus de tout caractère limitatif. Sur les figures :

[0024] [Fig.1] montre un système de nébulisation selon un mode de réalisation de l'invention.

[0025] [Fig.2] montre la géométrie du dispositif de nébulisation selon un mode de réalisation de l'invention.

[0026] [Fig.3] schématise le fonctionnement du système selon l'invention.

[0027] [Fig.4] montre le dispositif de nébulisation comprenant un déflecteur (137).

[0028] [Fig.5] montre le dispositif de nébulisation dans lequel le distributeur (120) est incliné.

[0029] [Fig.6] montre le système de nébulisation dans lequel le dispositif d'humidification (210) est un nébuliseur.

[0030] [Fig.7] compare la variation de la concentration de principe actif en fonction de la durée de nébulisation avec un dispositif de l'art antérieur et un dispositif selon un mode de réalisation de l'invention.

[0031] [Fig.8] montre l'efficacité de dépôt de l'aérosol dans les voies respiratoires.

## **DESCRIPTION DÉTAILLÉE**

[0032] La [Fig.1] montre un système de nébulisation comprenant un dispositif 100 et une source de gaz humide 200.

[0033] Le dispositif 100 comprend :

- Un réservoir 111 comprenant une buse de gaz 113,
- Une buse de nébulisation 130 superposée à la buse de gaz 113, et
- Un distributeur 120 monté sur le réservoir 111.

[0034] Le réservoir 111 est apte à recevoir un liquide à nébuliser.

- [0035] Le liquide peut comprendre, par exemple, un ou plusieurs principes actifs qui vont agir sur les voies respiratoires ou une ou des substances ou un ou des marqueurs qui seront injectés dans les voies respiratoires du sujet dans le cadre de tests cliniques ou de recherches. Le principe actif peut être dilué dans un solvant, préférentiellement du sérum physiologique stérile (NaCl 0.9%).
- [0036] Les buses du dispositif (la buse de gaz 113 et la buse de nébulisation 130) sont des buses ou tuyaux conventionnels de forme préférentiellement cylindrique présentant une paroi interne, une paroi externe ainsi que deux extrémités.
- [0037] Une des extrémités de la buse de gaz 113 est située à l'intérieur du réservoir. Cette extrémité est partiellement fermée et comprend une première ouverture 113o. La buse de gaz 113 définit un axe de nébulisation Z qui correspond à l'axe longitudinal de la buse. La buse de gaz 113 et le réservoir 111 sont préférentiellement formés en une seule pièce.
- [0038] La buse de nébulisation 130 située dans le réservoir 111 est superposée à la buse de gaz 113 en ce sens que la buse de nébulisation 130 entoure, sur une partie de sa longueur, la buse de gaz 113. La buse de gaz 113 est préférentiellement centrée dans la buse de nébulisation 130.
- [0039] Les deux extrémités de la buse de nébulisation 130 sont situées à l'intérieur du réservoir. Une des extrémités de la buse de nébulisation 130 comprend une deuxième ouverture 130o. La buse de nébulisation 130 est superposée à la buse de gaz 113 de manière à ce que les deux extrémités comprenant les ouvertures (113o, 130o) se juxtaposent.
- [0040] Dans un mode de réalisation, la première ouverture 113o présente une première taille et la deuxième ouverture 130o présente une deuxième taille préférentiellement supérieure à la première taille. Ces ouvertures sont représentées en détail à la [Fig.2]. Les ouvertures peuvent être de n'importe quelle forme. La taille d'une ouverture correspond alors à leur dimension la plus grande. Les ouvertures sont préférentiellement circulaires ; la taille correspondant alors au diamètre. Par exemple, la première taille est comprise entre 0.1 mm et 1 mm tandis que la deuxième taille est comprise entre 0.2 mm et 2 mm. De préférence, la première taille est comprise entre 0.2 mm et 0.8 mm et la deuxième taille est comprise entre 0.3 mm et 1.6 mm. La première ouverture 113o est alignée avec la deuxième ouverture 130o et les deux ouvertures sont préférentiellement alignées sur l'axe de nébulisation Z. La première ouverture 113o et la deuxième ouverture 130o sont de préférence perpendiculaires à l'axe de nébulisation Z.
- [0041] La paroi interne de la buse de nébulisation 130 et la paroi externe de la buse de gaz 113 sont préférentiellement écartées de 0.2 mm à 2 mm l'une de l'autre.
- [0042] La buse de nébulisation 130 et la buse de gaz 113 forment ainsi une buse de nébu-

lisation à deux fluides comme représentée à la [Fig.2] comprenant :

- un canal gaz 132 (représenté par des tirets) à l'intérieur de la buse de gaz 113,
- un canal liquide 134 (représenté par des traits pleins) entre la buse de nébulisation 130 et la buse de gaz 113, et
- une zone de nébulisation 131 (représentée par des pointillés) à l'intersection du canal gaz 132 et du canal liquide 134.

