

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
13 janvier 2011 (13.01.2011)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2011/004117 A1**

(51) Classification internationale des brevets :

A61K 9/08 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)  
A61K 47/10 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)  
A61K 31/63 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2010/051426

(22) Date de dépôt international :

7 juillet 2010 (07.07.2010)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

09 54819 10 juillet 2009 (10.07.2009) FR

(72) Inventeurs; et

(71) Déposants : PEROVITCH, Philippe [FR/FR]; 2 route de La Poste, F-33680 Le Temple (FR). MAURY, Marc [FR/FR]; 21 rue Louis Jouvét, F-33160 Saint Medard en Jalles (FR). DUMONTEIX, Jean-Pierre [FR/FR]; 49A avenue de La République, F-33140 Villenave d'Ornon (FR).

(74) Mandataire : CAPRI; 33 rue de Naples, F-75008 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h))

(54) Title : METHOD AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR TRANS-BUCCAL MUCOSA TREATMENT OF POSTPRANDIAL HYPERGLYCAEMIA IN TYPE II DIABETES

(54) Titre : PROCÉDÉ ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES POUR LE TRAITEMENT DE L'HYPER GLYCÉMIE POST-PRANDIALE DU DIABÈTE DE TYPE II PAR VOIE TRANS-MUQUEUSE BUCCALE

(57) Abstract : The subject matter of the invention is a method and a pharmaceutical composition in the form of an aqueous-alcoholic solution in which at least one hypoglycaemic/insulintropic active ingredient is stably and completely dissolved, at a dosage that is reduced by 30% to 50% compared with the usual oral unit dosage, for trans-buccal mucosa application in the short-term treatment of postprandial hypoglycaemia in type II diabetes in humans or animals. The invention also relates to a method for preparing this formulation and to the specific use thereof for the short-term treatment of postprandial hypoglycaemia (PPH) in the context of type II diabetes.

(57) Abrégé : L'objet de l'invention est un procédé et une composition pharmaceutique sous forme d'une solution hydroalcoolique dans laquelle est dissous de façon stable et complète au moins un principe actif hypoglycémiant/insulinotrope à un dosage réduit de 30 à 50% par rapport au dosage unitaire usuel par voie orale, pour son application par voie trans-muqueuse buccale dans le traitement ponctuel de l'HyperGlycémie Post-Prandiale du Diabète de Type II chez l'homme ou l'animal. L'invention se rapporte également à un procédé de préparation de cette formulation et à son utilisation spécifique pour le traitement ponctuel de l'HyperGlycémie Post-Prandiale (HGPP) dans le cadre du Diabète de Type II.

WO 2011/004117 A1

## **Procédé et compositions pharmaceutiques pour le traitement de l'hyperglycémie post-prandiale du diabète de type II par voie trans-muqueuse buccale**

La présente invention concerne un procédé et des compositions permettant d'assurer extemporanément le traitement de l'HyperGlycémie Post-Prandiale (HGPP) du Diabète de Type II, grâce à l'administration systémique instantanée d'au moins un principe actif hypoglycémiant/insulinosécréteur.

L'invention se rapporte en particulier au procédé de réalisation et d'administration extemporanée d'une composition pharmaceutique exclusive à cette application, ainsi qu'à son procédé de préparation et à son utilisation.

Le Diabète est un fléau sanitaire international qui affecte plus de 300 millions de sujets dans le monde, avec une progression de 10 à 15% par an.

Il s'agit d'une maladie chronique, définie par une trop grande concentration de sucre dans le sang, qui apparaît lorsque le pancréas ne sécrète pas assez d'insuline ou quand l'organisme utilise mal l'insuline qu'il produit. À la longue, l'hyperglycémie provoquée par la présence excessive de glucose dans le sang entraîne certaines complications, notamment au niveau des yeux, des reins, des nerfs, du cœur et des vaisseaux sanguins.

Il existe 2 types principaux de Diabète.

Le Diabète dit de Type I ou insulino-prive se caractérise par une sécrétion insuffisante d'insuline ou son absence. Il est rapidement mortel sans l'administration quotidienne d'insuline(s) par injection(s) sous-cutanée(s).

Le Diabète dit de Type II ou de la maturité, est dû à une mauvaise utilisation de l'insuline par l'organisme. Il représente 90% des cas de Diabète dans le monde et résulte principalement d'un surpoids et du manque d'exercice physique.

La physiopathologie du Diabète de Type II associe une anomalie de l'insulinosensibilité et de l'insulinosécrétion, en particulier une forte altération du pic d'insulinosécrétion précoce.

En effet, un élément déterminé récemment comme le plus activement pathogène et lourd de conséquences vasculaires, cardiaques et organiques, dans le Diabète de Type II, est l'existence d'un pic d'HyperGlycémie Post-Prandiale (HGPP), lié à l'absence de réponse de sécrétion insulinaire précoce.

Chez l'adulte sain, le pancréas produit un pic précoce d'insuline qui a pour but de métaboliser toute quantité saturante de glucose absorbée de manière rapidement cumulative au cours du repas. Ce pic insulinaire précoce permet de lisser les variations brutales de glycémie au cours des repas ainsi que l'inévitable HyperGlycémie Post-Prandiale consécutive. À titre d'exemple, l'administration chez le non-diabétique de 20g de Glucose, induit de manière réflexe un pic insulinaire supérieur à 120 microgrammes par litre de sang dans les dix minutes suivantes.

Chez le diabétique de Type II, le même test induit un pic insulinaire moyen de 35 microgrammes par litre de sang seulement, soit un déficit de 71%, et se trouve pathologiquement décalé de 30 minutes pour son délai d'apparition.

Du fait de cette absence de réponse de sécrétion insulinaire précoce, les variations glycémiques per et post-prandiales ne sont pas régulées, et les diabétiques de Type II doivent supporter des niveaux d'HyperGlycémie Post-Prandiale considérablement élevés, supérieurs à 2 à 3 grammes par litre, qui, bien que non ressentis, représentent une menace cachée dès les premiers stades de la maladie.

Aujourd'hui il existe plusieurs approches de traitement pour le Diabète de Type II, le but à atteindre étant un meilleur contrôle et une optimisation de la glycémie de manière stabilisée, afin de ne pas dépasser les seuils de 1,20 – 1,40 g de Glucose par litre de sang et ce tout particulièrement en période post-prandiale. Au départ le Diabète de Type II est généralement traité par des mesures de régime et par la perte de poids. L'étape suivante, si nécessaire, est un traitement par des antidiabétiques oraux éventuellement associés à une insulinothérapie pour maintenir une glycémie proche de la

normale. L'objectif du traitement est la réduction de la mortalité, des symptômes et des complications liées au Diabète.

Parmi les antidiabétiques de fond connus, on peut citer notamment les Sulfamides hypoglycémiants dont le Gliclazide, le Glibenclamide et les  
5 Biguanides hypoglycémiants dont la Metformine.

Le Gliclazide est un antidiabétique lipophile, de poids moléculaire de 323 Da, insoluble dans l'eau et faiblement soluble dans l'alcool. Il agit au niveau du pancréas en stimulant les sécrétions des îlots de Langerhans, augmentant la sécrétion d'Insuline ou de Peptide C, et présente également  
10 des propriétés hémato-vasculaires de type anti-agrégant. Actuellement le Gliclazide est administré en dosages unitaires de 30 à 80mg pour 80 à 160 mg jour par voie orale. Il est extensivement métabolisé par le premier passage hépatique et tous ses métabolites sont dépourvus d'activité. Lié à 95% aux protéines porteuses plasmatiques, il présente un volume de  
15 distribution d'environ 30 litres, dont le pic plasmatique survient 11 à 14 heures après la prise, avec une demi-vie de 10 à 12 heures.

Autre Sulfamide, le Glibenclamide est un principe actif lipophile, pratiquement insoluble dans l'eau et légèrement soluble dans l'éthanol. Il est susceptible d'induire des hypoglycémies et est un protecteur cardio-vasculaire démontré. Actuellement, le Glibenclamide est administré en  
20 dosages unitaires de 2,5 à 5mg, pour 10 mg/jour en moyenne (au maximum 15 mg/jour). Il est très métabolisé par le foie, avec un pic plasmatique tardif, mais doté d'un rapport effet/dose intéressant.

La Metformine hydrochloride est un antidiabétique amphiphile courant, de poids moléculaire de 165 Da soluble dans l'eau et faiblement soluble dans  
25 l'alcool. Cet actif est un protecteur cardio-vasculaire qui n'agit pas sur la production pancréatique d'insuline mais sur les métabolismes hépatiques du sucre et du glycogène, ainsi que sur l'utilisation du glucose par les tissus. Actuellement, la Metformine est administrée en dosages unitaires de 500 et  
30 1000mg, pour 1000 mg à 3000 mg par jour, son absorption étant de 50 à 60%. Elle n'est pas liée aux protéines plasmatiques et présente un volume de distribution compris entre 63 et 276 litres avec une longue demi-vie.

