

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

3 000 896

②1 N° d'enregistrement national : **13 50308**

⑤1 Int Cl⁸ : **A 61 K 47/22 (2013.01), A 61 K 31/395, A 61 P 25/20**

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 14.01.13.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 18.07.14 Bulletin 14/29.

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) : PEROVITCH PHILIPPE — FR, AUZÉ-
RIE JACK — FR et ROSSELLO RAPHAEL — FR.

⑦2 Inventeur(s) : PEROVITCH PHILIPPE et AUZÉRIE
JACK.

⑦3 Titulaire(s) : PEROVITCH PHILIPPE, AUZÉRIE JACK,
ROSSELLO RAPHAEL.

⑦4 Mandataire(s) : CAPRI.

⑤4 **FORME GALÉNIQUE POUR L'ADMINISTRATION DE PRINCIPE(S) ACTIF(S) PERMETTANT L'INDUCTION ACCÉLÉRÉE DU SOMMEIL ET/OU LE TRAITEMENT DES TROUBLES DU SOMMEIL.**

⑤7 Forme galénique pour l'administration trans-muqueuse buccale d'au moins un principe actif permettant l'induction accélérée du sommeil et/ou le traitement des troubles du sommeil, ledit au moins un principe actif étant lipophile ou amphiphile et étant en état de dissolution stable et complète dans une solution hydro-alcoolique comprenant au moins 35% en masse d'éthanol et au moins 30% en masse d'eau, ledit au moins un principe actif étant sous forme de base et/ou de sel et appartenant aux familles chimiques des inducteurs ou modulateurs du sommeil de nature lipophile ou amphiphile et de poids moléculaire inférieur à 1000 daltons, ledit au moins un principe actif étant choisi dans la familles des Imidazopyridines, comprenant le Zolpidem, la famille des Cyclopyrrolones, comprenant l'Eszopiclone, la famille des Pyrazolopyrimidines, comprenant le Zaleplon, la famille des Benzodiazépines, comprenant le Midazolam et le Brotizolam, la famille des sédatifs Anti-Histaminiques H1, comprenant la Doxylamine et la Cyproheptadine, et/ou la famille de la Mélatonine et des agonistes de la Mélatonine, comprenant la Mélatonine, le Ramelteon et l'Agomélatine, le volume de ladite solution hydro-alcoolique étant inférieur ou égal à 2 ml et ledit au moins un principe actif étant présent à un dosage inférieur ou égal

à 15 mg, la totalité dudit au moins un principe actif étant absorbée de manière trans-muqueuse à travers les muqueuses du plancher de la cavité buccale, en particulier les muqueuses gingivo-jugales, para-gingivales, jugales ou sublinguales.

FR 3 000 896 - A1



La présente invention concerne une forme galénique pour l'administration de principe(s) actif(s) permettant l'induction accélérée du sommeil et/ou le traitement des troubles du sommeil.

5 En particulier, la présente invention concerne une telle forme galénique pour l'administration systémique instantanée par voie transmuqueuse buccale d'au moins un principe actif, destiné à promouvoir l'endormissement rapide du sujet qui l'utilise et/ou à resynchroniser un déséquilibre existant entre les phases de veille et de sommeil.

10 Une première contrainte se révèle celle d'une efficacité nécessaire dans un délai réduit, par exemple de quelques minutes après l'administration du principe actif considéré.

L'invention se rapporte également à ses compositions très spécifiques et à ses différentes utilisations.

15 Il faut rappeler en préliminaire les éléments suivants: les troubles du sommeil, qu'ils proviennent d'une altération physiologique ou psychologique des patients qui en sont victimes, représentent une part croissante de la population mondiale. L'insomnie se définit comme l'incapacité à initier ou maintenir son sommeil dans les délais reconnus comme étant satisfaisants pour la santé, à savoir entre 6 et 8 heures de sommeil par nuit. Dans la
20 plupart des pays occidentaux, la consommation d'hypnotiques augmente, alors qu'aucune étude ne propose d'explication réellement convaincante à ce phénomène. Selon les rares études disponibles, la moitié des personnes vues en médecine générale souffriraient d'insomnie, celle-ci étant qualifiée de légère dans 15 % à 17 % des cas, de modérée pour 12 % à 17 %, et de
25 sévère pour 19 % à 23 %, mais de nombreux insomniaques n'abordent jamais cette question avec leur médecin. Les perturbations du fonctionnement diurne, physique, psychique et social qui en résultent, indépendamment de comorbidités éventuelles, altèrent la qualité de vie de ces sujets, globalement comme en cas de maladie chronique.
30 L'épidémiologie montre un lien statistique positif entre troubles du sommeil et troubles psychiatriques (dépression, anxiété, troubles émotionnels, abus de substances illicites et d'alcool), ainsi qu'un risque accru d'accidents de la

route et d'accidents du travail, notamment en raison des effets résiduels des molécules hypnotiques qui sont utilisées. On évalue à au moins 40 millions le nombre d'Américains souffrant de troubles chroniques du sommeil et 30% de la population connaît cette affection d'après des études en Europe ou en

5 Australie. Un français sur six se plaint de son sommeil, soit près de 10 millions de personnes et la prévalence de l'insomnie sévère en population générale varie de 10 à 20%. On constate avec l'âge une aggravation et une chronicité de la désorganisation du sommeil et 60 à 70% des consommateurs d'hypnotiques ont plus de 40 ans. Aux USA, une étude

10 récente a indiqué une prévalence de l'insomnie chez un tiers des adultes pour un coût annuel total de l'insomnie entre 92,5 et 107,5 milliards de dollars. L'insomnie entraîne par ailleurs une moindre efficacité au travail: il semble que les bons dormeurs passent deux fois plus de temps à travailler, étudier et communiquer que les insomniaques. Les troubles du sommeil sont

15 parfaitement définis et explorés par la science médicale et sont schématiquement décrits par les Autorités de Santé: l'insomnie dite légère est rapportée pour une nuit ou moins par semaine et présente un retentissement diurne minime ; l'insomnie dite modérée est rapportée pour deux ou trois nuits par semaine et présente un retentissement diurne à type

20 de fatigue, état maussade, tension, irritabilité ; l'insomnie dite sévère est rapportée pour quatre nuits ou plus par semaine et présente un retentissement diurne à type de fatigue, état maussade, tension, irritabilité, hypersensibilité diffuse, troubles de la concentration et performances psychomotrices altérées.

25 Par ailleurs, les troubles du rythme veille/sommeil sont induits par la désynchronisation jour/nuit, apparaissant le plus souvent chez les voyageurs aériens sur de très grandes distances, par le franchissement rapide de nombreux fuseaux horaires. Les effets du décalage horaire communément nommés « jet lag », se manifestent par un sommeil très instable, appelé

30 phénomène d'asymétrie, qui ne s'améliorera que progressivement. Les troubles du rythme veille/sommeil peuvent aussi être induits par des activités professionnelles nocturnes répétées.

Actuellement, il existe un grand nombre de principes actifs pharmaceutiques destinés à être auto-administrés par le patient lui-même, soit pour obtenir l'induction facilitée du sommeil, soit pour rétablir une resynchronisation du rythme veille/sommeil. Cette auto-administration des principes actifs agissant sur des récepteurs ou des mécanismes neuronaux du système nerveux central, s'effectue généralement par la voie digestive. Or, ces principes actifs sont de nature lipophile et comme tous les principes actifs de cette nature chimique, lorsqu'ils sont introduits dans le tube digestif et l'estomac, ils subissent l'effet dit de « premier passage digestif », avec des altérations et déperditions liées au milieu stomacal ou aux variations des physiologies intestinales. Ils sont ensuite soumis à un effet dit de « premier passage hépatique » qui provoque leur métabolisation et/ou leur dégradation plus ou moins intense, avec constitution de nombreux métabolites, pour la plupart inactifs ou pour certains, toxiques.

La quantité de principe(s) actif(s) véritablement biodisponible, et donc active dans l'induction du sommeil, peut en conséquence être extrêmement faible et des exemples seront fournis à cet effet: seule une part très résiduelle de la quantité administrée demeure alors valide pour produire l'effet pharmacologique attendu.

On sait aussi que le début de l'efficacité thérapeutique pour le patient intervient en moyenne entre 30 et 45 minutes après la prise orale, correspondant au délai d'absorption digestive, puis de métabolisation et enfin de diffusion vasculaire vers les centres effecteurs du système nerveux central, que ce soit pour induire le sommeil ou encore pour resynchroniser l'équilibre veille/sommeil.

De fait, deux problèmes majeurs peuvent apparaître.

Le premier problème est qu'il faut administrer une dose suffisante au patient en tenant compte de la lenteur de l'absorption digestive qui demeure fragmentaire, et de la déperdition liée au métabolisme hépatique, puis de la dilution dans les liquides biologiques de l'organisme, plasma, cellules sanguines, liquides interstitiels et intracellulaires; cette dispersion dans l'organisme des dosages administrés par voie orale réduit d'autant la fraction

moléculaire utile du principe actif qui peut in fine atteindre rapidement et en quantité pharmacodynamiquement suffisante, ses récepteurs spécifiques au niveau du système nerveux central pour soit induire le sommeil, soit rééquilibrer une désynchronisation de la fonction veille/sommeil.

5 La voie d'administration et surtout le mode d'administration et son rendement d'absorption et de biodisponibilité du/des principe(s) actif(s) administrés sont donc déterminants pour distribuer rapidement au flot circulatoire et dans un délai le plus court possible, une dose utile de principe actif et lui permettre ainsi d'agir sans délai sur ses effecteurs du système
10 nerveux central.

 L'Homme de Métier sait bien entendu que les formes injectables sont des formes d'administration adaptées pour délivrer une action rapide et déterminante des principes actifs: en particulier en ce qui concerne l'induction du sommeil et la réduction de la vigilance, l'anesthésiste sait
15 l'induire instantanément par l'usage de la voie intraveineuse, qui est donc une administration vasculaire nécessitant un personnel très qualifié et une surveillance adéquate.