[0043] La buse de nébulisation 130 est agencée pour qu'un interstice soit présent entre l'extrémité ne comprenant pas l'ouverture 130o et la surface interne du réservoir 111 pour permettre au liquide d'entrer dans le canal liquide 130.

[0044] La buse de nébulisation à deux fluides permet, lorsque le système est utilisé, de créer un effet Venturi dont le fonctionnement sera décrit par après. Le liquide est alors aspiré par le canal liquide 134 jusqu'à la zone de nébulisation 131 comme représenté par les flèches 460 de la [Fig.3]. Le liquide est alors fragmenté en gouttelettes par le flux de gaz injecté dans le canal gaz 132. On dit que le liquide est atomisé ou nébulisé pour former l'aérosol. Les gouttelettes sortent de la zone de nébulisation 131 par la deuxième ouverture 130o. Le dispositif décrit ci-dessus permet de créer des gouttelettes d'une taille comprise entre 10 nm et 100 µm. Ainsi, la gamme de tailles des gouttelettes créées s'étend sur quatre ordres de grandeur. Cet ordre de grandeur pouvant être régulé, entre autre, avec le débit du gaz.

[0045] Le distributeur 120 est aligné avec l'axe de nébulisation Z pour acheminer l'aérosol hors du réservoir. Par exemple, la section du distributeur 120 est plus grande que la section de la buse de gaz 113.

[0046] Les dimensions du réservoir 111 sont configurées de manière à ce que les plus petites gouttelettes soient acheminées hors du réservoir 111 par le distributeur 120 tandis que les plus grosses gouttelettes qui possèdent donc une énergie cinétique plus importante s'impactent sur les parois du distributeur 120 puis retombent dans le réservoir 111. Cela diminue donc la quantité de déchets car les plus grosses gouttelettes seront réutilisées. Par conséquent, ce dimensionnement permet de distribuer toutes les gouttelettes qui possèdent une taille inférieure à une limite déterminée par ledit dimensionnement. Ainsi, cela permet de sélectionner les gouttelettes en fonction de leur taille afin de mieux ajuster la concentration en masse des gouttelettes d'aérosol distribué et/ou de mieux contrôler le transport des gouttelettes sans évaporation vers le sujet.

[0047] Afin d'affiner la sélection des tailles de gouttelettes qui seront distribuées et d'augmenter l'efficacité de la nébulisation, la buse de nébulisation à deux fluides peut comprendre un déflecteur 137 situé à la sortie de la zone de nébulisation 131 comme cela est représenté à la [Fig.4]. Le déflecteur 137 possède avantageusement un double rôle : premièrement, il permet une fragmentation supplémentaire des gouttelettes augmentant ainsi le nombre de gouttelettes ayant la taille adéquate pour sortir de

réservoir 111. Deuxièmement, il permet une sélection plus fine de la taille des gouttelettes. En effet, le déflecteur permet aussi de défléchir la trajectoire des gouttelettes vers les bords (surface latérale) du réservoir 111. Ainsi, des gouttelettes ayant une énergie cinétique élevée impacteront la surface du réservoir 111. Ces gouttelettes vont donc s'accumuler sur la surface du réservoir 111 et retourneront dans le réservoir 111 tout comme les grosses gouttelettes. Ainsi, le déflecteur 137 permet de distribuer des gouttelettes plus fines et de suivre la trajectoire les menant à l'extérieur du réservoir.

[0048] Afin d'affiner encore davantage la sélection de tailles de gouttelettes qui seront distribuées, au moins une partie du distributeur 120 peut présenter un angle A compris entre  $30^\circ$  et  $70^\circ$ , de préférence entre  $45^\circ$  et  $60^\circ$ , par rapport à l'axe de nébulisation Z comme représenté sur la [Fig.5]. Ainsi, les gouttelettes qui ont une énergie cinétique élevée impacteront la surface du distributeur 120. Ces gouttelettes vont donc s'accumuler sur la surface du distributeur 120 et retourneront dans le réservoir 111 tout comme les grosses gouttelettes. Ainsi, l'angle A du distributeur 120 permet avantageusement de distribuer uniquement les gouttelettes qui possèdent une taille comprise dans une certaine gamme leur permettant de suivre la trajectoire de la courbure du distributeur 120. Ce mode de réalisation est combinable avec la présence d'un déflecteur 137.