Toutefois, si ces traitements tendent à optimiser la glycémie des patients atteints de Diabète de Type II, aucun d'entre eux ne prend en compte et ne permet de traiter efficacement le problème majeur et constant du pic d'HyperGlycémie Post-Prandiale (HGPP).

5 En effet, contrairement au Diabète de Type I, où il est possible d'associer une insuline lente à libération prolongée sur 24 heures et une insuline rapide, injectée avant tout repas, garantissant un pic insulinaire per et post-prandial adaptable à l'unité près par chaque patient, les traitements hypoglycémisants proposés pour le Diabète de Type II ne permettent pas de  
10 réguler la glycémie post-prandiale de façon à la maintenir proche des exigences physiologiques et des Recommandations des Autorités Sanitaires internationales, à savoir moins de 140mg de glucose par litre de sang (7,8nmol/l).

Les médicaments actuellement utilisés pour le traitement chronique du  
15 Diabète de Type II, comme les médicaments à base de Metformine, tous administrés par voie orale, offrent une activité tardive après la prise et une disponibilité pharmacologique qui demeure linéaire. Ils demeurent donc incapables de réduire à un instant donné l'apparition brutale et puissante du pic d'HyperGlycémie Post-Prandiale.

20 Or les recommandations des Autorités Sanitaires rapportées au traitement du Diabète de Type II, préconisent que la variation de glycémie entre la « glycémie à jeun » et la « glycémie post-prandiale » ne doit pas présenter d'écart supérieur à 0,2-0,3 g/l, soit une marge très réduite de fluctuation, difficilement maîtrisable avec les moyens pharmacologiques  
25 actuellement disponibles, tous administrés par voie orale et quelques uns par voie injectable ce qui complexifie la gestion thérapeutique par les patients.

C'est pourquoi de nouvelles classes thérapeutiques, comme les inhibiteurs de l'Alpha-Glucosidase, les Glinides ou les Gliptines (ou Incrétines), ont été développées afin de compléter l'action régulatrice  
30 constante mais insuffisante de ces hypoglycémisants-insulinosécéteurs, administrés en traitement de fond qui demeurent inadaptés à réduire les pics d'HyperGlycémie Post-Prandiale.

Parmi ces nouvelles molécules, on peut citer notamment les Glinides, comme le Mitiglinide ou Natéglinide, et en particulier le Répaglinide, qui est un hypoglycémiant oral qui se lie aux récepteurs sulfonyles des cellules pancréatiques bêta et provoque ainsi une sécrétion insulinaire rapide et de courte durée, capable de mieux répondre à une montée hyperglycémique. Le Répaglinide, dérivé de l'acide benzoïque, est une molécule lipophile de poids moléculaire 452,6 administré à raison d'1mg par repas. Le médicament doit être pris par voie orale 15 minutes avant chaque repas trois fois par jour, en vue d'un meilleur contrôle glycémique post-prandial. Le Répaglinide ainsi ingéré induit le début d'une réponse insulinothèque environ 30 minutes après sa prise, mais avec une importante variabilité interindividuelle (60%) de sa concentration plasmatique ainsi qu'une variabilité intra-individuelle (35%) nécessitant des ajustements fréquents de posologie. Son efficacité thérapeutique demeure donc aléatoire du fait même de son absorption digestive et surtout de son premier passage hépatique, éléments qui en altèrent la biodisponibilité pharmacologique immédiate de manière variable. Ce traitement n'est donc pas satisfaisant d'autant plus qu'il a été montré que les Glinides provoquent plus d'hypoglycémies et de prise de poids que les traitements classiques type Metformine, ce qui est logique puisque ce dernier n'exerce aucune activité insulinosécrétante.

Les Incrélines ou Gliptines, sont des hormones intestinales, libérées par des cellules endocrines de l'épithélium intestinal lors de l'arrivée des nutriments. Elles jouent un rôle important de potentialisation de l'effet du glucose sur les cellules pancréatiques. On connaît principalement le GLP-1 (Glucagon Like Peptide-1) et le GIP (Glucose-dépendant Insulinotrophic Polypeptide). Le GLP-1 en particulier présente une forte action insulinothèque chez les patients diabétiques de Type II. De plus, par sa capacité à stimuler la synthèse d'insuline, son utilisation permet de maintenir les réserves d'insuline des cellules Beta pancréatiques. Ces effets ont été démontrés par de nombreuses études réalisées chez des patients diabétiques. Même chez des patients dont la glycémie à jeun est très élevée et qui ne répondent plus aux hypoglycémians classiques, l'administration de GPL-1 permet une

normalisation complète de la glycémie grâce à une stimulation de la sécrétion d'insuline qui est transitoire et revient au niveau basal lorsque la normoglycémie est atteinte. Une perfusion continue de GLP-1 à des patients obèses et diabétiques, pendant une période de 6 semaines, entraîne une diminution des glycémies à jeun et post-prandiale de 4,3nM et 5,5mM, respectivement. L'hémoglobine HbA1C est, quant à elle, réduite de 1,3%, avec une amélioration de la sensibilité à l'insuline et de la fonction des cellules Beta pancréatiques. Toutefois actuellement le GPL-1 ne peut être administré par voie orale du fait de sa nature peptidique, et son utilisation nécessite une injection. De plus sa demi-vie in vivo est extrêmement brève d'environ 1 à 2 minutes, en raison de sa rapide dégradation par une enzyme ubiquitaire, la dipeptidylpeptidase, qui rend son utilisation impossible. Des formes de GPL-1 résistantes à la dégradation ont été développées, en particulier la Sitagliptine ou la Vildagliptine ou encore la Saxagliptine. La Vildagliptine est une molécule amphiphile soluble dans l'eau et les solvants organiques de poids moléculaire 303,99 Da avec une biodisponibilité autour de 85%. La Sitagliptine est une molécule amphiphile de poids moléculaire 407,314 Da, soluble dans l'eau et certains solvants organiques, dont la biodisponibilité absolue est de l'ordre de 87%. Elle est liée aux protéines plasmatiques et le volume de distribution moyen dans l'organisme d'une dose unique de 100mg de Sitagliptine par voie intraveineuse est d'environ 198 litres. La Saxagliptine au poids moléculaire de 315,41 da, présente une biodisponibilité variable de 50 à 75 % de la dose administrée par voie orale; cette molécule lipophile possède un volume de distribution organique élevé, proche de 180 litres. On voit donc que ces molécules ont en commun des caractéristiques très voisines. Toutefois ces peptides, s'ils améliorent le profil glycémique global et toujours en association avec d'autres molécules antidiabétiques, ne sont pas en mesure de résoudre la problématique essentielle du Diabète de Type II, à savoir la compensation du pic d'Hyper-Glycémie Post-Prandiale (HGPP) au cours du délai per/post prandial, leur action sur ce pic restant marginale.

Ainsi, toutes ces nouvelles classes thérapeutiques ne sont pas non plus satisfaisantes. Elles ont une efficacité insuffisante, sont d'un coût élevé, et certaines posent des problèmes de tolérance ou nécessitent des injections sous-cutanées, ce qui ne présente aucun intérêt par rapport à un traitement par l'insuline tout aussi invasif mais qui serait plus efficace et mieux approprié sur le plan physiologique.

Le traitement du Diabète de Type II est donc actuellement incomplet et ne répond pas aux exigences des Recommandations internationales sur la réduction du pic d'HyperGlycémie Post-Prandiale. Les moyens thérapeutiques disponibles demeurent donc inadaptés, puisqu'aucun médicament facilement utilisable en ambulatoire par plusieurs centaines de millions de patients n'est aujourd'hui en mesure de s'opposer au pic d'HGPP pour le contenir dans les limites recommandées d'une glycémie maximale inférieure à 1,4 g/l, tout au long du délai per/post prandial.

Il subsiste donc un besoin important pour des médicaments susceptibles de traiter l'apparition brutale et puissante du pic d'HGPP, responsable de nombreuses complications à moyen et long terme, en particulier cardio-vasculaires, du Diabète de type II.

C'est pourquoi l'objectif de la présente invention est de pallier les manques et inconvénients de l'art antérieur en proposant des compositions et un procédé d'administration de compositions pharmaceutiques insulinothèques d'action rapide, faciles d'utilisation et de coût modéré, permettant de maîtriser les pointes d'hyperglycémie au moment des repas, objectif majeur dans le traitement du Diabète de Type II.

A cet effet l'invention vise une réalisation très spécifique permettant de garantir l'administration instantanée par voie trans-muqueuse buccale d'une dose efficace d'au moins un principe actif insulinothèque hypoglycémiant, très particulièrement dans le traitement ponctuel de l'HyperGlycémie Post-Prandiale (HGPP) du Diabète de Type II chez l'homme ou l'animal, par la mise en oeuvre d'une solution hydroalcoolique dans laquelle est dissous de façon stable et complète au moins un principe actif hypoglycémiant.