 Il est évident que cette voie d'administration intraveineuse ne peut être promue pour l'usage de centaines de millions de sujets qui souhaitent obtenir
20 un endormissement rapide ou encore à l'opposé, aux sujets en désynchronisation du rythme veille/sommeil, dont la situation ne saurait non plus relever de telles procédures.

 Outre les voies orale et intraveineuse, on connaît une autre voie d'administration, la voie per-muqueuse buccale, qui permet d'administrer des
25 médicaments par franchissement passif des muqueuses buccales, puis ces molécules, si elles ont été suffisamment absorbées par ces muqueuses, peuvent passer dans les veines sublinguales, jugulaires, le cœur droit, l'artère pulmonaire et gagner ensuite le cœur gauche pour sortir par l'aorte et se trouver distribuées à la circulation générale artérielle, court-circuitant ainsi
30 le passage digestif et le métabolisme hépatique subis par les médicaments administrés par voie orale.

Néanmoins, les formulations per-muqueuses buccales existantes ne sont pas satisfaisantes et demeurent très peu exploitées pour des traitements des anomalies du sommeil, notamment en raison du fait que ces principes actifs sont constitués de molécules par nature peu solubles ou insolubles dans les liquides biologiques comme la salive. De ce fait, au contact de la salive, ne pouvant s'y trouver dissoutes, ces molécules lipophiles restent généralement sous forme cristalline et/ou agrégative, rendant ainsi impossible leur absorption per-muqueuse et donc leur passage dans la circulation générale; elles sont alors majoritairement dégluties et subissent les effets préalablement décrits relatifs aux administrations orales de médicaments.

L'art antérieur a déjà fait état d'approches de l'administration de principes actifs lipophiles à activité hypnotique par voie per-muqueuse buccale et certaines de ces applications peuvent être trouvées dans les documents US 2007/0248548, W0 2007/123955, US 2008/013929, CA 2 582 007 et US 2004/265239. Ces documents se distinguent de l'invention notamment par l'utilisation d'une administration sous forme de spray. Ceci requiert l'utilisation d'ingrédients spécifiques. Ces formes de spray présentent aussi d'autres inconvénients. En particulier, la propulsion imprécise sous forme de spray dans la cavité buccale produit une diffusion aérienne et une dispersion qui induisent inévitablement une déperdition constante d'une part conséquente de la dose administrée, laquelle se trouve aussitôt mélangée à la salive et déglutie.

La présente invention a pour but de fournir une forme galénique qui ne reproduit pas les inconvénients susmentionnés.

La présente invention a aussi pour but de fournir une forme galénique et un mode particulier d'administration, qui soient accessibles au consommateur moyen et permettent d'administrer une quantité précise d'un ou plusieurs principe(s) actif(s), devenant immédiatement biodisponibles dans la circulation, de façon à pouvoir traiter très rapidement et efficacement des syndromes particuliers tels ceux des difficultés d'endormissement, des troubles d'instabilité du sommeil ou des troubles du rythme veille/sommeil,

avec des doses utiles réduites de principes actifs, aussitôt disponibles dans la circulation et pharmacologiquement aussitôt actives sur les récepteurs du système nerveux central. Ceci à l'image de ce que permet une administration par voie intraveineuse mais bien entendu, sans les exigences techniques qui s'y rapportent ni les risques infectieux, non plus les coûts de matériels et de personnels médicaux spécialisés qui leur sont dédiés.

La présente invention a donc pour objet une forme galénique pour l'administration trans-muqueuse buccale d'au moins un principe actif permettant l'induction accélérée du sommeil et/ou le traitement des troubles du sommeil, ledit au moins un principe actif étant lipophile ou amphiphile et étant en état de dissolution stable et complète dans une solution hydro-alcoolique comprenant au moins 35% en masse d'éthanol et au moins 30% en masse d'eau, ledit au moins un principe actif étant sous forme de base et/ou de sel et appartenant aux familles chimiques des inducteurs ou modulateurs du sommeil de nature lipophile ou amphiphile et de poids moléculaire inférieur à 1000 Daltons, ledit au moins un principe actif étant choisi dans la familles des Imidazopyridines, comprenant le Zolpidem, la famille des Cyclopyrrolones, comprenant l'Eszopiclone, la famille des Pyrazolopyrimidines, comprenant le Zaleplon, la famille des Benzodiazépines, comprenant le Midazolam et le Brotizolam, la famille des sédatifs Anti-Histaminiques H1, comprenant la Doxylamine et la Cyproheptadine, et/ou la famille de la Mélatonine et des agonistes de la Mélatonine, comprenant la Mélatonine, le Ramelteon et l'Agomélatine, le volume de ladite solution hydro-alcoolique étant inférieur ou égal à 2 ml et ledit au moins un principe actif étant présent à un dosage inférieur ou égal à 15 mg, la totalité dudit au moins un principe actif étant absorbée de manière trans-muqueuse à travers les muqueuses du plancher de la cavité buccale, en particulier les muqueuses gingivo-jugales, para-gingivales, jugales ou sublinguales.

Avantageusement, ledit au moins un principe actif lipophile ou amphiphile est dissous dans une solution hydro-alcoolique dont le degré d'éthanol est compris entre 35° et 70°.

Avantageusement, la solution hydro-alcoolique comprend entre 35% et 70% en masse d'éthanol et entre 30% et 65% en masse d'eau.

Avantageusement, la solution hydro-alcoolique comprend entre 40% et 65% en masse d'éthanol et entre 35% et 60% en masse d'eau.

5 Avantageusement, la solution hydro-alcoolique comprend un agent correcteur de pH.

Avantageusement, ledit au moins un principe actif contient une fonction acide carbonyle, ladite solution hydro-alcoolique comprenant un agent correcteur de pH et/ou un agent séquestrant.

10 Avantageusement, ladite solution hydro-alcoolique comprend un arôme et/ou un édulcorant pour adoucir la sensation gustative.

De préférence, la solution hydro-alcoolique est constituée exclusivement d'éthanol, d'eau et d'au moins un principe actif.

15 Avantageusement, l'absorption trans-muqueuse de la totalité dudit au moins un principe actif est réalisée en moins de 10 secondes, avantageusement en moins de 6 secondes.

Avantageusement, le poids moléculaire dudit au moins un principe actif est inférieur à 600 Daltons.

20 Avantageusement, le dosage dudit au moins un principe actif est inférieur à 10 mg, avantageusement inférieur à 5 mg.

Avantageusement, le volume de la solution hydro-alcoolique est inférieur ou égal à 1 ml.

25 Par voie trans-muqueuse ou per-muqueuse, on entend tout franchissement passif d'une molécule lipophile ou amphiphile présentée en état de dissolution, ce qui lui permet du fait de sa lipophilicité intrinsèque, d'être spontanément absorbée à travers les muqueuses elles aussi lipophiles, notamment les muqueuses jugales, gingivales, para-gingivales ou sublinguales, toutes constitutives du plancher de la cavité buccale, lequel leur sert à la fois de support physique et en quelque sorte de contenant. De plus, ces muqueuses particulières permettent de concentrer le dépôt liquidien sur une surface d'absorption préférentielle, particulièrement adéquate pour le meilleur fonctionnement de cette application.

30

Par état de dissolution stable et complète du/des principe(s) actif(s), on entend un état de dissolution restituant un principe actif à l'état moléculaire et faiblement ionisé dans son milieu de dissolution, état de dissolution prévenant toute éventualité d'une recristallisation inopportune.

5 Par solution hydro-alcoolique titrant X degrés d'alcool, on entend une solution présentant un degré d'alcool de X, correspondant au rapport entre le volume d'alcool pur (100°) contenu dans la solution hydro-alcoolique et le volume total de cette solution. Le degré d'alcool de la solution hydro-alcoolique varie en fonction d'une part du degré de l'alcool utilisé pour former
10 la solution et d'autre part du ratio eau/alcool de la solution. Par exemple pour un alcool initial à 100 degrés et un ratio eau/alcool 50/50, la solution hydro-alcoolique titre 50 degrés d'alcool.

Au sens de la présente invention, on entend par principe actif intervenant sur l'induction du sommeil et/ou sur la resynchronisation des
15 fonctions veille/sommeil, tout principe actif lipophile ou amphiphile capable d'intervenir par voie vasculaire artérielle directement au niveau du système nerveux central sur les mécanismes qui induisent le sommeil et/ou rééquilibrent la synchronisation veille/sommeil, ce en étant délivré sans délai à la circulation sanguine systémique, sous une fraction utile réduite et
20 efficace des dosages unitaires habituellement utilisés par la voie orale. En effet, le débit artériel cérébral apporté par les deux artères carotides est le plus important de l'organisme, de l'ordre de 2 litres par minute. Cette voie artérielle cérébrale représente donc un accès privilégié pour une molécule intervenant sur les paramètres du sommeil.

25 Le principe actif inducteur du sommeil et/ou agissant sur la resynchronisation des fonctions veille/sommeil, est présent sous forme de base et/ou sous forme de sel, par exemple (à titre non limitatif) sous forme de Succinate, de Chlorhydrate, de Sulfate, d'Acétate, de Tartrate, de Citrate, de Méthylsulfate ou de Borate, ou encore de tous sels pharmaceutiquement
30 compatibles.

Le principe actif selon l'invention est choisi parmi tous les principes actifs lipophiles ou amphiphiles de faible poids moléculaire, typiquement

inférieur ou égal à 1000 Daltons (Da), qui disposent d'une activité inductrice ou rééquilibrante du sommeil, tout en restant dépourvus d'effets indésirables susceptibles d'apparaître au réveil. À titre d'exemples non limitatifs, on peut citer des molécules qui seront décrites et formulées dans les applications particulières relevant de l'invention: des hypnotiques issus de la famille des benzodiazépines, qui sont des molécules anxiolytiques et hypnotiques appartenant à la classe des psychotropes, c'est-à-dire des substances susceptibles de modifier le psychisme et les comportements humains en agissant sur le système nerveux central ; ou bien des molécules apparentées aux benzodiazépines, comme par exemple les Imidazopyridines ou les Cyclopyrrolones ou les Pyrazolopyrimidines ; ou encore les anti-histaminiques H1 de type sédatif comme la Doxylamine ; ou des molécules comme la Mélatonine et les analogues de la Mélatonine, qui sont à la fois actifs sur l'induction du sommeil et la resynchronisation des rythmes veille/sommeil.