[0049] Selon l'invention, la source de gaz humide 200 alimente le canal gaz 132 de manière à injecter un gaz humide 440 d'humidité contrôlée dans le réservoir 111. Le contrôle de l'humidité du gaz injecté permet avantageusement la génération d'un aérosol présentant une concentration stable de principe actif au cours du temps. En effet, l'injection de gaz humide a pour effet de saturer (ou de tendre vers la saturation de) l'atmosphère du réservoir en humidité. Ainsi, le phénomène d'évaporation du solvant contenu dans le liquide à nébuliser ou dans les gouttelettes est ralenti voir stoppé. Par conséquent, la concentration en principe actif dans l'aérosol devient stable. Cela permet donc avantageusement de produire un aérosol à forte concentration de principe actif ( $0.1-1 \text{ g/m}^3$ ) présentant une large gamme de taille de gouttelettes (10 nm-10 microns) et mettant en œuvre des liquides sur une large gamme de viscosité (jusqu'à 200 cP). Comparé aux systèmes connus pour lesquels la concentration peut atteindre  $0.01 \text{ g/m}^3$ , le système selon l'invention permet d'augmenter la concentration d'au moins un facteur 10. La taille des gouttelettes ne semble pas dépendre de l'humidité relative du gaz humide.

[0050] La source de gaz humide 200 peut comprendre une source de gaz 220 et un dispositif d'humidification 210 connecté à la source de gaz 220 et à la buse de gaz 113 comme cela est représenté sur la [Fig.3].

[0051] La source de gaz 220 distribue un gaz 420 vers le dispositif d'humidification 210. Le gaz peut par exemple être un gaz sec. Le gaz est préférentiellement de l'air. La source

- de gaz 220 peut, par exemple, être une bouteille de gaz pressurisé ou un compresseur.
- [0052] Le dispositif d'humidification 210 est configuré pour humidifier le gaz provenant de la source de gaz 220. Le gaz ainsi humidifié 440 présente donc une humidité contrôlée. Le gaz humide 440 est ensuite acheminé vers le canal gaz 132 via un tuyau 217 connecté à la buse de gaz 113 afin de créer les gouttelettes d'aérosol présentant les caractéristiques avantageuses présentées ci-dessus.
- [0053] Le dispositif d'humidification 210 peut par exemple être un nébuliseur comme cela est représenté sur la [Fig.6]. Le gaz provenant de la source de gaz 220 est acheminé vers l'entrée du nébuliseur 210 par un tuyau 215. Le liquide compris dans le nébuliseur du dispositif d'humidification 210 est préférentiellement de l'eau.
- [0054] Alternativement, le dispositif d'humidification 210 peut être un bulleur afin d'humidifier le gaz par micro-bullage.
- [0055] Le dispositif d'humidification 210 peut comprendre en outre une plaque chauffante.
- [0056] Le dispositif d'humidification 210 peut comprendre en outre un filtre de sortie, de préférence un filtre absolu en fibre de verre par exemple, retenant par exemple 99,95% des particules d'un diamètre supérieur à 0,3  $\mu\text{m}$ . Le filtre est à faible résistance et peut être changé lorsque celui-ci est saturé de gouttelettes d'eau. Le filtre est positionné entre le dispositif d'humidification 210 et la buse de gaz 113. Le filtre permet, par définition, de bloquer les particules d'eau (ou d'autre liquide d'humidification) et de ne laisser passer que l'eau sous forme vapeur.
- [0057] Le dispositif d'humidification 210 peut aussi être intégré à la source de gaz 220 comme c'est le cas dans un compresseur médical.
- [0058] Le nébuliseur peut également comprendre un système complémentaire d'alimentation de liquide à nébuliser via un système de goutte à goutte ou de pousse seringue. Dans ce cas, l'alimentation du liquide dans le réservoir du nébuliseur s'effectue à l'aide d'un fin tuyau traversant le distributeur 120. L'utilisation d'un pousse-seringue avec un débit équivalent au débit de nébulisation permet ainsi de s'affranchir d'un dimensionnement important du réservoir 111 du nébuliseur et de le faire fonctionner non limitativement dans le temps.
- [0059] L'invention concerne aussi une utilisation du système décrit ci-dessus pour générer un aérosol.
- [0060] La première étape du procédé de génération d'un aérosol est d'introduire un liquide à nébuliser dans le réservoir 111. Le réservoir 111 est préférentiellement rempli jusqu'à ce que la surface du liquide à nébuliser soit au-dessus de l'extrémité de la buse de nébulisation 130 ne comprenant pas l'ouverture 130o.
- [0061] La deuxième étape consiste à fournir, à partir de la source de gaz humide 200, un gaz humide avec une pression constante comprise entre 0.1 bar et 10 bar, de préférence entre 0.5 bar et 5 bar et une humidité contrôlée d'humidité relative supérieure à 60%,

de préférence supérieur à 70%.

[0062] Ce gaz humide d'humidité contrôlée est ensuite injecté dans réservoir 111 via le canal gaz 132. L'injection est préférentiellement effectuée de manière continue, c'est-à-dire, à débit constant. En effet, l'injection continue permet de générer une concentration en masse de gouttelettes dans l'atmosphère de la chambre de nébulisation qui est continue. Combiné avec la concentration de principe actif qui est constante dans les gouttelettes grâce à l'injection de gaz humide d'humidité contrôlée, cela conduit à stabiliser d'autant plus la concentration de principe actif inhalé par l'utilisateur.

