

(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
17 juillet 2014 (17.07.2014)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2014/108657 A1

(51) Classification internationale des brevets :

A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61K 47/10 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2014/050070

(22) Date de dépôt international :

14 janvier 2014 (14.01.2014)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

1350308 14 janvier 2013 (14.01.2013) FR

(71) Déposant : ROSSELLO, Raphaël [FR/FR]; 8 Rue Le-
roux, F-75116 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(71) Déposants : PEROVITCH, Philippe [FR/FR]; 2 Route
de La Poste, F-33680 Le Temple (FR). AUZERIE, Jack
[FR/FR]; 7 rue Bardinet, F-33560 Sainte-Eulalie (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, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA,
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, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, RS, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(54) Title : GALENIC FORM FOR THE ADMINISTRATION OF AN ACTIVE INGREDIENT

(54) Titre : FORME GALENIQUE POUR L'ADMINISTRATION D'UN PRINCIPE ACTIF

(57) Abstract : Galenic form for the oral transmucosal administration of an active ingredient for accelerated induction of sleep and/or the treatment of sleep disorders and/or the treatment of a central nervous system attack, wherein said active ingredient is lipophilic or amphiphilic and is in a state of stable and complete dissolution in an aqueous-alcoholic solution comprising between 35% and 70% by weight of ethanol and between 30% and 65% by weight of water, generating, in this aqueous-alcoholic solution, the formation of nanostructures of said active ingredient under consideration, facilitating the crossing of the blood-brain barrier by said active ingredient, wherein said active ingredient is in base and/or salt form and belongs to the chemical families of sleep inducers or modulators of lipophilic or amphiphilic nature and having a molecular weight of less than 1000 daltons, wherein said active ingredient is chosen from the imidazopyridine family, comprising zolpidem, the cyclopyrrolone family, comprising eszopiclone, the pyrazolopyrimidine family, comprising zaleplon, the benzodiazepine family, comprising midazolam and brotizolam, the H1 antihistamine sedative family, comprising doxylamine and cyproheptadine, and/or the melatonin and melatonin agonist family, comprising melatonin, ramelteon and agomelatine, wherein the volume of said aqueous-alcoholic solution is less than or equal to 2 ml and said active ingredient is present at a dose of less than or equal to 8 mg, all of said active ingredient being absorbed transmucosally through the mucosae of the floor of the oral cavity, in particular the gingivo-jugal, para-lingual, jugal or sublingual mucosae.

(57) Abrégé : Forme galénique pour l'administration trans-muqueuse buccale d'un principe actif permettant l'induction accélérée du sommeil et/ou le traitement des troubles du sommeil et/ou le traitement d'une crise du système nerveux central, ledit principe actif étant lipophile ou amphiphile et étant en état de dissolution stable et complète dans une solution hydro-alcoolique comprenant entre 35% et 70% en masse d'éthanol et entre 30% et 65% en masse d'eau, générant au sein de cette solution hydro-alcoolique la constitution de nanostructures dudit principe actif considéré, facilitant son passage à travers la barrière hémato-encéphalique, ledit principe actif étant sous forme de base et/ou de sel et appartenant

[Suite sur la page suivante]

WO 2014/108657 A1



aux familles chimiques des inducteurs ou modulateurs du sommeil de nature lipophile ou amphiphile et de poids moléculaire inférieur à 1000 daltons, ledit 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 principe actif étant présent à un dosage inférieur ou égal à 8 mg, la totalité dudit 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.

Forme galénique pour l'administration d'un principe actif

La présente invention concerne une forme galénique pour l'administration d'un principe actif permettant l'induction accélérée du sommeil et/ou le traitement des troubles du sommeil et/ou ou le traitement instantané d'urgence d'affections du système nerveux central, telle une crise d'épilepsie.

En particulier, la présente invention concerne une telle forme galénique capable d'assurer l'administration systémique instantanée par voie trans-muqueuse buccale d'un principe actif, destiné à agir rapidement sur les récepteurs du système nerveux central afin de promouvoir l'apaisement psychomoteur ou l'endormissement rapide du sujet auquel il est administré et/ou à resynchroniser un déséquilibre existant entre les phases de veille et de sommeil.