Le mode d'action des benzodiazépines et apparentés, est la potentialisation de l'effet inhibiteur de l'Acide Gamma AminoButyrique (GABA) dans le système nerveux central (SNC). Le nom pharmacologique de chaque benzodiazépine se termine usuellement par le suffixe « azopam » ou « azolam » ou « azébam » ; à titre d'exemples non limitatifs on peut citer le Flunitrazopam (connu sous la marque Rohypnol®), ou encore Lormétazébam (Noctamide®), ou encore Lorazébam (Temesta®) ou encore Bromazébam (Lexomil®), Clotiazébam (Veratran®), Oxazébam (Seresta®), Temazébam (Normison®), Loprazolam (Havlane®). Sont inclus dans cette famille des benzodiazépines des molécules dites apparentées, comme les Cyclopyrrolones, dont l'Eszopiclone, ou les Imidazopyridines, dont le Zolpidem (Stilnox®). Il est à remarquer la puissance pharmacologique de ces substances, puisqu'elles sont administrées par voie orale à des dosages unitaires faibles, à titre d'exemple entre 0,5 mg et 5 mg.

Les principes actifs susceptibles d'être formulés selon l'invention sont des molécules lipophiles ou amphiphiles rendues solubles en solutions hydro-alcooliques particulières, pour chacun desdits principes actifs

intervenant sur l'induction du sommeil ou la régulation de l'équilibre veille/sommeil. Ces principes actifs sont préférentiellement de nature lipophile ou amphiphile et de faible poids moléculaire, typiquement inférieur à 1000 Da.

5 La forme galénique selon l'invention se présente sous forme d'une solution hydro-alcoolique comprenant entre 35% et 70% en masse d'alcool et entre 30% et 65% en masse d'eau. Avantageusement, la solution hydro-alcoolique comprend entre 40% et 65% en masse d'alcool et entre 35% et 60% en masse d'eau. Le passage dans la circulation systémique du ou des principes actifs s'effectue donc en solution hydro-alcoolique qui dispose d'un 10 degré variable d'alcool, préférentiellement compris entre 35° et 70° et plus préférentiellement encore entre 40° et 65°. L'alcool utilisé dans la présente invention est de préférence l'éthanol.

 Selon une caractéristique avantageuse de l'invention, l'alcool ne joue 15 pas seulement le rôle de solvant mais également celui de promoteur d'une absorption per-muqueuse accélérée, dont la vitesse croit en fonction de l'élévation du degré d'alcool utilisé. En effet, à haut degré, la petite molécule d'éthanol dissout la couche superficielle de la muqueuse buccale, constituée de structures lipidiques. Elle facilite donc l'accès des molécules lipophiles 20 dissoutes à la membrane externe, elle aussi lipophile, de l'épithélium de la muqueuse buccale. De plus, l'éthanol ayant un faible poids moléculaire (PM = 46 Daltons), il représente de ce fait un vecteur osmotique puissant pour amplifier l'absorption per-muqueuse rapide desdites molécules en solution.

 Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, la solution hydro- 25 alcoolique est réalisée à base d'eau et d'éthanol. Avantageusement, elle ne comporte que de l'eau, de l'éthanol et un ou plusieurs principes actifs.

 De manière optionnelle, la solution hydro-alcoolique selon l'invention peut également contenir un arôme et/ou un édulcorant pour adoucir la sensation gustative, mais seulement si cela s'avère indispensable car toute 30 addition d'excipient(s) peut fragiliser la stabilité dans le temps de la solution hydro-alcoolique et amputer le ratio de la dose absorbée en même temps qu'elle peut réduire la vitesse d'absorption per-muqueuse du ou de(s)

principe(s) actif(s) considéré(s). Il est à noter que même connus pour être très désagréables, les goûts de certains de ces principes actifs, déposés en dissolution hydro-alcoolique stable et complète dans les territoires des muqueuses jugales, gingivales ou para-gingivales ou sublinguales, ne sont pas perçus par les patients. En effet, ces muqueuses particulières ne sont pas munies de récepteurs gustatifs et les solutions hydro-alcooliques de faibles volumes selon l'invention se trouvent du fait de leur degré alcoolique élevé, être absorbées par ces muqueuses dans un délai de quelques secondes. Ces molécules n'atteignent donc jamais les récepteurs gustatifs buccaux situés dans les papilles linguales de la face supérieure de la langue ou dans la partie haute de l'arrière-bouche appelée cavum. L'invention permet donc d'éviter de possibles aléas de goût communs à de très nombreux médicaments, du fait d'une administration sélective de la composition de l'invention au contact de certaines muqueuses physiologiquement dépourvues de récepteurs du goût.

Selon un mode de réalisation particulier, notamment lorsque les principes actifs à administrer contiennent une fonction acide carbonyle, la forme galénique selon l'invention peut aussi comprendre un agent correcteur de pH et/ou un agent séquestrant. En effet, les principes actifs contenant une fonction acide carbonyle peuvent réagir avec les alcools primaires et les alcools secondaires pour former un ester. Cette réaction conduit à la réduction de la teneur en principe actif et à l'apparition d'impuretés, ce qui est incompatible avec la préparation d'un médicament. L'adjonction d'au moins un agent correcteur de pH permet de moduler la proportion des formes bases lipophiles et ionisées hydrophiles du principe actif afin d'optimiser la biodisponibilité per-muqueuse de chaque principe actif, pour une absorption la plus rapide et complète de la dose administrée. Préférentiellement, l'agent correcteur de pH est choisi parmi les carbonates et bicarbonates de sodium, les phosphates monosodiques ou disodiques, la triéthanolamine, la soude (NaOH) et la potasse (KOH). L'agent séquestrant est de préférence choisi parmi l'acide éthylène-diamine-tétraacétique (EDTA), le calcium disodium éthylène diamine tetra-acetate (E385), le

glucono delta-lactone (E575), le sodium gluconate (E576), le potassium gluconate (E577) et le sodium tripolyphosphate, ou encore des correcteurs de pH acides tels l'acide chlorhydrique, l'acide tartrique, les acides lactiques ou citriques, ou tous sels pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci.

5 La solution hydro-alcoolique peut être préalablement établie de manière stable ou constituée extemporanément au moment de l'usage, par exemple au moyen d'un dispositif approprié à sa préparation et son administration.

10 La forme galénique selon l'invention permet au(x) principe(s) actif(s) de franchir passivement les muqueuses buccales lipophiles, principalement jugales, gingivales ou para-gingivales ou sublinguales, dans un délai inférieur à 10 secondes après le dépôt de cette solution hydro-alcoolique à leur contact. Ce délai d'absorption très rapide permet ainsi de prévenir toute stagnation de la solution et du ou des principe(s) actif(s) dans l'atmosphère buccale ainsi que de prévenir leur mélange inopportun avec de la salive, susceptible d'altérer soit le principe actif lui-même soit l'équilibre spécifique de sa dissolution complète et stable, ce qui introduirait une rupture dans la continuité et la stabilité de la dissolution du ou des principe(s) actif(s). Ce court délai d'absorption permet également de prévenir toute déglutition 15 réflexe de la solution hydro-alcoolique administrée et du ou des principe(s) actif(s) qu'elle contient.

20 La membrane épithéliale externe de la muqueuse, buccale étant constituée de structures phospholipidiques qui absorbent passivement et par affinité élective les molécules lipophiles ou amphiphiles, le passage trans-muqueux d'un tel principe actif présenté en état de dissolution selon 25 l'invention est basé sur un appel osmotique vers l'autre côté de ladite membrane, auquel participent ensemble la concentration en principe actif dissous et celle de la solution alcoolique considérée. L'appel osmotique est d'autant plus vivace et puissant que la molécule lipophile en état de dissolution est de faible poids moléculaire et que le degré d'alcool qui sert de 30 promoteur d'absorption est élevé.

Les muqueuses buccales lipophiles, principalement jugale, gingivale ou para-gingivale ou sublinguale, possèdent un réseau de micro-vaisseaux très dense, quasi-spongieux, si bien que les molécules, tant de solvant alcoolique que de principe actif dissous, qui franchissent les pores lipophiles de la membrane épithéliale, sont instantanément capturées par la micro-circulation sanguine et collectées vers les veines sublinguales. Ce phénomène est accentué par la présence de l'alcool qui provoque une vasodilatation et un accroissement du débit micro-vasculaire local des muqueuses. Du fait de ce débit circulatoire élevé, localement accru par l'alcool, il n'y a donc jamais d'équilibre de part et d'autre de la membrane: la concentration dans la bouche restant toujours plus importante, jusqu'à l'épuisement du mécanisme par défaut de molécules à absorber.

Ainsi, la totalité de l'alcool et la totalité du principe actif qui s'y trouve dissous passent à travers la muqueuse dans un délai de quatre à dix secondes en moyenne pour un volume d'1 ml à 50° d'éthanol.

L'utilisation de la forme galénique selon l'invention permet d'administrer une dose de principe actif qui est donc immédiatement absorbée dès que déposée au contact de la muqueuse préalablement choisie, pour être distribuée dans l'instant par voie vasculaire centrale aux territoires artériels de l'organisme, étant ainsi dépourvue de délai pour son action pharmacologique et exempte des effets majeurs des passages digestifs et hépatiques connus pour l'administration orale.

La solution hydro-alcoolique avec une teneur en alcool d'au moins 35% en masse présente également l'avantage de solubiliser des principes actifs même s'ils sont faiblement solubles, et de protéger la formulation pharmaceutique vis-à-vis d'une contamination microbologique sans devoir lui adjoindre d'agent(s) de conservation antimicrobien(s), du type Paraben, connus pour susciter d'importantes réserves en termes de sécurité sanitaire.