L'invention propose également un procédé de préparation ainsi que l'utilisation de ce médicament pour le traitement du Diabète de Type II chez l'homme ou l'animal, spécifiquement le traitement ponctuel nécessaire à la réduction de l'HGPP.

5           Avantageusement, le procédé et les compositions selon l'invention induisent une activité hypoglycémiante instantanée, équivalente à celle qui pourrait advenir par voie injectable. Par le passage trans-muqueux buccal immédiat et complet sous un faible volume d'une préparation thérapeutique à base de dosages **de** molécules hypoglycémiantes/insulinotropes au moins  
10           inférieurs de 30 à 50% à ceux usuellement délivrés par voie orale, tout en limitant toute dilution salivaire et déglutition desdites molécules, celles-ci sont ainsi délivrées quasi-instantanément au système vasculaire pour une distribution de la totalité du dosage au niveau des récepteurs spécifiques de leur activité pharmacologique organique, afin de produire une stimulation de  
15           la sécrétion d'insuline ou agir sur la néoglucogenèse. La formulation est simple d'utilisation, peu onéreuse, facilement disponible et non-invasive. Elle permet d'administrer une quantité immédiatement biodisponible de molécules hypoglycémiantes/insulinotropes, de façon à pouvoir prévenir la montée d'une hyperglycémie brutale, en particulier de réduire  
20           extemporanément l'HGPP du Diabète de Type II.

          Selon un autre avantage, les molécules hypoglycémiantes/insulinotropes déjà existantes peuvent être utilisées de manière beaucoup plus performante, à des doses pondérales réduites de 30 à 50% par rapport à celles administrées par voie orale, et dans le but  
25           nouveau d'écarter les pics d'HGPP, pics qu'aucun traitement de l'art antérieur ne sait réellement traiter, hormis par l'insuline injectable. L'invention permet donc de conférer à des molécules anciennes et connues une compétence et un rôle thérapeutique nouveau et inédit, à savoir réduire extemporanément l'HyperGlycémie Post-Prandiale du Diabète de Type II,  
30           élément reconnu éminemment pathogène mais échappant actuellement à une véritable maîtrise thérapeutique.

Par l'apport d'un moyen sans équivalent en termes de simplicité et de service médical rendu, l'invention répond ainsi à la demande thérapeutique internationale et aux préoccupations des Autorités de Santé des Etats, sans pour autant complexifier la démarche thérapeutique et les habitudes de traitement des patients, c'est-à-dire sans leur imposer des coûts ou des contraintes supplémentaires tels ceux des injections répétées d'insuline pratiquées dans le traitement du Diabète de Type I.

D'autres caractéristiques et avantages ressortiront de la description qui va suivre de l'invention.

Selon un premier aspect, l'invention a donc pour objet une composition pharmaceutique sous forme de solution hydroalcoolique dans laquelle est dissous de façon stable et complète au moins un principe actif hypoglycémiant/insulinotrope, à un dosage réduit d'au moins 30 à 50% par rapport à celui employé par voie orale, pour son application comme médicament dans le traitement ponctuel de l'HGPP du Diabète de Type II. Préférentiellement la solution hydroalcoolique titre au moins 30 degrés d'alcool.

Par "voie trans-muqueuse", on entend tout franchissement passif d'une molécule lipophile ou amphiphile présentée en état de dissolution stable et complète à travers les muqueuses linguales, sublinguales, gingivales, palatines, jugales, ou toutes autres muqueuses pourvues d'un épithélium lipophile, constitutives de la cavité buccale.

Par "état de dissolution stable et complète", on entend un état de dissolution restituant le principe actif à l'état moléculaire et faiblement ionisé dans son milieu de dissolution, état de dissolution prévenant toute éventualité d'une recristallisation inopportune.

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 hydroalcoolique et le volume total de cette solution. Le degré d'alcool de la solution hydroalcoolique varie en fonction du degré de l'alcool utilisé pour former la solution et 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 hydroalcoolique titre 50 degrés d'alcool.

Au sens de la présente invention, on entend par « principe actif hypoglycémiant/insulinotrope à dosage réduit », tout principe actif lipophile ou amphiphile capable de diminuer le taux de sucre dans le sang ou de prévenir l'augmentation du taux de sucre dans le sang lors du pic d'HyperGlycémie Per/Post-Prandiale (HGPP), ce principe actif étant administré par la voie per-muqueuse buccale sous une fraction inférieure de 30 à 50% à ses dosages unitaires habituels utilisés par la voie orale.

Le principe actif hypoglycémiant/insulinotrope est présent sous forme base et/ou sous forme de sel, par exemple sous forme de Succinate, de Chlorhydrate, de Sulfate ou de Méthylsulfate.

Le principe actif est choisi parmi tous les hypoglycémiants/principes actifs insulinotropes lipophiles ou amphiphiles de poids moléculaire inférieur à 1000 Da. A titre d'exemples non limitatifs on peut citer les Sulfamides hypoglycémiants, les Biguanides hypoglycémiants, les Glinides ou les Incrétines (Gliptines).

Parmi les Sulfamides hypoglycémiants particulièrement adaptés, on peut citer notamment le Gliclazide et le Glibenclamide.

Parmi les Biguanides hypoglycémiants particulièrement adaptés, on peut citer notamment la Metformine.

Parmi les Glinides particulièrement adaptées, on peut citer notamment la Mitiglinide, le Natéglinide ou le Répaglinide.

Parmi les Incrétines ou Gliptines adaptées, on peut citer la Sitagliptine, la Vildagliptine et la Saxagliptine.

Selon un mode de réalisation particulièrement adapté, la composition pharmaceutique selon l'invention se présente sous forme d'une solution hydroalcoolique présentant un faible volume, à savoir un volume inférieur à 2ml, dans lequel est dissoute de façon stable et complète une faible quantité d'au moins un principe actif hypoglycémiant, à savoir un dosage inférieur de 30 à 50% aux dosages unitaires usuels utilisés par voie orale, ou plus généralement, inférieur à 250 mg.

La formulation selon l'invention peut éventuellement comprendre également un agent correcteur de pH. Par agent correcteur de pH on entend tout agent acide ou tout agent basique n'altérant pas les caractères physico-chimiques du ou des principes actifs.

5           Préférentiellement, l'agent correcteur de pH est choisi parmi les carbonates et bicarbonates de sodium, les phosphates monosodique ou disodique, la triéthanolamine, l'hydroxyde de sodium (NaOH) et la potasse (KOH) mais aussi des agents acides Chlorhydrique, Sulfurique, Phosphorique, Citrique, Malique, Lactique, Succinique et/ou Butyrique.

10           La composition ou formulation peut aussi comporter, suivant les principes actifs considérés et leurs dosages spécifiques, un élément adjuvant de potentialisation de la dissolution du principe actif, qui n'interviendra pas dans l'activité pharmacodynamique hypoglycémiante du principe actif antidiabétique. Il peut s'agir par exemple de Tocofersolan ou TEPGS, ester associant deux structures chimiques, celles de la Vitamine E et du Polyéthylène Glycol à faible poids moléculaire, entre 1000 et 2000 daltons.

15           De façon préférentielle, la composition selon l'invention se présente sous forme d'une solution hydroalcoolique comprenant entre 30 et 95% d'alcool en masse et une teneur en eau comprise entre 5 et 70%. Encore plus préférentiellement, la formulation selon l'invention se présente sous forme d'une solution hydroalcoolique comprenant entre 40 et 85% d'alcool en masse et une teneur en eau comprise entre 60 et 15%.

20           La solution hydroalcoolique présente un degré d'alcool d'au moins 30°, préférentiellement compris entre 30 et 90°, encore plus préférentiellement entre 40° et 60°. Ce degré d'alcool est particulièrement adapté aux molécules hypoglycémiantes/insulinotropes lipophiles ou amphiphiles et permet leur dissolution constamment stable et complète ainsi que leur absorption totale quasi-instantanée à travers les muqueuses buccales.

25           Avantageusement, la solution hydroalcoolique est le seul solvant organique utilisé dans la formulation selon l'invention.

En outre, l'alcool de la solution hydroalcoolique ne joue pas seulement le rôle de solvant, mais également celui de promoteur d'une absorption per-muqueuse accélérée du principe actif considéré, absorption dont la vitesse croît en fonction de l'élévation du degré d'alcool utilisé. Ce second rôle devient le rôle principal de l'alcool dans les cas où les molécules considérées sont beaucoup plus hydrosolubles qu'alcoolosolubles.

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, la solution hydroalcoolique est réalisée à base d'eau et d'éthanol.

A titre illustratif, il est possible selon l'invention d'obtenir une dissolution complète du Gliclazide, pourtant lipophile, à hauteur de 3,5mg de Gliclazide pour 0,75 ml de solution hydroalcoolique à environ 50°.