[0063] Durant l'utilisation, le réservoir 111 est préférentiellement maintenu de sorte que l'axe de nébulisation Z soit substantiellement vertical et que le distributeur 120 soit positionné au-dessus la buse de nébulisation à deux fluides. Ainsi, lorsqu'un flux de gaz est injecté dans le canal gaz 132 vers l'intérieur du réservoir 111, une dépression est créée par effet Venturi dans le canal liquide 134. Le liquide à nébuliser est alors aspiré par le canal liquide 134, comme représenté par les flèches 460 de la [Fig.3], jusqu'à la zone de nébulisation 131 dans laquelle le liquide est atomisé par le gaz humide 440.

### **EXEMPLES**

[0064] Des essais expérimentaux mesurant l'efficacité du système selon l'invention ont été réalisés.

[0065] Exemple 1: Stabilité de la concentration de principe actif au cours du temps

[0066] Dans cet exemple, la concentration de principe actif généré avec un système selon l'invention et avec un système connu sont comparées. Le liquide à nébuliser est une solution d'eau et de fluorescéine ayant une viscosité de 1 cP.

[0067] Le système selon l'invention comprend un déflecteur 137. La première ouverture 1130 présente un diamètre de 0.7 mm tandis que la deuxième ouverture 1300 présente un diamètre de 1.3 mm.

[0068] Le dispositif d'humidification est un nébuliseur comprenant un filtre à sa sortie. Le gaz humide est de l'air humidifié par de l'eau. L'humidité relative du gaz humide injecté dans le canal gaz est fixée à  $72\% \pm 2\%$ .

[0069] Le système connu comprend le même dispositif de nébulisation que le système selon l'invention. Le liquide à nébuliser est atomisé par un flux de gaz non humidifié. L'humidité relative du gaz injecté dans ce nébuliseur est de  $12\% \pm 1\%$ .

[0070] La concentration de principe actif (fluorescéine) distribué est mesurée pour les deux systèmes. La variation de la concentration (axe y) est montrée à la [Fig.7] en fonction de la durée de nébulisation en minutes (axe x). La concentration mesurée pour le système connu est représentée par la ligne pointillée tandis que la concentration par le système selon l'invention est montrée par la ligne continue.

- [0071] La concentration de principe actif en utilisant le système selon l'invention présente une faible variation comparée à la concentration générée par le système connu qui augmente dès les premières minutes d'utilisation. De plus, la variation de la concentration de principe actif générée par le système selon l'invention reste en-dessous de la variation relative de concentration réglementaire de 20% pour les études des essais d'aérosol.
- [0072] Exemple 2: Rendement de dépôt de l'aérosol dans les voies respiratoires
- [0073] Dans cet exemple, l'efficacité de dépôt de l'aérosol (rendement de nébulisation) dans les voies respiratoires en utilisant un système selon l'invention est mesurée. Le liquide à nébuliser est une solution radioactive.
- [0074] Le système de l'invention utilisé est le même que dans l'exemple 1.
- [0075] Le système est utilisé sur un modèle durant 10 minutes. A la fin de la séance de nébulisation, l'efficacité de dépôt de l'aérosol dans les voies respiratoires du modèle est mesurée par imagerie scintigraphique.
- [0076] La [Fig.8] montre un dépôt satisfaisant dans les voies respiratoires. Ainsi, cela montre que l'aérosol est bien délivré dans les voies respiratoires.

#### **REFERENCES NUMERIQUES**

- [0077] 100 – Dispositif de nébulisation // 111 – Réservoir // 113 – Buse de gaz // 113o – Première ouverture // 120 – Distributeur // 130 – Buse de nébulisation // 130o – Deuxième ouverture // 131 – Zone de nébulisation // 132 – Canal gaz // 134 – Canal liquide // 137 – Déflecteur // 200 – Source de gaz humide // 210 – Dispositif d'humidification // 215 – Tuyau // 217 – Tuyau // 220 – Source de gaz // 420 – Flux de gaz // 440 – Flux de gaz humide d'humidité contrôlée // 460 – Aspiration du liquide par effet Venturi // A – Angle du distributeur // Z – Axe de nébulisation

## Revendications

[Revendication 1]

Un système de nébulisation comprenant :

a) Un dispositif (100) comprenant :