Telle qu'elle est décrite ci-après par des exemples particuliers et des dosages pondéraux du/des principe(s) actif(s), la forme galénique selon l'invention va permettre l'administration systémique instantanée à doses réduites et utiles, de substances pharmacologiques, actives dans l'induction

rapide du sommeil et/ou dans la resynchronisation des fonctions physiologiques veille/sommeil.

En particulier, la forme galénique selon l'invention peut être utilisée pour la réalisation d'un médicament destiné au traitement et/ou à la
5 prévention des troubles du sommeil et elle présente de nombreux avantages par rapport à une forme orale ou injectable, et notamment une grande simplicité d'utilisation et une distribution quasi-instantanée au système nerveux central d'une faible dose utile de principe actif, permettant d'induire sans délai ni déperdition organique l'effet pharmacologique recherché. En
10 effet le débit vasculaire artériel cérébral est le premier de l'organisme et ainsi, le principe actif administré par l'invention atteint directement sa cible pharmacologique par voie artérielle, en tout premier lieu avant de se trouver distribué et disséminé dans les différents compartiments de l'organisme. L'invention procure un résultat pharmacodynamique dans un délai plus
15 accessible que celui techniquement exigé par l'usage de la voie intraveineuse, tout en administrant un dosage efficace largement inférieur à celui requis pour la voie orale.

Avantageusement, la présente invention offre une grande simplicité de réalisation et une très bonne stabilité galénique: le réglage de l'équilibre de la
20 solution eau/alcool, spécifiquement établi pour chaque molécule, garantit la solubilisation du principe actif dans un volume hydro-alcoolique réduit, généralement inférieur ou égal à 2 ml de solution, et préférentiellement inférieur ou égal à 1 ml. De plus, l'invention permet de supprimer la plupart des excipients indispensables aux formes pharmaceutiques orales usuelles
25 et aux formes sublinguales traditionnelles, ou encore aux formes pulvérisées en spray. Elle permet donc à la fois de réduire les coûts de fabrication et de diminuer les risques d'intolérance et les possibles interactions entre principe(s) actif(s) et excipients.

En outre, le principe actif ne rencontrant pas d'obstacle significatif
30 pour son assimilation et sa distribution instantanée dans l'organisme, la dose de base administrée peut être très faible, la plus proche de la dose utile pour exercer l'activité pharmacologique requise. Cette dose est inférieure à 15 mg

de principe actif, préférentiellement inférieure à 10 mg, et avantageusement inférieure à 5 mg.

De façon singulière, les délais d'action sont très courts, en particulier comparés aux lenteurs d'absorption des médicaments par voie digestive. La
5 délivrance pharmacologique quasi-instantanée permet à un patient de s'administrer lui-même un produit pour un effet presque équivalent à l'efficacité d'une injection intraveineuse en flash dans la circulation.

Par ailleurs, les muqueuses buccales lipophiles, principalement jugales, gingivales ou para-gingivales ou sublinguales, disposant d'une
10 surface totale d'absorption démultipliée par leur caractère de tissu épithélial plissé, l'administration de la forme galénique selon l'invention est dépourvue d'un quelconque risque de déglutition intempestive ou de fausse route. En effet, elle permet un passage per-muqueux extrêmement rapide qui prévient toute dilution salivaire ou déglutition des principes actifs administrés, avec
15 l'avantage de pas déstabiliser les muqueuses avec des dérivés tensioactifs, comme c'est le cas par exemple de nombreuses formulations préexistantes à l'invention.

De même, les effets de l'alcool sont insignifiants. A titre d'exemple, la dose d'alcool administrée dans 1 ml de solution hydro-alcoolique à 50°
20 d'éthanol représenterait, si elle se trouvait ingérée, une dose maximale distribuée par voie sanguine systémique de 0,00785 g/l d'éthanol, soit environ un soixantième seulement du taux limite d'alcoolémie de 0,5 g/l conforme à la législation française. En fait, dans le cadre de l'administration per-muqueuse de l'invention, l'éthanol qui a servi de vecteur au principe actif
25 se trouve massivement expiré à l'état volatil lors de son passage dans les alvéoles pulmonaires, où il a été conduit en quelques secondes par l'artère pulmonaire depuis le ventricule droit. Cet alcool n'ayant pas été ingéré, après ce passage pulmonaire initial et son évacuation respiratoire, il n'y a donc quasiment plus d'éthanol distribué à l'organisme, ce qui représente un
30 avantage notable de l'invention. En effet, l'éthanol est un vecteur connu qui ne demeure pas dans l'organisme après avoir permis le passage rapide dans le courant circulatoire systémique du/des principe(s) actif(s) administrés à

faible dosage efficace. L'invention permet donc à la fois l'administration et l'action pharmacodynamique rapide du/des principe(s) actif(s), tout en réduisant de manière conséquente les phénomènes d'intolérance qui peuvent être liés aux dosages élevés des principes actifs et/ou aux excipients et stabilisants de ces principes actifs. En utilisant un vecteur tel que l'éthanol, qui est très tôt évacué de l'organisme par voie respiratoire avant d'avoir pu y exercer un effet, et en ne nécessitant pas d'excipients, l'invention réduit les risques et les coûts, par rapport aux formulations orales et aux formulations complexes, telles que celles précédemment citées pour une administration per-muqueuse dans les documents US 2007/0248548, WO 2007/123955, US 2008/013929, CA 2 582 007 et US 2004/265239.

De préférence, la forme galénique de l'invention est associée à un conditionnement industriel spécifique, afin de prévenir la dégradation du ou des principes actifs au contact de l'air. Un mode de réalisation particulier consiste par exemple à utiliser un conditionnement unitaire souple, opaque, muni d'une canule d'administration dont la longueur peut atteindre plusieurs centimètres, permettant ainsi de déposer ponctuellement l'entièreté du volume hydro-alcoolique administré au contact d'une zone muqueuse précisément déterminée à cet effet. Le conditionnement unitaire peut aussi être rempli sous atmosphère d'azote, pour la meilleure protection de la stabilité de la composition, et disposer d'une imperméabilité à l'oxygène et à la lumière. Ce conditionnement garantit la stabilité dans le temps des principes actifs dissous en solution hydro-alcoolique selon l'invention. Pour le confort d'utilisation par le patient et/ou pour un transport aisé, on peut préférentiellement recourir à des emballages du type « stick », sous forme d'étuis étanches spécifiques. Encore plus préférentiellement, la forme galénique selon l'invention est conditionnée dans des sticks unidoses de 0,1 ml à 2 ml, susceptibles de fournir une dose adéquate de principe actif, pour une administration unique. De façon avantageuse, ce conditionnement peu volumineux est facile à transporter et permet une utilisation aisée, discrète et rapide de la forme galénique. Ledit « stick » peut en outre présenter des caractéristiques particulières, lui permettant par exemple de réaliser de

manière extemporanée le mélange instantané entre principe actif et solution hydro-alcoolique et de permettre aussitôt son administration de manière précise, notamment à l'aide d'une canule adaptée, comme par exemple décrit dans les documents WO 2010/063978 ou WO 2009/016309. D'autres caractéristiques et avantages ressortiront des exemples qui vont suivre de l'invention.

Les exemples fournis par l'invention ressortent tous des mêmes contraintes communes à savoir, au moins un principe actif lipophile ou amphiphile soluble dans un mélange d'alcool et d'eau.

Ledit principe actif, qui est de faible poids moléculaire, typiquement inférieur à 1000 Daltons, avantageusement inférieur à 600 Daltons, peut être exploité sous forme de base et/ou de sel, la base étant privilégiée dans la mesure du possible. Pour une meilleure efficacité, ces principes actifs doivent avoir une durée d'action limitée à quelques heures afin de ne pas générer d'effets secondaires, en particulier après avoir produit l'induction du sommeil chez les sujets insomniaques, ceci afin de ne pas maintenir ces mêmes sujets dans une situation de somnolence résiduelle qui pourrait interférer et nuire aux conditions de leur vie active, après leur réveil.

Une autre caractéristique commune de ces molécules est leur dégradation plus ou moins importante par le métabolisme hépatique lorsqu'elles sont administrées par voie orale. En effet, l'invention va permettre la biodisponibilité instantanée de la dose utile du principe actif considéré au niveau des centres nerveux et par là même, une réduction significative de ce dosage utile et de ce fait une triple économie, de délai d'action, de dose administrée et par conséquent d'effets secondaires qui sont majoritairement liés aux métabolites inévitablement créés par l'activité hépatique recevant les mêmes dosages par voie orale. Ainsi, pour l'induction du sommeil, les principes actifs ayant ce qui est appelé une « demi-vie » dans l'organisme largement supérieure à la durée recommandée du sommeil, c'est-à-dire 7 à 9 heures, ne sont pas des applications privilégiées de l'invention, même si ces principes actifs pourraient être exploités sous la forme de l'invention.

Exemples:**I - Les molécules hypnotiques et inductrices du sommeil:**5 **1 - Famille des Imidazopyridines :**

Le Zolpidem est un des hypnotiques majeurs et de référence du marché. Cette molécule de la famille des Imidazopyridines est une molécule de faible poids moléculaire (PM = 307,4 Daltons), très lipophile et liée de ce fait à 92% aux protéines plasmatiques dans la circulation sanguine. Elle présente l'avantage de disposer d'une forme Zolpidem base assez soluble dans l'éthanol, ce qui est favorable. Comme beaucoup de substances lipophiles sa biodisponibilité par voie orale n'est pas supérieure à 70% de la dose ingérée. Le Zolpidem est ordinairement dosé à 5 ou 10 mg par comprimé. Le Zolpidem présente une demi-vie courte de 2 à 3 heures dans l'organisme, ce qui en fait une application correspondant aux critères de l'invention. Une formulation selon l'invention tient donc compte qu'un dosage unitaire utile administré par voie per-muqueuse buccale ne doit pas être supérieur à 3 à 8 mg, du fait de la rapidité de distribution sanguine dont dispose la formulation selon l'invention, en comparaison avec une forme orale ou une forme « spray ». De ce fait, l'invention permet l'utilisation de formulations à dosages réduits, qui tiennent compte de l'effet « bolus » lié au passage vasculaire systémique rapide du principe actif Zolpidem, lors de son administration per-muqueuse buccale.