De même pour la Metformine on obtient une dissolution complète dudit principe actif par exemple à hauteur de 150mg de Metformine pour 1ml de solution hydroalcoolique à environ 30°. Une telle formulation permet le passage per-muqueux de la Metformine, passage qui n'était pas concevable jusqu'alors. Bien entendu cette concentration reste illustrative et susceptible d'adaptations suivant les sujets et l'évolution des HyperGlycémies Post-Prandiales de leur diabète de Type II, compte tenu de la grande variabilité des dosages pondéraux utilisés pour cette molécule avec des coefficients multiplicateurs allant jusqu'à six fois le dosage unitaire.

En ce qui concerne le Glibenclamide, principe actif très peu soluble, l'invention permet d'obtenir une dissolution complète dudit principe actif à hauteur de 1mg de Glibenclamide pour 1 ml de solution hydroalcoolique à environ 50°. Ceci représente un exemple de dosage susceptible de fournir une activité pharmacodynamique hypoglycémiante/insulinotrope très puissante et sans délai, adaptée à répondre à la montée du pic d'hyperglycémie per/post-prandiale, alors que ce même principe actif n'est jamais en mesure de procurer cette activité de réduction de l'HGPP, lorsqu'il est administré par voie orale à seulement 2,5 mg ou 5 mg.

Le coefficient de dissolution des principes actifs et le dosage utile peuvent donc être adaptés par les moyens de l'invention, en les modulant d'une part en fonction du degré d'alcool souhaité pour un passage trans-

muqueux accéléré et d'autre part selon le ratio pondéral préférentiel établi pour chaque principe actif suivant l'équilibre eau/éthanol et d'éventuels adjuvants correcteurs de pH ou dissolution utilisés.

Préférentiellement le pH de la formulation selon l'invention est compris entre 4,5 et 9,0, encore plus préférentiellement entre 4,5 et 8. Ces pH sont favorables à une absorption optimale de la solution.

La formulation selon l'invention permet au principe actif de franchir passivement les muqueuses buccales dans un délai inférieur à 6 secondes après son dépôt liquidien au contact d'une surface muqueuse buccale déterminée. L'avantage de ce délai d'absorption très rapide est qu'il permet de prévenir toute stagnation de la solution et du principe actif dans l'atmosphère buccale ainsi que leur mélange inopportun avec de la salive susceptible de les altérer, ce qui introduirait une rupture dans la continuité et la stabilité de la dissolution du ou des principes actifs. Ce court délai permet également de prévenir toute déglutition réflexe de la solution et du principe actif qu'elle contient, dans le tractus digestive. De plus, la concentration intra-vasculaire élevée du principe actif et sa distribution sans délai, présentent l'avantage de lui conférer un effet pharmacodynamique concentré sur sa cible réceptrice pancréatique insulino-sécrétrice, effet dit « Flash », inaccessible jusqu'alors.

Le passage trans-muqueux buccal du principe actif présenté en état de dissolution selon l'invention du côté de la membrane épithéliale externe, constituée de structures phospho-lipidiques qui absorbent passivement par affinité élective les molécules lipophiles présentées en état de dissolution stable et complète, 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 le degré d'alcool qui sert de promoteur d'absorption est élevé. Un degré d'alcool adapté est compris entre 30° et 90°, préférentiellement entre 30° et 65°. Ceci permet d'assurer simultanément l'obtention et le réglage du meilleur coefficient de dissolution

et de stabilisation particuliers pour chaque molécule ainsi que la promotion de son passage trans-muqueux dans un délai de 4 à 6 secondes.

Selon un mode de réalisation, l'invention peut être un médicament antidiabétique constitué par une solution hydroalcoolique titrant entre 30 et 65° degrés d'alcool, dans laquelle est dissous entre 3 et 10 mg de Gliclazide. A titre d'exemple particulièrement adapté on peut citer une solution hydroalcoolique titrant 50 degrés d'alcool, comprenant 3,5mg de Gliclazide par ml.

Selon un autre mode de réalisation, le médicament antidiabétique selon l'invention peut être constitué par une solution hydroalcoolique titrant entre 40 et 60° degrés d'alcool, présentant un volume compris entre 0,75ml et 1,5 ml dans lequel est dissous entre 15 et 225 mg de Metformine.

Le principe actif hypoglycémiant peut être aussi le Glibenclamide. En particulier le médicament antidiabétique selon l'invention peut être constitué par une solution hydroalcoolique titrant entre 30 et 65° degrés d'alcool, dans laquelle est dissous entre 0,25 et 1mg de Glibenclamide par unité de traitement.

Le principe actif peut également être choisi parmi les Glinides. Il peut s'agir notamment du Répaglinide. En particulier le médicament antidiabétique selon l'invention peut être constitué par une solution hydroalcoolique titrant entre 30 et 70 degrés d'alcool, dans laquelle est dissous entre 0,05 et 1mg de Répaglinide par unité de traitement.

Selon un autre mode de réalisation de l'invention, le principe actif peut être choisi parmi les Gliptines ou Incrétines. Il peut s'agir notamment de la Sitagliptine, de la Vildagliptine ou de la Saxagliptine.

En particulier le médicament antidiabétique selon l'invention peut être constitué par une solution hydroalcoolique titrant entre 30 et 70 degrés d'alcool, dans laquelle est dissous entre 0,25 et 45mg de Sitagliptine par unité de traitement. Le médicament antidiabétique selon l'invention peut aussi être constitué par une solution hydroalcoolique titrant entre 30 et 70 degrés d'alcool, dans laquelle est dissous entre 0,25 et 25mg de Vildagliptine par unité de traitement. Le médicament antidiabétique selon l'invention peut

encore être constitué par une solution hydroalcoolique titrant entre 30 et 70 degrés d'alcool, dans laquelle est dissous entre 0,25 et 1,5 mg de Saxagliptine.

Les muqueuses de la bouche possèdent un réseau très dense de micro-vaisseaux, 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, puis les veines jugulaires en direction du cœur. 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 épithéliale : la concentration dans la bouche reste toujours plus importante, jusqu'à épuisement du mécanisme par défaut de molécules à absorber.

Ainsi, à la différence notoire de toutes les autres formes dites "sub-linguales", la totalité de l'alcool et du principe actif qui s'y trouve dissous selon l'invention, passe à travers la muqueuse.

L'utilisation de la forme galénique selon l'invention permet d'administrer passivement une dose d'hypoglycémiant/insulino-stimulant, immédiatement absorbée dès que déposée au contact de la muqueuse, pour être distribuée dans l'instant par voie vasculaire, sans aucun délai pour son action pharmacologique et sans subir les effets préalables destructeurs des passages digestif et hépatique. La composition pharmaceutique selon l'invention permet donc une immédiateté d'absorption tissulaire complète des molécules hypoglycémiantes, puis leur distribution dans la circulation centrale de l'organisme (veine jugulaire, veine cave supérieure, cœur droit, artères pulmonaires, poumons, cœur gauche, puis circulation artérielle systémique à partir de l'Aorte), générant une réponse pharmacodynamique rapide de type "flash".

Par exemple, avec une forme galénique selon l'invention, réalisée à partir d'une composition de 225 mg de Metformine solubilisée dans 1,5ml



d'une solution hydroalcoolique d'éthanol à 30°, on peut administrer quasi-instantanément et passivement la totalité de cette dose très significative de Metformine. Cette dose de 225 mg est proche de la fraction maximale théoriquement disponible d'une dose normalement administrée par voie orale (500mg) qui représente au mieux 50% (250 mg) de la dose usuellement administrée par voie orale.

De même avec une forme galénique selon l'invention réalisée à partir de 5mg de Gliclazide solubilisé dans 1ml d'une solution d'éthanol à 50°, on peut administrer quasi-instantanément et passivement une dose (5mg pour 5 litres de sang) supérieure à la fraction maximale théoriquement disponible d'une dose normalement administrée par voie orale. En effet, pour obtenir dans le cas d'une prise par voie orale, une concentration plasmatique équivalente à 1mg de Gliclazide par litre de sang comme avec la composition selon l'invention, il faudrait au moins 30 mg de Gliclazide, son volume moyen de distribution dans l'organisme étant de 30 litres.

Avec la formulation selon l'invention, la biodisponibilité de la dose administrée par voie per-muqueuse locale est complète.

La solution hydroalcoolique selon l'invention, titrant au moins 30 degrés d'alcool, présente non seulement l'avantage de solubiliser les molécules hypoglycémiantes/insulinothropes bien qu'elles soient lipophiles, ce qui autorise leur absorption per-muqueuse spontanée mais encore, de protéger la formulation pharmaceutique vis-à-vis d'une contamination microbiologique sans devoir introduire d'agent(s) de conservation antimicrobien(s).

Ainsi, la solution hydroalcoolique selon l'invention possède une quadruple compétence :

- elle joue le rôle de solvant du principe actif hypoglycémiant, présenté à un dosage réduit de 30 à 50% par rapport à celui utilisé par voie orale, pour traiter l'HGPP d'un Diabète de Type II à l'aide de molécules lipophiles ou amphiphiles et de faible poids moléculaire,

- elle active le passage per-muqueux de ce principe actif dissous ainsi présenté à l'état moléculaire au niveau de la membrane lipophile,

- le degré d'alcool accroît doublement la vitesse d'absorption muqueuse, à la fois par effet osmotique et en suscitant une vasodilatation micro-vasculaire réflexe, qui accélère le débit micro-circulatoire local, et

- elle est son propre agent de stabilité ce qui évite l'utilisation d'additifs conventionnels.