- Un réservoir (111) comprenant une buse de gaz (113) définissant un axe de nébulisation (Z) et comprenant une première ouverture (113o) située à l'intérieur du réservoir (111), le réservoir (111) étant apte à recevoir un liquide à nébuliser,
- Une buse de nébulisation (130) superposée à la buse de gaz (113) comprenant une deuxième ouverture (130o),
- Un distributeur (120) monté sur le réservoir (111), le distributeur (120) étant aligné avec l'axe de nébulisation (Z) pour acheminer l'aérosol hors du réservoir,

la buse de nébulisation (130) et la buse de gaz (113) formant une buse de nébulisation à deux fluides comprenant :

- Un canal gaz (132) à l'intérieur de la buse de gaz (113),
- Un canal liquide (134) entre la buse de nébulisation (130) et la buse de gaz (113), et
- Une zone de nébulisation (131) à l'intersection du canal gaz (132) et du canal liquide (134), la sortie de la zone de nébulisation correspondant à la deuxième ouverture (130o), et

b) Une source de gaz humide (200) qui alimente le canal gaz (132) de manière à injecter un gaz humide (440) d'humidité contrôlée dans le réservoir (111), l'injection de gaz humide (440) permettant d'aspirer le liquide à nébuliser dans le canal liquide (134).

[Revendication 2]

Le système de nébulisation selon la revendication 1 dans lequel au moins une partie du distributeur (120) présente un angle (A) compris entre 30° et 70° par rapport à l'axe de nébulisation (Z).

[Revendication 3]

Le système de nébulisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 dans lequel la buse de nébulisation à deux fluides comprend un déflecteur (137) situé à la sortie de la zone de nébulisation (131).

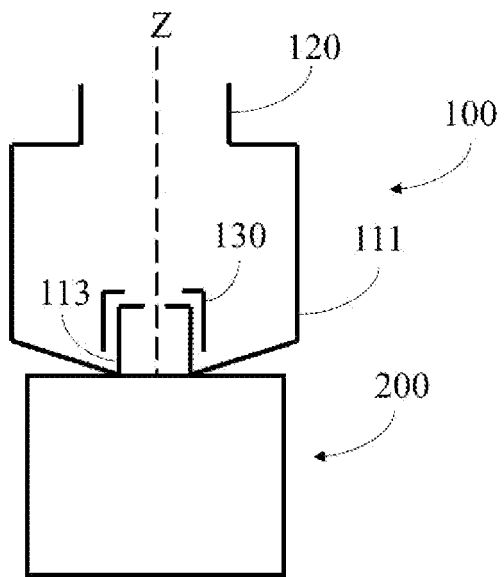
[Revendication 4]

Le système de nébulisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 dans lequel la première ouverture (113o) présente une première taille et la deuxième ouverture (130o) présente une deuxième taille supérieure

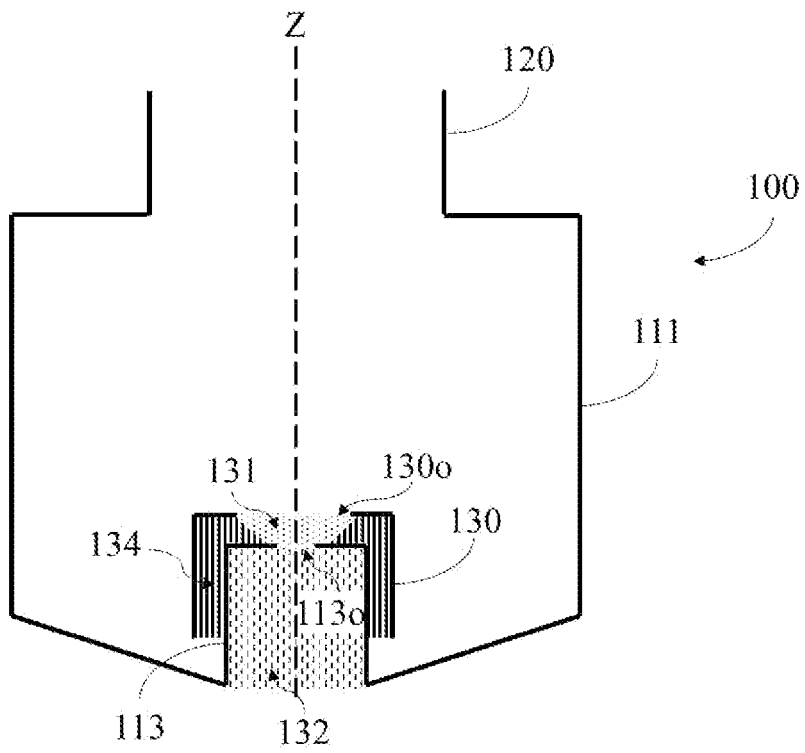
à la première taille, la première ouverture (113o) étant alignée avec la deuxième ouverture (130o) et la première ouverture (113o) et la deuxième ouverture (130o) étant perpendiculaires à l'axe de nébulisation (Z).