25 Dans le cadre de la présente invention, le dosage du Zolpidem est avantageusement compris entre 0,025 mg et 7 mg, préférentiellement entre 0,2 mg et 6 mg, et plus préférentiellement entre 0,5 mg et 5 mg.

Il est à noter que pour les formes orales, c'est un sel de Zolpidem, à savoir le tartrate de Zolpidem, qui est souvent utilisé, comme notamment décrit dans le document US 2004/265239, qui décrit un traitement de l'insomnie dénommé NovaDel's Zolpimist™ (Zolpidem tartrate) 5 mg and 10 mg Oral Spray. Le Zolpidem tartrate décrit dans ce document est moins

soluble dans l'eau et dans l'éthanol que le Zolpidem base. Néanmoins, le Zolpidem tartrate pourrait aussi être utilisé dans le cadre de la présente invention.

5 Formulation A1 : 1 ml pour 5 mg de Zolpidem base:

- eau distillée :	0,45 ml
- éthanol :	0,55 ml
- Zolpidem base :	5 mg

10 Formulation B1: 0,75 ml pour 3 mg de Zolpidem base:

- eau distillée :	0,3375 ml
- éthanol :	0,4125 ml
- Zolpidem base :	3 mg

15 Formulation C1: 0,5 ml pour 2 mg de Zolpidem base:

- eau distillée :	0,25 ml
- éthanol :	0,25 ml
- Zolpidem base :	2 mg

20 Formulation D1: 0,3 ml pour 1,5 mg de Zolpidem tartrate:

- eau distillée :	0,155 ml
- éthanol :	0,145 ml
- Zolpidem tartrate :	1,5 mg
- NaOH qsp pH 6 à 8	

25

Formulation E1: 0,3 ml pour 1 mg de Zolpidem base:

- eau distillée :	0,152 ml
- éthanol :	0,148 ml
- Zolpidem base :	1 mg

30

Formulation F1: 0,25 ml pour 0,5 mg de Zolpidem base:

- eau distillée :	0,1245 ml
-------------------	-----------

- éthanol :	0,1255 ml
- Zolpidem base :	0,5 mg

5 Pour garantir à la fois un dépôt précis et une absorption per-
muqueuse rapide et complète du principe actif Zolpidem, une telle
administration s'effectue de manière pratique préférentiellement dans la
gouttière anatomique gingivo-jugale, constituée à l'extérieur par la muqueuse
de la joue ou jugale et à l'intérieur, par la couronne muqueuse gingivale.
Ainsi ce quasi-contenant anatomique qu'est la gouttière gingivo-jugale,
10 protège la solution hydro-alcoolique qui s'y trouve déposée d'être mélangée
à de la salive et/ou déglutie et lui offre une absorption complète vers le
système vasculaire dans un délai de 4 à 6 secondes pour un volume de
solution préférentiellement d'un millilitre ou inférieur.

Administré dans les conditions de l'invention, l'effet d'assoupissement
15 produit par le Zolpidem apparaît au niveau cérébral dans un délai de
quelques minutes seulement pour les dosages de l'invention apportés en
exemples, puisque le débit de vascularisation artérielle du cerveau est le
premier de l'organisme, alors que par voie orale l'effet du Zolpidem ne peut
être perçu que dans un délai d'au moins 15 minutes après absorption de
20 doses de 5 ou 10 mg.

2 - Famille des Cyclopyrrolones:

L'Eszopiclone, qui appartient à la famille des Cyclopyrrolones,
25 présente une demi-vie moyenne de 6 heures. Il s'agit de l'isomère dextrogyre
de la Zopiclone, une molécule peu soluble dans l'eau et l'alcool.
L'Eszopiclone est une molécule lipophile de faible poids moléculaire (PM =
388 Da), liée à 60% aux protéines plasmatiques, qui est généralement
administrée par voie orale à des dosages de 1 mg, 2mg ou 3 mg.

30 Dans le cadre de la présente invention, le dosage de l'Eszopiclone est
avantageusement compris entre 0,025 mg et 2 mg, préférentiellement entre
0,2 mg et 2,5 mg, et plus préférentiellement entre 0,15 mg et 1 mg.

Formulation A2: 1 ml pour 1 mg d'Eszopiclone base:

	- eau distillée :	0,45 ml
	- éthanol :	0,55 ml
5	- Eszopiclone base :	1 mg
	- Correcteur de pH hydrogéo-phosphate de Na + acide phosphorique qsp. pH 4 à 6.	

Formulation B2: 0,5 ml pour 0,8 mg d'Eszopiclone base:

10	- eau distillée :	0,24 ml
	- éthanol :	0,26 ml
	- Eszopiclone base :	0,8 mg
	- Correcteur de pH hydrogéo-phosphate de Na + acide phosphorique qsp. pH 4 à 6	

15

Formulation C2: 0,5 ml pour 0,5 mg d'Eszopiclone base:

	- eau distillée :	0,25 ml
	- éthanol :	0,25 ml
	- Eszopiclone base :	0,5 mg
20	- Correcteur de pH hydrogéo-phosphate de Na + acide phosphorique qsp. pH 4 à 6	

Formulation D2: 0,3 ml pour 0,25 mg d'Eszopiclone base:

	- eau distillée :	0,15 ml
25	- éthanol :	0,15 ml
	- Eszopiclone base :	0,25 mg
	- Correcteur de pH hydrogéo-phosphate de Na + acide phosphorique qsp. pH 6 à 8	

30

Formulation E2: 0,3 ml pour 0,15 mg d'Eszopiclone base:

	- eau distillée :	0,15 ml
	- éthanol :	0,15 ml

- Eszopiclone base : 0,15 mg
- Correcteur de pH hydrogéo-phosphate de Na + acide phosphorique qsp. pH 4 à 6

5 3 - Famille des Pyrazolopyrimidines:

Le Zaleplon, qui appartient à la famille des Pyrazolopyrimidines, est une molécule de faible poids moléculaire (PM = 305,34 Da), lipophile avec une biodisponibilité réduite à 30% seulement de la dose administrée par voie orale. Elle présente une demi-vie courte de seulement une heure dans l'organisme, ce qui en constitue une application particulièrement adaptée à l'invention, afin de générer un endormissement rapide par administration de très faibles dosages immédiatement distribués après leur absorption per-muqueuse buccale. Par voie orale, elle est généralement administrée à des dosages unitaires de 5 et 10 mg. Compte tenu de sa faible biodisponibilité on comprend que l'invention peut permettre d'utiliser des doses réduites qui seront rapidement actives par rapport aux dosages habituels de la voie orale.

Dans le cadre de la présente invention, le dosage du Zaleplon est avantageusement compris entre 0,025 mg et 5 mg, préférentiellement entre 0,2 mg et 4 mg, et plus préférentiellement entre 0,5 mg et 3 mg.

Formulation A3: 1 ml pour 3 mg de Zaleplon base:

- eau distillée : 0,50 ml
- éthanol : 0,50 ml
- 25 - Zaleplon base : 3 mg

Formulation B3: 0,75 ml pour 1,5 mg de Zaleplon base:

- eau distillée : 0,355 ml
- éthanol : 0,395 ml
- 30 - Zaleplon base : 1,5 mg

Formulation C3: 0,5 ml pour 1 mg de Zaleplon base:

- eau distillée :	0,235 ml
- éthanol :	0,265 ml
- Zaleplon base :	1 mg

5

Formulation D3: 0,3 ml pour 0,5 mg de Zaleplon base:

- eau distillée :	0,15 ml
- éthanol :	0,15 ml
- Zaleplon base :	0,5 mg

10

4 - Famille des Benzodiazépines:A. MIDAZOLAM:

15

Cette molécule de la famille des Benzodiazépines est généralement exploitée par voie orale à des dosages de 7,5 mg ou 15 mg, ou 2mg/ml sous forme buvable, ou sous forme injectable à 1 ou 5 mg par ml, rendue hydrosoluble par l'utilisation de son sel hydrochlorure. Elle dispose d'une biodisponibilité orale réduite, seulement 36% de la dose administrée, et se trouve fortement liée aux protéines plasmatiques. En effet, il s'agit d'une molécule lipophile insoluble dans l'eau et de faible poids moléculaire (PM = 321 Da) mais soluble dans l'éthanol, ce qui permet son application dans le cadre de la présente invention.

20

25

Dans le cadre de la présente invention, le dosage du Midazolam est avantageusement compris entre 0,15 mg et 5 mg, préférentiellement entre 0,3 mg et 4 mg, et plus préférentiellement entre 0,5 mg et 3 mg.

Formulation A4a: 1 ml pour 3 mg de Midazolam base:

- eau distillée :	0,50 ml
- éthanol :	0,50 ml
- Midazolam base :	3 mg

30

Formulation B4a: 0,75 ml pour 2 mg de Midazolam base:

- eau distillée :	0,375 ml
- éthanol :	0,375 ml
- Midazolam base :	2 mg

5

Formulation C4a: 0,5 ml pour 1,5 mg de Midazolam base:

- eau distillée :	0,25 ml
- éthanol :	0,25 ml
- Midazolam base :	1,5 mg

10

Formulation D4a: 0,5 ml pour 1 mg de Midazolam chlorhydrate:

- eau distillée :	0,25 ml
- éthanol :	0,25 ml
- Midazolam chlorhydrate :	1 mg
- tampon pH qsp pH 6 à 8	

15

Formulation E4a: 0,3 ml pour 0,5 mg de Midazolam base:

- eau distillée :	0,15 ml
- éthanol :	0,15 ml
- Midazolam base :	0,5 mg

20

B. BROtizolam:

C'est une molécule lipophile de poids moléculaire moyen (PM = 393,7 Da), avec une biodisponibilité variable par voie orale, tournant autour de 50% de la dose administrée. Elle présente les avantages d'avoir une demi-vie courte en moyenne de 4,4 heures et d'être efficace à des dosages unitaires faibles. En effet son dosage par voie orale au titre d'hypnotique inducteur du sommeil est extrêmement faible, à savoir entre 0,125 mg et 0,250 mg. Sa solubilité relative dans l'éthanol permet son application à l'injection. Dans ces conditions, la dose utile se trouve réduite pour induire un

25

30

endormissement par le moyen de l'invention qui assure sa distribution vasculaire immédiate.