Avantageusement, la présente invention offre une grande simplicité de réalisation et une très bonne stabilité galénique : la solution eau/alcool extrêmement simplifiée garantit la solubilisation du principe actif et permet de faire abstraction des excipients habituellement utilisés pour les préparations pharmaceutiques conventionnelles, y compris les conservateurs.

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 actif et excipients.

Selon un autre avantage, les délais d'action pharmacodynamique du médicament selon l'invention sont très courts, comparés aux lenteurs d'absorptions des médicaments hypoglycémiant/insulinothérapeutiques existants qui demandent un délai d'attente d'au mieux 30 minutes pour les Glinides, entre la prise du médicament et le début de l'action pharmacologique hypoglycémiant. Elle permet donc d'agir sans délai pour réduire le pic d'HyperGlycémie Post-Prandiale.

La délivrance pharmacologique quasi-instantanée peut permettre à un patient de s'administrer lui-même le médicament en période per/post-prandiale, pour un effet équivalent à l'efficacité d'une injection sous-cutanée ou intraveineuse en flash dans la circulation, sans les inconvénients d'effractions cutanées et de risques iatrogènes liés à ce type d'administration.

Il s'agit d'un médicament qui permet de traiter efficacement une variation brutale de la glycémie dans le sang, ce qu'aucun des médicaments ni des applications de l'art antérieur n'envisageait, ni ne permettait. L'invention fournit un traitement de l'HyperGlycémie Post-Prandiale dans le cadre du traitement du Diabète de Type II, aisément disponible, efficace,

immédiat, simple et pour un coût unitaire et thérapeutique raisonnable par rapport à ceux courants de cette affection.

De plus, le gain en termes de rapport dose/effet par rapport aux médicaments antidiabétiques existants est au moins de 84 à 98% pour le Gliclazide, de 60 à 93,4% pour le Glibenclamide, de 50 à 90% pour le Répaglinide, de 50 à 99,75% pour la Sitagliptine et de 50 à 99,75% pour la Vildagliptine, de 85 à 97,5% pour la Saxagliptine. L'administration de la composition pharmaceutique selon l'invention permet donc un champ d'économie de dosage efficace dans les proportions indiquées précédemment pour chaque molécule, ce pour un effet thérapeutique obtenu sans délai et qui permet en outre un nouvel effet thérapeutique jamais atteint jusqu'alors, à savoir le traitement ponctuel de l'HyperGlycémie Post-Prandiale chez le Diabétique de Type II. Les molécules hypoglycémiantes/insulinotropes administrées ne rencontrant pas d'obstacle significatif pour leur distribution instantanée par voie artérielle vers leurs récepteurs cibles hépatiques ou pancréatiques qu'elles gagnent en quelques secondes, la dose de base administrée est considérablement réduite, comparable à la dose biodisponible indispensable pour exercer l'activité pharmacologique théorique instantanée requise. Cette dose est bien entendu dépendante du principe actif administré et du patient visé. Elle est préférentiellement comprise entre 0,025 mg et 250 mg de principe actif, en fonction dudit principe actif considéré, pour des volumes de solution hydroalcoolique variant de 0,25 ml à 2 ml.

En fonction des principes actifs considérés, l'administration du médicament selon l'invention peut être située entre 5 et 15 minutes après le début d'un repas, de façon à simuler la première phase d'insulinosécrétion physiologique toujours déficitaire chez le diabétique de Type II, phase normalement située quelques minutes après le début du repas mais retardée jusqu'à 30 minutes et 3 fois moins importante chez les diabétiques de Type II. La dose de principe actif hypoglycémiant/insulinotrope administrée selon l'invention, présente l'avantage d'être directement active en induisant une stimulation instantanée de la production d'insuline proche de la sécrétion

physiologique normale pour certains ou une action sur les métabolismes hépatiques du sucre et l'utilisation du glucose par les tissus pour d'autres. Dans le cas des Glinides par exemple, la stimulation instantanée de la production d'insuline induite est très proche d'une production insulinique physiologique normale, ce qui permet une régulation infiniment plus dynamique des pics d'Hyperglycémie Post-Prandiale, adaptée au patient considéré, en comparaison avec les médicaments à base de Glinides de l'art antérieur. En outre, cette compétence insulinothèque du médicament selon l'invention avoisine celle d'une injection d'insuline rapide que le diabétique de Type I s'administre par voie sous-cutanée, quelques instants avant le repas. Selon un autre avantage, l'invention, pour les hypoglycémisants insulinosécrétoires et en particulier pour les Glinides, permet une libération à la fois rapide (quelques minutes) et de courte durée (1 à 2 heures) d'insuline, correspondant expressément à la durée reconnue du pic d'Hyperglycémie Post-Prandiale, sans risque d'hypoglycémie iatrogène.

Par ailleurs, la muqueuse buccale disposant d'une surface totale d'absorption extrêmement large, démultipliée par son caractère de tissu villosité plissé, l'administration du médicament 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 dissolution salivaire ou déglutition du principe actif administré, avec l'avantage de ne pas déstabiliser les muqueuses, avec des éléments ou excipients divers. De plus, peu encombrante, discrète, facile à administrer, la formulation selon l'invention est particulièrement adaptée aux traitements ambulatoires ponctuels de l'Hyperglycémie Post-Prandiale du Diabète de type II qui doit être pris plusieurs fois par jour, à savoir pour chaque repas.

En outre, les effets de l'alcool sont insignifiants. A titre d'exemple, une solution hydroalcoolique d'Ethanol de 0,75 ml à 50° ne saurait produire qu'une alcoolémie théorique circulante inférieure à 0,017 g par litre de sang, selon la formule officielle de référence de Widmark, soit un trentième de la tolérance légale en France établie à 0,5 g par litre de sang. Mais encore, petite molécule spontanément évaporable, l'Éthanol de la solution

administrée par voie per-muqueuse buccale est en quasi-totalité précocement et spontanément expiré à travers les surfaces alvéolaires du tissu pulmonaire où il a été immédiatement conduit par l'Artère Pulmonaire. De ce fait, autre avantage significatif du procédé d'administration de l'invention, il n'existe quasiment aucune administration alcoolique systémique.

Selon un deuxième aspect, l'invention concerne un procédé de préparation de la formulation.

Un procédé de fabrication du produit selon l'invention, particulièrement adapté, comprend les étapes suivantes :

- mélanger de l'alcool et de l'eau purifiée, préférentiellement dans une cuve en acier inoxydable, et introduire dans ce mélange au moins un principe actif hypoglycémiant, préférentiellement sous agitation,

- poursuivre l'agitation de la préparation jusqu'à l'obtention de la dissolution complète du principe actif, et

- filtrer la solution obtenue sur un filtre de 0,45 micron de porosité.

Selon un mode de réalisation préféré le procédé comprend les étapes suivantes :

- mélanger de l'éthanol et de l'eau purifiée et introduire dans ce mélange de la Metformine, du Gliclazide, du Glibenclamide, du Répaglinide, de la Sitagliptine ou de la Vildagliptine ou de la Saxagliptine,

- agiter la préparation, préférentiellement durant 10 à 60 minutes, jusqu'à obtention d'une suspension homogène et dissolution complète du principe actif, et

- filtrer.

Le procédé peut éventuellement comprendre les étapes suivantes avant filtration :

- introduire un adjuvant de dissolution, et/ou

- introduire progressivement un agent correcteur de pH jusqu'à obtention d'un pH désiré compris entre 5,0 et 8,0,

- poursuivre l'agitation, préférentiellement durant 5 à 30 minutes, jusqu'à dissolution complète du principe actif, et

- ajouter de l'eau si nécessaire pour compléter au volume désiré.

La présente invention peut être utilisée dans le cadre d'un traitement de Diabète de Type II, pour l'administration systémique instantanée à doses réduites et utiles d'hypoglycémiants, notamment de Sulfamides hypoglycémiants, Biguanides hypoglycémiants, Glibenclamide, Glinides ou Incrétines, en particulier de Metformine, de Gliclazide, de Glibenclamide, de Répaglinide, de Sitagliptine ou de Vildagliptine ou de Saxagliptine.

En particulier la présente invention peut être utilisée pour la réalisation d'un médicament à administration trans-muqueuse buccale pour contrer l'apparition des pics d'HyperGlycémie Post-Prandiale dans le traitement du Diabète de Type II et prévenir tous les risques associés.

Un tel médicament constitue une réponse simple, efficace, exclusive et de coût modéré, à la problématique de gestion thérapeutique des pics d'Hyperglycémie Post-Prandiale, jusqu'alors impossible à traiter ou très marginalement, avec l'avantage de pouvoir utiliser entre autres des molécules déjà connues dans leur application conventionnelle par voie orale, donc longuement évaluées pour la plupart d'entre elles depuis des décennies sur des populations de dizaines de millions de sujets.