- [Revendication 5] Le système de nébulisation selon la revendication 4 dans lequel la première taille est comprise entre 0.1 mm et 1 mm et la deuxième taille est comprise entre 0.2 mm et 2 mm.
- [Revendication 6] Le système de nébulisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 dans lequel la buse de nébulisation (130) présente une paroi interne et la buse de gaz (113) présente une paroi externe, la paroi interne étant écartée de 0.2 mm à 2 mm de la paroi externe.
- [Revendication 7] Le système de nébulisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 dans lequel la source de gaz humide (200) comprend une source de gaz (220) et un dispositif d'humidification (210) connecté à la source de gaz (220) et à la buse de gaz (113), le dispositif d'humidification (210) étant configuré pour humidifier un gaz provenant de la source de gaz (220).
- [Revendication 8] Le système de nébulisation selon la revendication 7 dans lequel le dispositif d'humidification (210) est un nébuliseur.
- [Revendication 9] Le système de nébulisation selon la revendication 7 ou 8 dans lequel le dispositif d'humidification (210) comprend un filtre de sortie.
- [Revendication 10] Procédé de génération d'un aérosol comprenant les étapes de :
- Fournir le système de nébulisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9,
  - Introduire un liquide à nébuliser dans le réservoir (111),
  - Fournir, à partir de la source de gaz humide (200), un gaz humide avec une pression constante comprise entre 0.1 bar et 10 bar et une humidité contrôlée d'humidité relative supérieure à 60%,
  - Injecter le gaz humide d'humidité contrôlée dans le réservoir (111) via le canal gaz (132).

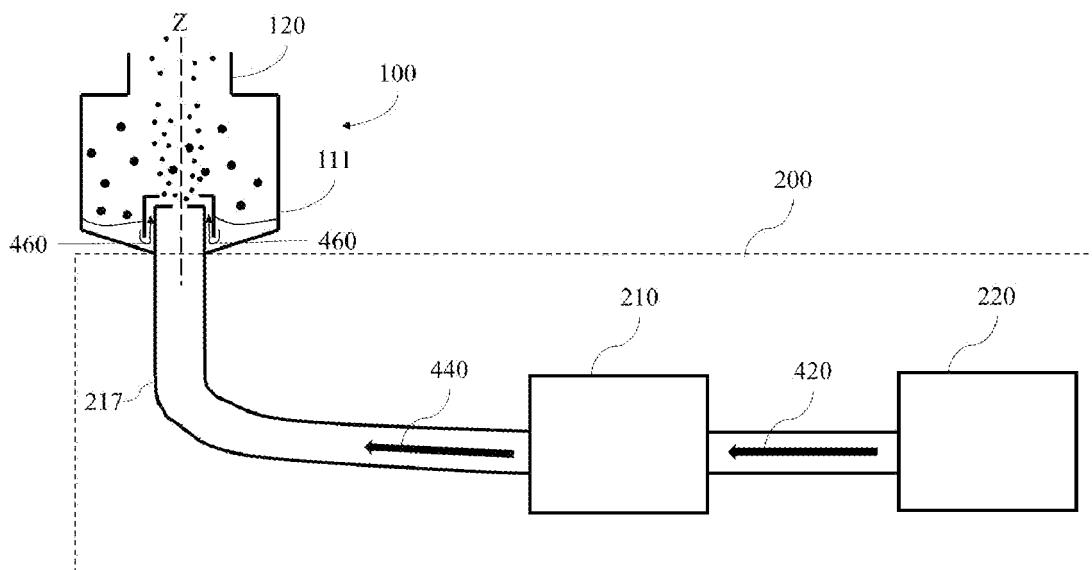
[Fig. 1]



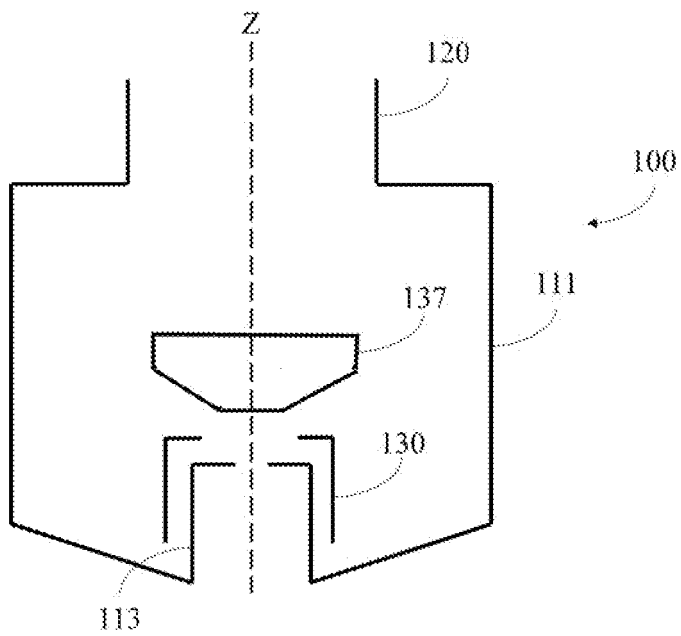
[Fig. 2]