5 Dans le cadre de la présente invention, le dosage du Brotizolam est avantageusement compris entre 0,015 mg et 0,3 mg, préférentiellement entre 0,02 mg et 0,180 mg, et plus préférentiellement entre 0,025 mg et 0,1 mg.

Formulation A4b: 1 ml pour 0,1 mg de Brotizolam base:

10	- eau distillée :	0,45 ml
	- éthanol :	0,55 ml
	- Brotizolam base :	0,1 mg

Formulation B4b: 0,75 ml pour 0,075 mg de Brotizolam base:

15	- eau distillée :	0,35 ml
	- éthanol :	0,40 ml
	- Brotizolam base :	0,075 mg

Formulation C4b: 0,5 ml pour 0,05 mg de Brotizolam base:

20	- eau distillée :	0,225 ml
	- éthanol :	0,275 ml
	- Brotizolam base :	0,05 mg

Formulation D4b: 0,3 ml pour 0,025 mg de Brotizolam base:

25	- eau distillée :	0,135 ml
	- éthanol :	0,165 ml
	- Brotizolam base :	0,025 mg

30 Il ne faut pas oublier que ces traitements inducteurs du sommeil sont considérés comme itératifs, c'est-à-dire décrits par les Autorités Sanitaires comme ne devant pas être répétés plus de quelques jours et le plus souvent, réservés à la résolution d'un état insomniacque passager.

II - Autres inducteurs du sommeil, les sédatifs antihistaminiques H1:

Les antiallergiques antihistaminiques dits H1 de première génération, sont des médicaments dont le but est d'améliorer le confort des sujets allergiques. Certains d'entre eux, lorsqu'ils sont administrés par voie orale, agissent aussi en induisant un effet sédatif inducteur du sommeil. L'invention permet de potentialiser cet effet sédatif, afin de le faire survenir à faible dosage utile dans un délai réduit par rapport à celui de la voie orale. L'exemple sera donné par l'application de l'invention à la Doxylamine et à un autre anti-histaminique à caractère sédatif, la Cyproheptadine.

5 - DOXYLAMINE :

La Doxylamine, Anti-Histaminique H1, est une petite molécule (PM = 270,37 Da pour la Base et 388,5 Da pour le Succinate), amphiphile avec une biodisponibilité de seulement 24,7% de la dose ingérée. Utilisée par voie orale comme inducteur du sommeil au dosage unitaire de 15 mg, son pic plasmatique se révèle tardif, autour de 1 à 2 heures après l'ingestion, avec une demi-vie autour de 3,5 heures. La posologie recommandée par jour (une fois par jour avant le couchage) est décrite entre 7,5 et 15 mg. Il apparaît donc que cette molécule ne dispose pas d'une administration adéquate, compte tenu de sa biodisponibilité réduite et tardive, pour induire rapidement le sommeil chez un sujet en peine de le trouver, et une attente d'une à deux heures n'est pas satisfaisante en termes d'efficacité thérapeutique. Or, la Doxylamine base ou son sel, par exemple succinate, sont aisément solubles dans l'éthanol, ce qui permet de produire par le moyen spécifique de l'invention, une facilitation du démarrage rapide du sommeil en provoquant une somnolence dans un délai de quelques minutes après l'administration per-muqueuse buccale selon l'invention. Ceci permet à ces sujets souvent de type anxieux, de ne pas avoir à attendre cette phase tardive de la biodisponibilité suffisante du principe actif pris par voie orale et son début d'effet. Par le moyen de l'invention, ils accèdent à l'endormissement dans un

délai de quelques minutes et ce, au moment qui leur convient, grâce à la biodisponibilité quasi-instantanée de la Doxylamine dans la circulation dès après son absorption per-muqueuse buccale, au lieu de préalablement devoir patienter après une prise orale d'une dose plus élevée. Les avantages démontrés depuis longtemps de la Doxylamine sont qu'elle ne fait pas l'objet de problèmes de pharmacovigilance et surtout, sa demi-vie assez courte ne dépasse pas en moyenne la durée d'une nuit de sommeil (6 à 9 heures). Ceci permet au sujet de se réveiller sans être dépendant d'une activité résiduelle persistante de cette molécule, qui serait toujours inductrice de somnolence.

Administrée par la voie per-muqueuse buccale de l'invention, la dose utile pour une induction rapide du sommeil, n'est pas supérieure à quelques milligrammes, soit autour de 1 à 3 mg pour un dosage utile moyen, ceci dépendant bien entendu du statut pondéral de l'utilisateur et de sa sensibilité particulière à l'effet de la Doxylamine. Par la voie per-muqueuse buccale de l'invention, la Doxylamine atteint sans déperdition préalable ses récepteurs H1 cérébraux avant toute distribution/dispersion systémique/organique (ce qui n'est pas le cas des dosages par voie orale). Les dosages utiles de l'invention sont donc largement inférieurs à ceux employés par voie orale (7,5 – 15 mg) et surtout, pharmacologiquement efficaces dans un délai réduit à quelques minutes. En outre, du seul fait du caractère « Flash » ou « Bolus » lié à la biodisponibilité vasculaire concentrée de la forme per-muqueuse buccale de l'invention, qui dirige le dosage vers le système nerveux central par voie artérielle directe, les dosages doivent être pondérés de manière prudente, tels que décrits dans les exemples correspondants ci-après.

Dans le cadre de la présente invention, le dosage de la Doxylamine est avantageusement compris entre 0,025 mg et 7 mg, préférentiellement entre 0,075 mg et 5 mg, et plus préférentiellement entre 0,5 mg et 4 mg.

Formulation A5: 1 ml pour 4 mg de Doxylamine succinate :

- eau distillée :

0,50 ml

- 5
- éthanol : 0,50 ml
 - Doxylamine succinate : 4 mg
 - Edulcorant, Saccharinate de Sodium 0,6 mg
et/ou Arôme qsp
 - Correcteur de pH qsp. pH 6 à 8

Formulation B5: 0,75 ml pour 3 mg de Doxylamine succinate :

- 10
- eau distillée : 0,375 ml
 - éthanol : 0,375 ml
 - Doxylamine succinate : 3 mg
 - Edulcorant, Saccharinate de Sodium 0,5 mg
et/ou Arôme qsp.
 - Correcteur de pH qsp. pH 6 à 8.

15 Formulation C5: 0,5 ml pour 2,5 mg de Doxylamine succinate :

- eau distillée : 0,25 ml
- éthanol : 0,25 ml
- Doxylamine succinate : 2,5 mg
- Correcteur de pH qsp. pH 6 à 8

20

Formulation D5: 0,4 ml pour 1,5 mg de Doxylamine base:

- eau distillée : 0,20 ml
- éthanol : 0,20 ml
- Doxylamine base : 1,5 mg
- Correcteur de pH qsp. pH 6 à 8

25

Formulation E5: 0,3 ml pour 0,75 mg de Doxylamine base:

- eau distillée : 0,15 ml
- éthanol : 0,15 ml
- Doxylamine base : 0,75 mg
- Correcteur de pH qsp. pH 6 à 8

30

Formulation F5: 0,3 ml pour 0,5 mg de Doxylamine succinate :

	- eau distillée :	0,15 ml
	- éthanol :	0,15 ml
	- Doxylamine succinate :	0,5 mg
5	- Correcteur de pH qsp. pH 6 à 8	

6 - CYPROHEPTADINE:

La Cyproheptadine (PM = 287 Da) est une autre molécule lipophile, anti-histaminique H1 à effet sédatif central, qui est administrée à 4 mg par unité par voie orale et possède cependant une demi-vie plus longue que celle de la Doxylamine. Son pic plasmatique par voie orale ne survenant qu'après les 2 à 3 heures suivant l'ingestion, la Cyproheptadine peut avantageusement bénéficier de l'invention pour produire une induction rapide du sommeil. Cette molécule ne disposant que d'une biodisponibilité autour de 25% de la dose administrée par voie orale, une formulation selon l'invention pour permettre l'induction rapide du sommeil peut être avantageusement définie ci-après pour la Cyproheptadine, à titre d'exemples non limitatifs.

Dans le cadre de la présente invention, le dosage de la Cyproheptadine est avantageusement compris entre 0,025 mg et 3 mg, préférentiellement entre 0,075 mg et 2,5 mg, et plus préférentiellement entre 0,5 mg et 1 mg.

Formulation A6: 0,5 ml pour 1 mg de Cyproheptadine base:

	- eau distillée :	0,25 ml
	- éthanol :	0,25 ml
	- Cyproheptadine base :	1 mg

Formulation B6: 0,3 ml pour 0,5 mg de Cyproheptadine base:

	- eau distillée :	0,15 ml
	- éthanol :	0,15 ml

- Cyproheptadine base : 0,5 mg

III - Induction du sommeil et/ou resynchronisation du rythme veille/sommeil:

5

7 - MÉLATONINE:

La Mélatonine ou N-Acetyl-5-Methoxytryptamine est une hormone cérébrale de régulation des rythmes chronobiologiques et de pratiquement la plupart des sécrétions hormonales, chez l'humain. Cette neuro-hormone est synthétisée à partir d'un neurotransmetteur, la sérotonine, qui dérive elle-même du tryptophane, un acide aminé essentiel. Elle est sécrétée dans le cerveau par la glande pinéale, en réponse à l'absence de lumière. Des microbes, diverses algues et plantes produisent aussi de la Mélatonine (dite phytomélatonine dans le cas des plantes). L'organisme peut d'ailleurs l'extraire de certaines de ces sources végétales (riz, bananes, ananas, etc.). Elle régule le cycle du sommeil et les autres rythmes circadiens. En temps normal, l'hormone du sommeil est sécrétée la nuit uniquement (pic de sécrétion à 5 heures du matin chez l'humain car sa production est inhibée par la lumière) et elle gère (en partie) les rythmes circadiens. Les troubles de synchronisation veille/sommeil apparaissent majoritairement lors des longs voyages aériens et sont liés au franchissement de multiples fuseaux horaires, ou encore surviennent chez des sujets soumis en longue durée au travail nocturne.