L'invention permet un rééquilibrage jusqu'ici inexistant du traitement du Diabète de Type II, par administration d'une molécule hypoglycémiante par voie orale en traitement de fond conventionnel, associé à l'administration d'un traitement ponctuel extemporané de l'HyperGlycémie Post-Prandiale (HGPP), grâce à un produit selon l'invention dédié à compenser spécifiquement le pic d'HyperGlycémie Post-Prandiale. Il est ainsi possible de traiter simultanément les deux aspects déterminants de l'affection. L'invention apporte donc la réponse thérapeutique jusqu'ici déficiente ou insuffisante, celle du traitement de l'HyperGlycémie Post-Prandiale (HGPP).

La composition pharmaceutique selon l'invention, correspondant à un très faible volume liquidien, est très facile à administrer. Un patient peut aisément la déposer dans sa bouche au contact direct d'une zone muqueuse précise, de surface réduite. De préférence le patient doit déposer la formulation selon l'invention au niveau d'un territoire muqueux à l'abri des

sécrétions salivaires, par exemple la gouttière jugale, délimitée d'une part par la couronne gingivale inférieure et externe et d'autre part par la paroi muqueuse des faces inférieures et internes des joues et lèvre inférieure. Ce canal représente en moyenne un réservoir clos d'environ 18 cm de long et de 1 à 1,5 cm de profondeur, soit une surface d'absorption muqueuse de 35 à 55 cm<sup>2</sup>.

Selon un dernier aspect, la formulation selon l'invention nécessite un conditionnement industriel spécifique, afin de permettre son utilisation sécurisée, simple et ergonomique et de prévenir toute dégradation du principe actif au contact de l'air ou de la lumière.

Un mode de réalisation particulier consiste à utiliser un conditionnement, préférentiellement de petite taille, plastique ou métalloplastique souple ou en verre, opaque, rempli sous atmosphère inerte tel que de l'azote, pour la protection de la stabilité de la composition et l'imperméabilité à l'oxygène et aux rayonnements. Ces conditionnements garantissent la dissolution et la stabilité dans le temps des principes actifs dissous en solution hydroalcoolique selon l'invention.

Préférentiellement ces conditionnements comportent une canule permettant le dépôt précis et facilité de la solution selon l'invention au contact d'une zone muqueuse adéquate.

Pour le confort d'utilisation par le patient, pour un transport aisé, on peut préférentiellement recourir à des emballages sous forme d'étuis étanches spécifiques. Encore plus préférentiellement, la forme galénique selon l'invention est conditionnée dans des emballages unidoses de 0,1 à 2 ml, susceptibles de fournir une dose adéquate précise de principe actif, adaptable à chaque patient.

De façon avantageuse, ce conditionnement est facile à transporter et permet une utilisation aisée de la forme galénique à tout moment de la journée.

On peut citer plusieurs exemples de formulation selon l'invention, particulièrement adaptées pour produire une efficacité hypoglycémiante immédiate et écrêter les pics d'HGPP chez les diabétiques de Type II :

Formulation 1 : Gliclazide 5mg pour 1,5ml à environ 50° d'Éthanol

- Gliclazide (principe actif) : 5,0 mg
- Vitamine E TPGS 3,5mg
- 5 - NaOH qsp pH 7,5
- alcool éthylique 95° (diluant et promoteur d'absorption) : 0,50 ml
- Eau purifiée (diluant) : qsp 1,00 ml

Ce premier exemple de formulation peut être obtenu par la mise en œuvre du procédé décrit en suivant :

- 10 - mélanger de l'éthanol et de l'eau purifiée et introduire dans ce mélange du Gliclazide et en même temps de la Vitamine E TPGS,
- agiter la préparation, préférentiellement durant 10 à 60 minutes, jusqu'à l'obtention d'une dissolution complète du principe actif, et
- filtrer à l'aide d'un filtre de porosité 45 microns.

Formulation 2 : Gliclazide 3mg pour 0,9ml à environ 50° d'Éthanol

- Gliclazide (principe actif) : 3,0 mg
- Vitamine E TPGS 2,1mg
- NaOH qsp pH 7,5
- 20 - alcool éthylique 95° (diluant et promoteur d'absorption) : 0,45 ml
- Eau purifiée (diluant) : qsp 0,9 ml

Ce deuxième exemple de formulation peut être obtenu par la mise en œuvre du procédé décrit en suivant :

- 25 - mélanger de l'éthanol et de l'eau purifiée et introduire dans ce mélange du Gliclazide et en même temps de la Vitamine E TPGS,
- agiter la préparation, préférentiellement durant 10 à 60 minutes, jusqu'à l'obtention d'une dissolution complète du principe actif, et
- filtrer à l'aide d'un filtre de porosité 45 microns.

Formulation 3 : Glibenclamide 1mg pour 1ml à environ 50° d'Éthanol

- 30 - Glibenclamide (principe actif) : 1,0 mg
- NaOH qsp pH 8



- alcool éthylique 95° (diluant et promoteur d'absorption) : 0,5 ml
- Eau purifiée (diluant) : qsp 1,0 ml

Ce troisième exemple de formulation peut être obtenu par la mise en œuvre du procédé décrit en suivant :

- mélanger de l'éthanol et de l'eau purifiée et introduire dans ce mélange du Glibenclamide,
- ajouter du NaOH jusqu'à obtention d'un pH 8 et agiter la préparation, préférentiellement durant 10 à 60 minutes, jusqu'à l'obtention d'une dissolution complète du principe actif, et
- filtrer à l'aide d'un filtre de porosité 45 microns.

Formulation 4 : Glibenclamide 1mg pour 1ml à environ 50° d'Éthanol

- Glibenclamide (principe actif) : 1,0 mg
- Vitamine E TPGS 2,0 mg
- NaOH qsp pH8
- alcool éthylique 95° (diluant et promoteur d'absorption) : 0,30 ml
- Eau purifiée (diluant) : qsp 0,75 ml

Cet exemple de formulation peut être obtenu par la mise en œuvre du procédé décrit en suivant :

Ce quatrième exemple de formulation peut être obtenu par la mise en œuvre du procédé décrit en suivant:

- mélanger de l'éthanol et de l'eau purifiée et introduire dans ce mélange du Glibenclamide,
- ajouter Vitamine E TPGS sous agitation,
- puis NaOH jusqu'à obtention d'un pH 8 et agiter la préparation, préférentiellement durant 10 à 60 minutes, jusqu'à obtention d'une dissolution complète du principe actif, et

Formulation 5 : Metformine 150 mg pour 1 ml d'alcool à 30°:

- Metformine HCl 150 mg
- Alcool éthylique 95° (diluant et promoteur d'absorption) 0,3 ml
- Eau purifiée qs 1 ml

- HCl qs pH 4,6

Ce cinquième exemple de formulation peut être obtenu par la mise en œuvre du procédé décrit en suivant:

Dans une cuve en acier inoxydable, introduire l'eau purifiée,

- introduire sous agitation la Metformine,
- agiter jusqu'à dissolution complète,
- ajouter l'Alcool Éthylique et agiter jusqu'à obtention d'une solution homogène à pH 4,6,
- filtrer la solution à l'aide d'un filtre de porosité 45 microns.

Formulation 6: Répaglinide 0,0625 mg pour 0,25 ml de solution hydroalcoolique à 50°:

- |                          |           |
|--------------------------|-----------|
| - Répaglinide            | 0,0625 mg |
| - Alcool Éthylique à 95° | 0,125 ml  |
| - Eau purifiée           | 0,125 ml  |

Ce sixième exemple de formulation peut être obtenu par la mise en œuvre du procédé décrit en suivant:

- dans une cuve en acier inoxydable, introduire l'alcool et l'eau purifiée,
- introduire le Répaglinide sous agitation et maintenir l'agitation jusqu'à sa dissolution complète,
- filtrer la solution à l'aide d'un filtre de porosité 45 microns.

Formulation 7: Répaglinide 0,125 mg pour 0,25 ml de solution hydroalcoolique à 50°:

- |                        |          |
|------------------------|----------|
| - Répaglinide          | 0,125 mg |
| Alcool Éthylique à 95° | 0,125 ml |
| Eau purifiée           | 0,125 ml |

Ce septième exemple de formulation peut être obtenu par la mise en œuvre du procédé décrit en suivant:

- dans une cuve en acier inoxydable, introduire l'alcool et l'eau purifiée,

- introduire le Répaglinide sous agitation et maintenir l'agitation jusqu'à sa dissolution complète,
- filtrer la solution à l'aide d'un filtre de porosité 45 microns.