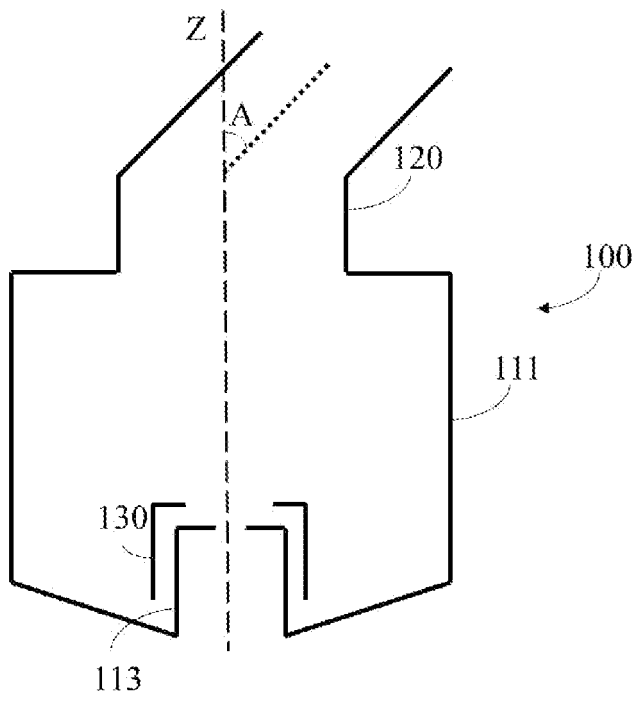
[Fig. 3]



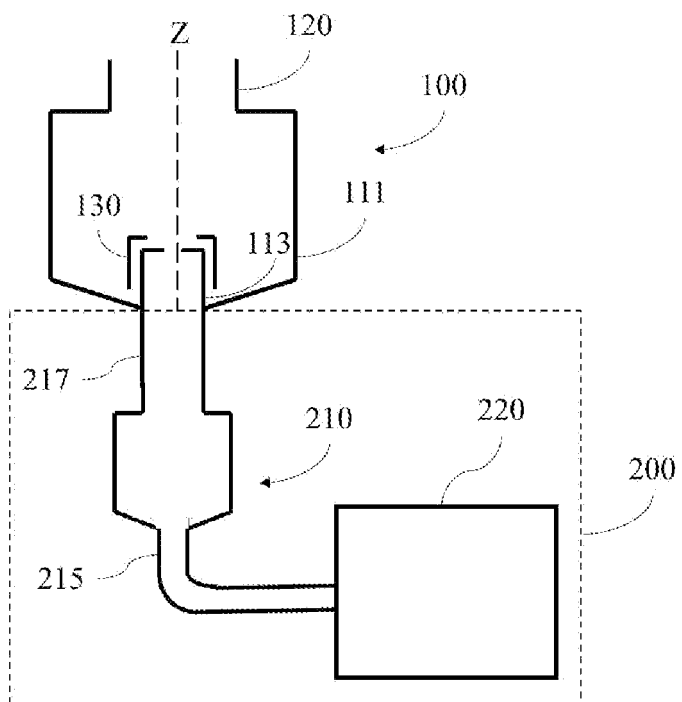
[Fig. 4]



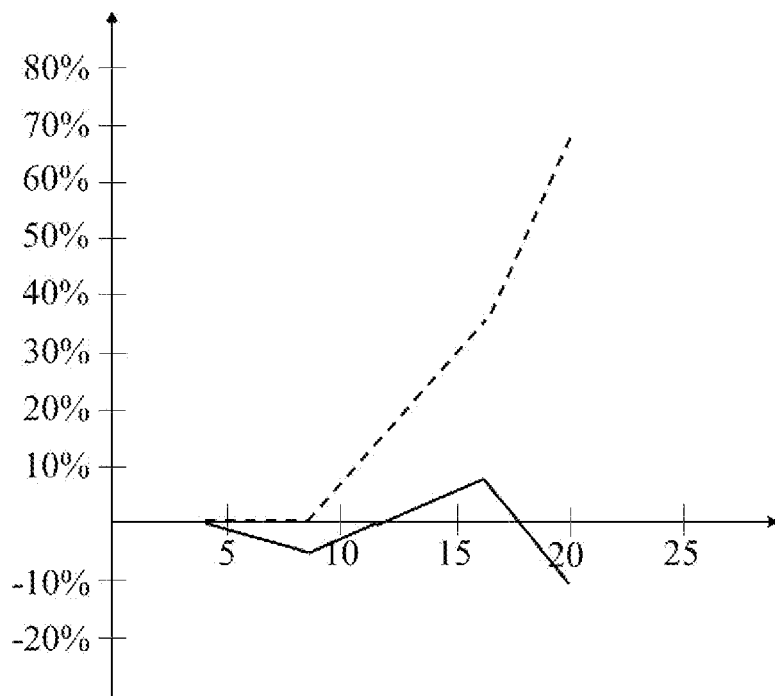
[Fig. 5]