Les documents WO 00/72843, EP 0 518 468, WO 2007/099172 et EP 0 835 652 décrivent l'utilisation de la Mélatonine en traitements médicaux et cosmétiques. Ces applications sont préférentiellement des formes administrables par voie digestive ou des compositions cosmétiques, toutes exemptes d'éthanol.

La Mélatonine est majoritairement utilisée par voie orale en tant qu'inducteur du sommeil cliniquement démontré et aussi en tant que réducteur du délai d'accès au sommeil, et enfin, pour rétablir la synchronisation entre veille et sommeil. Or, la biodisponibilité par voie orale

30

de la Mélatonine est faible, de l'ordre de 15 % de la dose ingérée, et sa demi-vie est courte, guère supérieure à 50 minutes. C'est une molécule lipophile, de faible poids moléculaire (PM = 232 Da), très soluble dans l'éthanol, ce qui facilite son utilisation particulièrement adaptée aux formulations de l'invention, puisque la stabilité de la Mélatonine en solution alcoolique s'accroît avec l'élévation du degré d'alcool employé, à partir de 35°. Par voie per-muqueuse buccale, les formulations de l'invention vont donc permettre d'administrer une dose complète de Mélatonine directement au système vasculaire, dose qui gagnera en totalité et en quelques secondes ses récepteurs spécifiques cérébraux, pour compenser sans délai les altérations du rythme veille/sommeil ou induire et faciliter l'accès au sommeil et ce, avec de faibles doses utiles. En effet, il est démontré qu'administrées par voie orale, de hautes doses de Mélatonine peuvent même être contre-productives: plusieurs études du Massachusetts Institute of Technology (MIT) montrent que les suppléments de Mélatonine en vente libre contiennent de 3 à 10 fois plus de cette hormone qu'il n'est nécessaire pour exercer, par voie orale, une activité sur le sommeil. Les doses administrées habituellement utilisées par voie orale dans les études varient de 0,3 mg à 5 mg, à l'heure du coucher. Des doses élevées de Mélatonine peuvent exercer une action paradoxale négative qui se propage à des phases qui ne sont pas des phases de réponse à la Mélatonine. Dans une étude, 0,5 mg de Mélatonine par voie orale a été efficace, mais pas 20 mg (40 fois plus). Cependant les mécanismes de biodisponibilité de la Mélatonine, à demi-vie courte, qui sont très variables d'un individu à l'autre, se trouvent altérés par l'administration digestive, qui n'est pas satisfaisante pour la meilleure application ou l'obtention de l'efficacité optimale de la Mélatonine. Cela implique que la Mélatonine devrait être administrée de manière particulièrement adaptée, afin de permettre la délivrance instantanée et complète de la dose adéquate pour un sujet, en période nocturne ou après 21h, pour induire rapidement le sommeil, ce qu'offre spécifiquement le procédé de l'Invention. Enfin, la compatibilité des administrations selon l'invention est renforcée par le fait que, contrairement à un médicament de

type hypnotique somnifère, la Mélatonine ne provoque pas d'effets secondaires au terme de son effet inducteur du sommeil, non plus de phénomènes de dépendance.

5 Les formulations de l'invention citées en exemples sont
préférentiellement établies sur la base d'un degré d'alcool élevé, soit environ
45°-50° d'Éthanol, ceci afin d'induire une absorption rapide et instantanée de
la totalité de la solution dès que celle-ci est déposée au contact d'une zone
muqueuse privilégiée, choisie à cet effet, par exemple gingivo-jugale. De ce
fait, par le moyen particulier de l'invention il est possible de délivrer une
10 concentration de Mélatonine dans un volume réduit de sang circulant, cet
effet dit « bolus » permettant d'accroître l'efficacité de très faibles doses de
Mélatonine, puisqu'elles accèdent à leurs récepteurs cérébraux sans avoir
subi un phénomène de dispersion trop important dans la circulation artérielle
qui les conduit. Grâce à sa structure lipophile, non seulement la petite
15 molécule de Mélatonine est absorbée en totalité de manière privilégiée et
rapide par la surface muqueuse où elle se trouve déposée, mais surtout elle
peut se diffuser facilement dans l'organisme, notamment dans les
membranes intracellulaires, et donc particulièrement dans les neurones
(synapses), d'où sa capacité d'agir sur le système nerveux central. Cet effet
20 « bolus » correspond à celui qui peut être induit par l'injection « flash » d'un
principe actif par voie intra-veineuse. L'invention se distingue donc
particulièrement des autres formes d'administrations per-muqueuses
buccales, qui ne disposent pas de cet effet « bolus », en particulier les
formes gel ou les formes adhésives muqueuses, qui libèrent lentement le
25 principe actif, ou encore les formes « spray », qui le dispersent de manière
élargie au contact de surfaces non délimitées de la muqueuse buccale, avec
une déglutition réflexe inévitable d'une partie du dosage qui a été délivré par
le « spray ».

30 Dans le cadre de la présente invention, le dosage de la Mélatonine est
avantageusement compris entre 0,015 mg et 10 mg, préférentiellement entre
0,025 mg et 7,5 mg, et plus préférentiellement entre 0,05 mg et 5 mg.

Formulation A7: 0,5 ml pour 5 mg de Mélatonine base:

- eau distillée :	0,25 ml
- éthanol :	0,25 ml
- Mélatonine base :	5 mg

5

Formulation B7: 0,5 ml pour 3 mg de Mélatonine base:

- eau distillée :	0,25 ml
- éthanol :	0,25 ml
- Mélatonine base :	3 mg

10

Formulation C7: 0,5 ml pour 2 mg de Mélatonine base:

- eau distillée :	0,23 ml
- éthanol :	0,27 ml
- Mélatonine base :	2 mg

15

Formulation D7: 0,5 ml pour 1 mg de Mélatonine base:

- eau distillée :	0,255 ml
- éthanol :	0,245 ml
- Mélatonine base :	1 mg

20

Formulation E7: 0,3 ml pour 0,8 mg de Mélatonine base:

- eau distillée :	0,15 ml
- éthanol :	0,15 ml
- Mélatonine base :	0,8 mg

25

Formulation F7: 0,3 ml pour 0,5 mg de Mélatonine base:

- eau distillée :	0,15 ml
- éthanol :	0,15 ml
- Mélatonine base :	0,5 mg

30

Formulation G7: 0,3 ml pour 0,3 mg de Mélatonine base:

- eau distillée :	0,15 ml
-------------------	---------

- éthanol :	0,15 ml
- Mélatonine base :	0,3 mg

Formulation H7: 0,3 ml pour 0,1 mg de Mélatonine base:

5	- eau distillée :	0,15 ml
	- éthanol :	0,15 ml
	- Mélatonine base :	0,1 mg

Formulation I7: 0,25 ml pour 0,05 mg de Mélatonine base:

10	- eau distillée :	0,13 ml
	- éthanol :	0,12 ml
	- Mélatonine base :	0,05 mg

15 L'invention s'applique aussi avantageusement aux analogues pharmaceutiques de la Mélatonine, avec en exemples non limitatifs le Ramelteon et l'Agomélatine.

8 - RAMELTEON :

20 Alors que la Mélatonine n'est pas largement recommandée par les autorités médicales, le Ramelteon ((S)-N-(2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno-(5,4)furan-8-yl)ethyl)propionamide), vendu sous le nom de Rozerem (propriété de Takeda Pharmaceuticals), qui est conçu pour activer les récepteurs MT1 et MT2 de la Mélatonine, a été approuvé pour le traitement
25 de l'insomnie aux États-Unis.

L'invention représente une opportunité remarquable appliquée au Ramelteon: en effet, cette molécule administrée par voie orale est un principe actif lipophile puisque lié aux protéines plasmatiques à 82% et de faible poids moléculaire (PM = 259,34 Da), avec une demi-vie courte de
30 seulement 1 à 2,6 heures et surtout, une biodisponibilité par voie orale extrêmement faible de seulement 1,8% de la dose administrée, établie commercialement à 8 et 16 mg de Ramelteon par unité.

On comprend donc que cette molécule, détruite à 98,2% de sa dose administrée par voie orale, peut tirer un bénéfice exceptionnel de son administration par la voie per-muqueuse buccale telle qu'exploitée par l'invention, ce qui lui offre une biodisponibilité vasculaire instantanée à des dosages utiles très réduits. Qui plus est, cette molécule ne génère pas de dépendance pharmacologique et n'a pas d'effet toxicomaniaque incitant à des abus, comme dans le cas des benzodiazépines ou apparentés. Enfin, le Ramelteon est parfaitement adapté à des formulations selon l'invention, puisque cette petite molécule lipophile est très facilement soluble dans l'éthanol.

Dans le cadre de la présente invention, le dosage du Ramelteon est avantageusement compris entre 0,015 mg et 10 mg, préférentiellement entre 0,025 mg et 7,5 mg, et plus préférentiellement entre 0,15 mg et 2,5 mg.