5            Formulation 8: Répaglinide 0,25 mg pour 0,5 ml de solution hydroalcoolique à 50°:

- |                          |         |
|--------------------------|---------|
| - Répaglinide            | 0,25 mg |
| - Alcool Éthylique à 95° | 0,25 ml |
| - Eau purifiée           | 0,25 ml |

10           Ce huitième exemple de formulation peut être obtenu par la mise en œuvre du procédé décrit en suivant:

- dans une cuve en acier inoxydable, introduire l'alcool et l'eau purifiée,
- introduire le Répaglinide sous agitation et maintenir l'agitation jusqu'à sa dissolution complète,
- filtrer la solution à l'aide d'un filtre de porosité 45 microns.

15           Formulation 9: Répaglinide 0,5 mg pour 1 ml de solution hydroalcoolique à 50°:

- |                          |         |
|--------------------------|---------|
| - Répaglinide            | 0,5 mg  |
| - Alcool Éthylique à 95° | 0,50 ml |
| - Eau purifiée           | 0,50 ml |

20           Ce neuvième exemple de formulation peut être obtenu par la mise en œuvre du procédé décrit en suivant:

- dans une cuve en acier inoxydable, introduire l'alcool et l'eau purifiée,
- introduire le Répaglinide sous agitation et maintenir l'agitation jusqu'à sa dissolution complète,
- filtrer la solution à l'aide d'un filtre de porosité 45 microns.

30           Formulation 10: Sitagliptine 5 mg pour 0,5 ml de solution hydroalcoolique à 50°:

- Sitagliptine 5 mg
- Alcool Éthylique à 95° 0,50 ml
- Eau purifiée 0,50 ml

Ce dixième exemple de formulation peut être obtenu par la mise en œuvre du procédé décrit en suivant:

- dans une cuve en acier inoxydable, introduire l'alcool et l'eau purifiée,
- introduire la Sitagliptine sous agitation et maintenir l'agitation jusqu'à sa dissolution complète,
- filtrer la solution à l'aide d'un filtre de porosité 45 microns.

Formulation 11: Sitagliptine 10 mg pour 0,5 ml de solution hydroalcoolique à 50°:

- Sitagliptine 10 mg
- Alcool Éthylique à 95° 0,25 ml
- Eau purifiée 0,25 ml

Ce onzième exemple de formulation peut être obtenu par la mise en œuvre du procédé décrit en suivant:

- dans une cuve en acier inoxydable, introduire l'alcool et l'eau purifiée,
- introduire la Sitagliptine sous agitation et maintenir l'agitation jusqu'à sa dissolution complète,
- filtrer la solution à l'aide d'un filtre de porosité 45 microns.

Formulation 12: Sitagliptine 25 mg pour 1 ml de solution hydroalcoolique à 50°:

- Sitagliptine 25 mg
- Alcool Éthylique à 95° 0,50 ml
- Eau purifiée 0,50 ml

Ce douzième exemple de formulation peut être obtenu par la mise en œuvre du procédé décrit en suivant:

- dans une cuve en acier inoxydable, introduire l'alcool et l'eau purifiée,
- introduire la Sitagliptine sous agitation et maintenir l'agitation jusqu'à sa dissolution complète,
- 5 - filtrer la solution à l'aide d'un filtre de porosité 45 microns.

Formulation 13 : Vildagliptine 2,5 mg pour 0,5 ml de solution hydroalcoolique à 50°:

- |    |                          |         |
|----|--------------------------|---------|
| 10 | - Vildagliptine          | 2,5 mg  |
|    | - Alcool Éthylique à 95° | 0,25 ml |
|    | - Eau purifiée           | 0,25 ml |

Ce treizième exemple de formulation peut être obtenu par la mise en œuvre du procédé décrit en suivant:

- 15 - dans une cuve en acier inoxydable, introduire l'alcool et l'eau purifiée,
- introduire la Vildagliptine sous agitation et maintenir l'agitation jusqu'à sa dissolution complète,
- filtrer la solution à l'aide d'un filtre de porosité 45 microns.

20 Formulation 14 : Vildagliptine 5 mg pour 0,5 ml de solution hydroalcoolique à 50°:

- |  |                          |         |
|--|--------------------------|---------|
|  | - Vildagliptine          | 5 mg    |
|  | - Alcool Éthylique à 95° | 0,25 ml |
|  | - Eau purifiée           | 0,25 ml |

25 Ce quatorzième exemple de formulation peut être obtenu par la mise en œuvre du procédé décrit en suivant:

- dans une cuve en acier inoxydable, introduire l'alcool et l'eau purifiée,
- introduire la Vildagliptine sous agitation et maintenir l'agitation
- 30 jusqu'à sa dissolution complète,
- filtrer la solution à l'aide d'un filtre de porosité 45 microns.

Formulation 15 : Vildagliptine 10 mg pour 1 ml de solution hydroalcoolique à 50°:

- |                          |        |
|--------------------------|--------|
| - Vildagliptine          | 10 mg  |
| - Alcool Éthylique à 95° | 0,5 ml |
| - Eau purifiée           | 0,5 ml |

Ce quinzième exemple de formulation peut être obtenu par la mise en œuvre du procédé décrit en suivant:

- dans une cuve en acier inoxydable, introduire l'alcool et l'eau purifiée,
- introduire la Vildagliptine sous agitation et maintenir l'agitation jusqu'à sa dissolution complète,
- filtrer la solution à l'aide d'un filtre de porosité 45 microns.

Formulation 16 : Vildagliptine 15 mg pour 1 ml de solution hydroalcoolique à 50°:

- |                          |        |
|--------------------------|--------|
| - Vildagliptine          | 15 mg  |
| - Alcool Éthylique à 95° | 0,5 ml |
| - Eau purifiée           | 0,5 ml |

Ce seizième exemple de formulation peut être obtenu par la mise en œuvre du procédé décrit en suivant:

- dans une cuve en acier inoxydable, introduire l'alcool et l'eau purifiée,
- introduire la Vildagliptine sous agitation et maintenir l'agitation jusqu'à sa dissolution complète,
- filtrer la solution à l'aide d'un filtre de porosité 45 microns.

Formulation 17 : Saxagliptine 1,5 mg pour 0,5 ml de solution hydroalcoolique à 50°:

- |                        |         |
|------------------------|---------|
| Saxagliptine           | 1,5 mg  |
| Alcool Éthylique à 95° | 0,25 ml |
| Eau purifiée           | 0,25 ml |

Ce dix-septième exemple de formulation peut être obtenu par la mise en œuvre du procédé décrit en suivant:

- dans une cuve en acier inoxydable, introduire l'alcool et l'eau purifiée,
- introduire la Saxagliptine sous agitation et maintenir l'agitation jusqu'à sa dissolution complète,
- filtrer la solution à l'aide d'un filtre de porosité 45 microns.

Formulation 18 : Saxagliptine 0,75 mg pour 0,5 ml de solution hydroalcoolique à 50°:

Saxagliptine	0,75 mg
Alcool Éthylique à 95°	0,25 ml
Eau purifiée	0,25 ml

Ce dix-huitième exemple de formulation peut être obtenu par la mise en œuvre du procédé décrit en suivant:

- dans une cuve en acier inoxydable, introduire l'alcool et l'eau purifiée,
- introduire la Saxagliptine sous agitation et maintenir l'agitation jusqu'à sa dissolution complète,
- filtrer la solution à l'aide d'un filtre de porosité 45 microns.

Formulation 19 : Saxagliptine 0,5 mg pour 0,5 ml de solution hydroalcoolique à 50°:

Saxagliptine	0,75 mg
Alcool Éthylique à 95°	0,25 ml
Eau purifiée	0,25 ml

Ce dix-neuvième exemple de formulation peut être obtenu par la mise en œuvre du procédé décrit en suivant:

- dans une cuve en acier inoxydable, introduire l'alcool et l'eau purifiée,
- introduire la Saxagliptine sous agitation et maintenir l'agitation jusqu'à sa dissolution complète,

- filtrer la solution à l'aide d'un filtre de porosité 45 microns.

Formulation 20 : Saxagliptine 0,25 mg pour 0,25 ml de solution hydroalcoolique à 50°:

5	Saxagliptine	0,25 mg
	Alcool Éthylique à 95°	0,125 ml
	Eau purifiée	0,125 ml

Ce vingtième exemple de formulation peut être obtenu par la mise en œuvre du procédé décrit en suivant:

- 10 - dans une cuve en acier inoxydable, introduire l'alcool et l'eau purifiée,
- introduire la Saxagliptine sous agitation et maintenir l'agitation jusqu'à sa dissolution complète,
- filtrer la solution à l'aide d'un filtre de porosité 45 microns.

15

Bien entendu, l'invention n'est évidemment pas limitée aux exemples représentés et décrits ci-dessus, mais elle couvre au contraire toutes les variantes.

20

L'invention s'applique aussi à l'animal, en particulier aux traitements d'animaux de compagnie en surpoids atteints de Diabète de Type II, comme les chiens par exemple.



## Revendications

1.- Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme d'une solution hydroalcoolique dans laquelle est dissous de façon stable et complète au moins un principe actif hypoglycémiant/insulinothèque, à un dosage réduit d'au moins 30 à 50% par rapport au dosage unitaire usuel par voie orale, pour son application par voie trans-muqueuse buccale comme médicament dans le traitement ponctuel de l'hyperglycémie post-prandiale du Diabète de type II, chez l'homme ou l'animal.