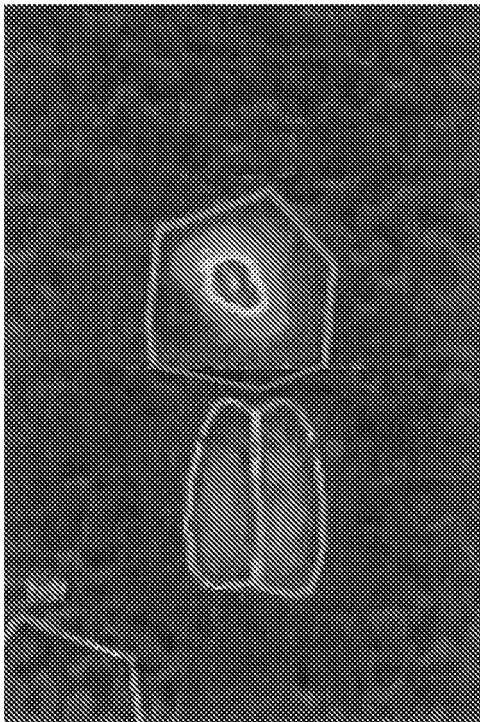
[Fig. 6]



[Fig. 7]



[Fig. 8]



**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement  
national

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

**FA 919312**  
**FR 2302772**

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		
Y	WO 2018/104805 A1 (TRUDELL MEDICAL INT [CA]) 14 juin 2018 (2018-06-14)	1-8,10	B05B 7/04
A	* figures 3A,3B,15 * -----	9	
Y	WO 2015/189290 A1 (STAMFORD DEVICES LTD [IE]) 17 décembre 2015 (2015-12-17) * page 7, ligne 19 - page 7, ligne 26; revendication 1 *	1-10	
Y	WO 2013/065776 A1 (NAKAMURA SHOICHI [JP]; ACP JAPAN CO LTD [JP]) 10 mai 2013 (2013-05-10) * le document en entier *	1-10	
			<b>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)</b>
			<b>A61M</b>
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
<b>9 novembre 2023</b>		<b>Valfort, Cyril</b>	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul                      Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un                      autre document de la même catégorie                      A : arrière-plan technologique                      O : divulgation non-écrite                      P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention                      E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure                      à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date                      de dépôt ou qu'à une date postérieure.                      D : cité dans la demande                      L : cité pour d'autres raisons                      .....                      &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 2302772 FA 919312**

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 **09-11-2023**  
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
<b>WO 2018104805 A1</b>	<b>14-06-2018</b>	<b>CA 3036631 A1</b>	<b>14-06-2018</b>
		<b>CN 110049795 A</b>	<b>23-07-2019</b>
		<b>DE 202017007545 U1</b>	<b>01-09-2022</b>
		<b>EP 3551261 A1</b>	<b>16-10-2019</b>
		<b>ES 2920151 T3</b>	<b>01-08-2022</b>
		<b>JP 7093353 B2</b>	<b>29-06-2022</b>
		<b>JP 2020500639 A</b>	<b>16-01-2020</b>
		<b>US 2018161531 A1</b>	<b>14-06-2018</b>
		<b>US 2023122109 A1</b>	<b>20-04-2023</b>
		<b>WO 2018104805 A1</b>	<b>14-06-2018</b>
<b>WO 2015189290 A1</b>	<b>17-12-2015</b>	<b>EP 3154612 A1</b>	<b>19-04-2017</b>
		<b>EP 3213787 A1</b>	<b>06-09-2017</b>
		<b>EP 3498325 A1</b>	<b>19-06-2019</b>
		<b>US 2017182266 A1</b>	<b>29-06-2017</b>
		<b>US 2020316319 A1</b>	<b>08-10-2020</b>
		<b>US 2023321368 A1</b>	<b>12-10-2023</b>
		<b>WO 2015189290 A1</b>	<b>17-12-2015</b>
<b>WO 2013065776 A1</b>	<b>10-05-2013</b>	<b>CN 103338804 A</b>	<b>02-10-2013</b>
		<b>EP 2679264 A1</b>	<b>01-01-2014</b>
		<b>JP 5368661 B1</b>	<b>18-12-2013</b>
		<b>JP WO2013065776 A1</b>	<b>02-04-2015</b>
		<b>KR 20130097239 A</b>	<b>02-09-2013</b>
		<b>US 2014053839 A1</b>	<b>27-02-2014</b>
		<b>WO 2013065776 A1</b>	<b>10-05-2013</b>