Formulation A8: 0,3 ml pour 0,15 mg de Ramelteon base:

- eau distillée :	0,15 ml
- éthanol :	0,15 ml
- Ramelteon base :	0,15 mg

Formulation B8: 0,3 ml pour 0,3 mg de Ramelteon base:

- eau distillée :	0,15 ml
- éthanol :	0,15 ml
- Ramelteon base :	0,3 mg

Formulation C8: 0,3 ml pour 0,4 mg de Ramelteon base:

- eau distillée :	0,12 ml
- éthanol :	0,18 ml
- Ramelteon base :	0,4 mg

Formulation D8: 0,4 ml pour 0,5 mg de Ramelteon base:

- eau distillée :	0,20 ml
- éthanol :	0,20 ml

- Ramelteon base : 0,5 mg

Formulation E8: 0,4 ml pour 1 mg de Ramelteon base:

5 - eau distillée : 0,20 ml
 - éthanol : 0,20 ml
 - Ramelteon base : 1 mg

Formulation F8: 0,5 ml pour 1,5 mg de Ramelteon base:

10 - eau distillée : 0,24 ml
 - éthanol : 0,26 ml
 - Ramelteon base : 1,5 mg

Formulation G8: 0,5 ml pour 2,5 mg de Ramelteon base:

15 - eau distillée : 0,24 ml
 - éthanol : 0,26 ml
 - Ramelteon base : 2,5 mg

9 - AGOMÉLATINE:

20 C'est une petite molécule lipophile de faible poids moléculaire (PM =
 243 Da), qui présente une demi-vie inférieure à 2 heures et qui n'est
 biodisponible qu'à moins de 5% du dosage administré par voie orale, ce qui
 représente seulement 1,25 mg et 2,5 mg des dosages usuellement
 administrés de 25 ou 50 mg. L'invention apporte donc un avantage significatif
 25 au rapport dose/effet de cette molécule, dont le prix de la matière première
 dépasse 3000 US\$ le kilogramme, ce qui est une économie conséquente de
 dose et de coût pour une application dont 95% du principe actif est perdu du
 fait de son administration par la voie orale.

30 Dans le cadre de la présente invention, le dosage d'Agomélatine est
 avantageusement compris entre 0,015 mg et 5 mg, préférentiellement entre
 0,025 mg et 3 mg, et plus préférentiellement entre 0,8 mg et 2,5 mg.

Formulation A9: 0,5 ml pour 2,5 mg d'Agomélatine base:

- eau distillée :	0,25 ml
- éthanol :	0,25 ml
- Agomélatine base :	2,5 mg

5

Formulation B9: 0,3 ml pour 1,25mg d'Agomélatine base:

- eau distillée :	0,15 ml
- éthanol :	0,15 ml
- Agomélatine base :	1,25 mg

10

Formulation C9: 0,3 ml pour 0,8 mg d'Agomélatine base:

- eau distillée :	0,15 ml
- éthanol :	0,15 ml
- Agomélatine base :	0,8 mg

15

Il est en conclusion utile de rappeler un avantage supplémentaire et très significatif de l'Invention. Il est connu que nombre de sujets utilisent des principes actifs hypnotiques pour réaliser des tentatives d'autolyse. Compte tenu de leur potentiel toxique à doses élevées, les molécules les plus employées sont à titre d'exemples non limitatifs, majoritairement les hypnotiques de la famille des Benzodiazépines ou les molécules apparentées, telles les Cyclopyrrolones, les Imidazopyridines ou les Pyrazolopyrimidines. L'invention permettant une induction rapide du sommeil pour une dose très réduite de principe actif, on comprend aisément qu'il devient difficile pour un sujet ayant pris une dose par voie per-muqueuse buccale selon l'invention, de répéter cette administration pour obtenir un nombre de prises successives et une quantité administrée de principe actif pouvant générer l'autolyse, puisqu'il s'est endormi rapidement par le moyen de l'invention, et ce dès les minutes suivant la prise initiale, totalement dépourvue de toxicité. Ceci n'est pas le cas du sujet qui accumule et avale en une seule prise et en quelques instants, un nombre élevé de comprimés à forts dosages unitaires dont il peut disposer. L'économie de dose utile et le

20

25

30

confort d'endormissement rapide apportés par l'invention sont donc associés à une bien plus grande sécurité en termes de toxicologie, apportée à la fois aux utilisateurs et à la collectivité.

5 Bien que la présente invention ait été décrite en références à plusieurs exemples, il est entendu qu'elle ne se limite pas à ces exemples, la portée de l'invention étant définie par les revendications annexées.

Revendications

1.- Forme galénique pour l'administration trans-muqueuse buccale d'au moins un principe actif permettant l'induction accélérée du sommeil et/ou le traitement des troubles du sommeil, caractérisée en ce que ledit au moins un principe actif est lipophile ou amphiphile et est en état de dissolution stable et
5 complète dans une solution hydro-alcoolique comprenant au moins 35% en masse d'éthanol et au moins 30% en masse d'eau, ledit au moins un principe actif étant sous forme de base et/ou de sel et appartenant aux familles chimiques des inducteurs ou modulateurs du sommeil de nature lipophile ou amphiphile et de poids moléculaire inférieur à 1000 Daltons, ledit au moins
10 un principe actif étant choisi dans la familles des Imidazopyridines, comprenant le Zolpidem, la famille des Cyclopyrrolones, comprenant l'Eszopiclone, la famille des Pyrazolopyrimidines, comprenant le Zaleplon, la famille des Benzodiazépines, comprenant le Midazolam et le Brotizolam, la famille des sédatifs Anti-Histaminiques H1, comprenant la Doxylamine et la
15 Cyproheptadine, et/ou la famille de la Mélatonine et des agonistes de la Mélatonine, comprenant la Mélatonine, le Ramelteon et l'Agomélatine, le volume de ladite solution hydro-alcoolique étant inférieur ou égal à 2 ml et ledit au moins un principe actif étant présent à un dosage inférieur ou égal à 15 mg, la totalité dudit au moins un principe actif étant absorbée de manière
20 trans-muqueuse à travers les muqueuses du plancher de la cavité buccale, en particulier les muqueuses gingivo-jugales, para-gingivales, jugales ou sublinguales.

2.- Forme galénique selon la revendication 1, dans laquelle ledit au moins un principe actif lipophile ou amphiphile est dissous dans une solution
25 hydro-alcoolique dont le degré d'éthanol est compris entre 35° et 70°.

3.- Forme galénique selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle la solution hydro-alcoolique comprend entre 35% et 70% en masse d'éthanol et
30 entre 30% et 65% en masse d'eau.

4.- Forme galénique selon la revendication 3, dans laquelle la solution hydro-alcoolique comprend entre 40% et 65% en masse d'éthanol et entre 35% et 60% en masse d'eau.

5

5.- Forme galénique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la solution hydro-alcoolique comprend un agent correcteur de pH.

10

6.- Forme galénique selon la revendication 5, dans laquelle ledit au moins un principe actif contient une fonction acide carbonyle, ladite solution hydro-alcoolique comprenant un agent correcteur de pH et/ou un agent séquestrant.

15

7.- Forme galénique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle ladite solution hydro-alcoolique comprend un arôme et/ou un édulcorant pour adoucir la sensation gustative.

20

8.- Forme galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle la solution hydro-alcoolique est constituée exclusivement d'éthanol, d'eau et d'au moins un principe actif.

25

9.- Forme galénique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'absorption trans-muqueuse de la totalité dudit au moins un principe actif est réalisée en moins de 10 secondes, avantageusement en moins de 6 secondes.

30

10.- Forme galénique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle le poids moléculaire dudit au moins un principe actif est inférieur à 600 Daltons.

11.- Forme galénique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle le dosage dudit au moins un principe actif est inférieur à 10 mg, avantageusement inférieur à 5 mg.

- 5 12.- Forme galénique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle le volume de la solution hydro-alcoolique est inférieur ou égal à 1 ml.

* * *



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement national

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

FA 776993
FR 1350308

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	WO 2008/141264 A1 (NOVADEL PHARMA INC [US]; BLONDINO FRANK E [US]; BERGSTROM DAVID [US];) 20 novembre 2008 (2008-11-20) * revendications 8-21 * -----	1-12	A61K47/22 A61K31/395 A61P25/20
X	WO 2006/089082 A2 (VELCERA PHARMACEUTICALS [US]; NOVADEL PHARMA INC [US]; HEIT MARK [US];) 24 août 2006 (2006-08-24) * exemple 10 * -----	1-12	
A	US 2007/225322 A1 (SINGH NIKHILESH [US] ET AL) 27 septembre 2007 (2007-09-27) * revendications *	1-12	
A	US 2005/226925 A1 (SINGH NIKHILESH N [US]) 13 octobre 2005 (2005-10-13) * revendications * -----	1-12	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
			A61K
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		10 septembre 2013	Giese, Hans-Hermann
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		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 & : membre de la même famille, document correspondant	
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			

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1350308 FA 776993**

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 **10-09-2013**

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
WO 2008141264 A1	20-11-2008	AU 2008251370 A1	20-11-2008
		CA 2687085 A1	20-11-2008
		CN 101801346 A	11-08-2010
		EP 2152247 A1	17-02-2010
		JP 2010526837 A	05-08-2010
		KR 20100022974 A	03-03-2010
		US 2008280947 A1	13-11-2008
		US 2011040266 A1	17-02-2011
		WO 2008141264 A1	20-11-2008
WO 2006089082 A2	24-08-2006	AU 2006214166 A1	24-08-2006
		CA 2597956 A1	24-08-2006
		EP 1848270 A2	31-10-2007
		JP 2008530233 A	07-08-2008
		JP 2013067643 A	18-04-2013
		US 2006239928 A1	26-10-2006
		US 2012289470 A1	15-11-2012
		WO 2006089082 A2	24-08-2006
US 2007225322 A1	27-09-2007	US 2007225322 A1	27-09-2007
		US 2010249178 A1	30-09-2010
US 2005226925 A1	13-10-2005	EP 1715853 A1	02-11-2006
		JP 5179757 B2	10-04-2013
		JP 2007523091 A	16-08-2007
		KR 20070030178 A	15-03-2007
		KR 20130006523 A	16-01-2013
		US 2005226925 A1	13-10-2005
		US 2008008753 A1	10-01-2008
		US 2010291004 A1	18-11-2010
		US 2012328533 A1	27-12-2012