2.- Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme d'une solution hydroalcoolique dans laquelle est dissous de façon stable et complète au moins un principe actif hypoglycémiant/insulinothèque, à un dosage réduit d'au moins 30 à 50% par rapport au dosage unitaire usuel par voie orale, pour son application par voie trans-muqueuse buccale comme médicament dans le traitement ponctuel de l'hyperglycémie post-prandiale du Diabète de type II chez l'homme ou l'animal, pour induire une stimulation sans délai de la production d'insuline pancréatique proche de la sécrétion physiologique nécessaire.

3.- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle ladite composition titre au moins 30 degrés d'alcool.

4.- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la composition est réalisée à base d'eau et d'éthanol.

5.- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle le principe actif hypoglycémiant est présent sous forme base et/ou sous forme de sel.

5                   6.- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la composition se présente sous forme d'une solution hydroalcoolique d'un volume inférieur à 2ml dans laquelle est dissoute de façon stable et complète une quantité inférieure ou égale à 250 mg d'au moins un principe actif  
10 hypoglycémiant.

7.- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle le principe actif hypoglycémiant à un dosage réduit de 30 à 50% par rapport au dosage  
15 unitaire usuel par voie orale, est choisi parmi les principes actifs lipophiles ou amphiphiles, tels le Gliclazide, la Metformine, le Glibenclamide, les Glinides et les Incrétines.

8.- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la composition comprend  
20 également un agent correcteur de pH.

9.- Composition pharmaceutique selon la revendication 9, dans laquelle l'agent correcteur de pH est choisi parmi les carbonates et  
25 bicarbonates de sodium, les phosphates monosodique ou disodique, la triéthanolamine, l'hydroxyde de sodium, la potasse et/ou parmi des agents acides Chlorhydrique, Sulfurique, Succinique, Butyrique, Phosphorique, Citrique, Malique et/ou Lactique.

30                   10.- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la composition présente un pH compris entre 4,5 et 9,0.

11.- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la composition comprend également un adjuvant de dissolution du principe actif hypoglycémiant, sous forme d'un composé à base de Vitamine E.

12.- Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique selon l'une quelconques des revendications 1 à 11, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

- mélanger de l'alcool et de l'eau purifiée et introduire dans ce mélange au moins un principe actif hypoglycémiant/insulinotrope,
- agiter la préparation jusqu'à l'obtention de la dissolution complète du principe actif, et
- filtrer la solution obtenue sur un filtre de 0,45 micron de porosité.

13.- Procédé de préparation selon la revendication 12, comprenant les étapes suivantes :

- mélanger de l'éthanol et de l'eau purifiée et introduire dans ce mélange de la Metformine, du Gliclazide, du Glibenclamide, du Répaglinide, de la Sitagliptine ou de la Vildagliptine ou de la Saxagliptine,
- agiter la préparation durant 10 à 60 minutes, jusqu'à obtention d'une suspension homogène et dissolution complète du principe actif, et
- filtrer la solution obtenue sur un filtre de 0,45 micron de porosité.

14.- Procédé de préparation selon la revendication 12 ou 13, comprenant également les étapes suivantes avant filtration :

- introduire un adjuvant de dissolution, et/ou
- introduire progressivement un agent correcteur de pH jusqu'à obtention d'un pH désiré compris entre 4,5 et 8,0,

- poursuivre l'agitation, préférentiellement durant 5 à 30 minutes, jusqu'à dissolution complète du principe actif.

5           15.- Utilisation d'une composition pharmaceutique obtenue par la mise en œuvre du procédé selon l'une des revendications 12 à 14, pour la réalisation d'un médicament à administration par voie trans-muqueuse buccale destiné au traitement ponctuel de l'hyperglycémie post-prandiale du Diabète de Type II chez l'homme ou l'animal.

10           16.- Utilisation selon la revendication 15, pour la réalisation d'un médicament à administration par voie trans-muqueuse buccale destiné au traitement ponctuel de l'hyperglycémie post-prandiale du Diabète de Type II chez l'homme ou l'animal, par stimulation sans délai de la production d'insuline pancréatique proche de la sécrétion physiologique  
15 nécessaire.

\* \* \*

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/FR2010/051426

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

INV. A61K9/08      A61K47/10      A61K31/63      A61P3/10      A61K38/00  
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/019903 A (NOVADEL PHARMA INC [US]) 11 March 2004 (2004-03-11)	1-16
Y	the whole document page 8, lines 5-13,21-27 page 17; example 3A page 30; example 12A claims 1,7,12,13,16 page 1, lines 25-28 page 2, lines 19-31	1-16
X	WO 2008/035020 A (PEROVITCH PHILIPPE [FR]; MAURY MARC [FR]) 27 March 2008 (2008-03-27)	1-16
Y	the whole document page 5, line 11 - page 6, lines 4,24 claims 1,3-5,7,8,10-13,15 page 3, lines 9-28 page 4, lines 12-28	1-16
	----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 December 2010

Date of mailing of the international search report

17/12/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Luangkhot, Nathalie

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2010/051426

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 451 286 B1 (MODI PANKAJ [CA]) 17 September 2002 (2002-09-17)	1-16
Y	the whole document column 1, lines 20-27 column 4, lines 19,20,39-57 column 7, lines 1-16 column 10, lines 43-56 column 12, lines 55-67; example 2 claims 1,13-16	1-16
X	----- DATABASE EMBASE [Online] ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; 1977, YOKOSUKA T ET AL: "Nasal and sublingual administration of insulin in man (Japanese)", XP002566791, Database accession no. EMB-1978092320	1-16
Y	* abstract & JOURNAL OF THE JAPAN DIABETES SOCIETY 1977 JP, vol. 20, no. 2, 1977, pages 146-152, ISSN: 0021-437X -----	1-16

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2010/051426

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004019903	A	11-03-2004	AU 2003262916 A1	19-03-2004
			CA 2497114 A1	11-03-2004
			EP 1549290 A1	06-07-2005
			JP 2006502148 T	19-01-2006
WO 2008035020	A	27-03-2008	AU 2007298814 A1	27-03-2008
			CA 2663062 A1	27-03-2008
			CN 101522167 A	02-09-2009
			EP 2081547 A2	29-07-2009
			FR 2906140 A1	28-03-2008
			JP 2010504312 T	12-02-2010
			US 2010022496 A1	28-01-2010
US 6451286	B1	17-09-2002	US 6375975 B1	23-04-2002

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2010/051426

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**

INV. A61K9/08 A61K47/10 A61K31/63 A61P3/10 A61K38/00  
ADD.

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 2004/019903 A (NOVADEL PHARMA INC [US]) 11 mars 2004 (2004-03-11)	1-16
Y	le document en entier page 8, ligne 5-13,21-27 page 17; exemple 3A page 30; exemple 12A revendications 1,7,12,13,16 page 1, ligne 25-28 page 2, ligne 19-31	1-16
X	WO 2008/035020 A (PEROVITCH PHILIPPE [FR]; MAURY MARC [FR]) 27 mars 2008 (2008-03-27)	1-16
Y	le document en entier page 5, ligne 11 - page 6, ligne 4,24 revendications 1,3-5,7,8,10-13,15 page 3, ligne 9-28 page 4, ligne 12-28	1-16
	----- -/-	



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

8 décembre 2010

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

17/12/2010

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Luangkhot, Nathalie



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2010/051426

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 6 451 286 B1 (MODI PANKAJ [CA]) 17 septembre 2002 (2002-09-17)	1-16
Y	le document en entier colonne 1, ligne 20-27 colonne 4, ligne 19,20,39-57 colonne 7, ligne 1-16 colonne 10, ligne 43-56 colonne 12, ligne 55-67; exemple 2 revendications 1,13-16 -----	1-16
X	DATABASE EMBASE [Online] ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; 1977, YOKOSUKA T ET AL: "Nasal and sublingual administration of insulin in man (Japanese)", XP002566791, Database accession no. EMB-1978092320	1-16
Y	* abrégé & JOURNAL OF THE JAPAN DIABETES SOCIETY 1977 JP, vol. 20, no. 2, 1977, pages 146-152, ISSN: 0021-437X -----	1-16

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2010/051426

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2004019903	A	11-03-2004	AU 2003262916 A1	19-03-2004
			CA 2497114 A1	11-03-2004
			EP 1549290 A1	06-07-2005
			JP 2006502148 T	19-01-2006
WO 2008035020	A	27-03-2008	AU 2007298814 A1	27-03-2008
			CA 2663062 A1	27-03-2008
			CN 101522167 A	02-09-2009
			EP 2081547 A2	29-07-2009
			FR 2906140 A1	28-03-2008
			JP 2010504312 T	12-02-2010
			US 2010022496 A1	28-01-2010
US 6451286	B1	17-09-2002	US 6375975 B1	23-04-2002