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 qui permettent d'obtenir une efficacité pharmacodynamique rapide en exploitant de très faibles dosages efficaces de ces principes actifs.

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 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 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. 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 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 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 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 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.

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 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.

La voie d'administration et surtout le mode d'administration et le rendement d'absorption et de biodisponibilité du principe actif administré 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 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 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 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. Mais encore, le traitement d'urgence par

une tierce personne d'une crise d'épilepsie, en particulier chez l'enfant en crise, apparaît délicat par voie intraveineuse.

Outre les voies orale et intraveineuse, on connaît une autre voie d'administration, la voie per-muqueuse buccale, qui permet d'administrer des 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 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 WO 2008/141264, WO 2006/089082, US 2007/0248548, WO 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. Une autre différence concerne l'utilisation par l'invention d'une haute teneur en éthanol (au moins 35% en masse), ce qui n'est pas prévu dans les documents de l'état de la technique. Ces documents sont donc incapables de fournir les avantages techniques procurés par cette haute teneur en éthanol. D'autres différences existent également.

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 simplifiée et très rapidement biodisponible dans la circulation artérielle, puisque le débit artériel cérébral est le premier de l'organisme, à hauteur de deux litres de sang par minute, et un mode particulier d'administration par dépôt complet de la solution de l'invention dans la gouttière gingivo-jugale, qui soient accessibles au consommateur moyen et permettent d'administrer une quantité précise d'un principe actif, devenant immédiatement biodisponible 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, des troubles du rythme veille/sommeil ou des crises d'épilepsie, avec des doses utiles réduites de principe actif, 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'un principe actif permettant l'induction accélérée du sommeil et/ou le traitement des troubles du sommeil et/ou le traitement d'une crise du système nerveux central, ledit principe actif étant lipophile ou amphiphile et étant en état de dissolution stable et complète dans une solution hydro-alcoolique comprenant entre 35% et 70%

en masse d'éthanol et entre 30% et 65% en masse d'eau, générant au sein de cette solution hydro-alcoolique la constitution de nanostructures dudit principe actif considéré, facilitant son passage à travers la barrière hémato-encéphalique,, ledit 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 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 principe actif étant présent à un dosage inférieur ou égal à 8 mg, la totalité dudit 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, la solution hydro-alcoolique comprend entre 40% et 65% en masse d'éthanol et entre 35% et 60% en masse d'eau.

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

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

De préférence, la solution hydro-alcoolique est constituée exclusivement d'éthanol, d'eau et d'un principe actif. En effet, la dissolution d'un principe actif dans une solution hydro-alcoolique permet la création de nanostructures, dont la taille moyenne est d'environ 1 nanomètre, particulièrement concentrées dans un équilibre constitué à partir de 35° d'éthanol, les concentrations optimales desdites nanostructures étant

révélées optimales dans les degrés d'éthanol élevés, entre 45° et 65°, de ces solutions hydro-alcooliques selon l'invention. Or, ces nanostructures de principe actif ont démontré une affinité spécifique et une capacité de franchissement de la barrière hémato-encéphalique au moins dix fois supérieure à celle d'une solution intraveineuse du même principe actif.

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

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

Avantageusement, le dosage unitaire dudit principe actif est inférieur à 5 mg.

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

Avantageusement, ledit principe actif ne requiert aucun adjuvant de dissolution ou de solubilisation ou de stabilisation au sein de ladite solution hydro-alcoolique. En effet, en cas d'instabilité du principe actif au sein de ladite solution hydro-alcoolique, cette solution peut être préparée extemporanément avant son administration, par exemple au moyen de dispositifs conçus à cet effet, permettant la parfaite dissolution instantanée puis l'administration du principe actif, tels que les dispositifs décrits dans les documents FR 2 939 321 et FR 2 930 140.

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.

Par état de dissolution stable et complète du principe actif, on entend un état de dissolution restituant un principe actif à l'état moléculaire dans son milieu de dissolution, état de dissolution obtenu dans une solution eau/éthanol à haut degré d'éthanol, ce qui permet la constitution structurale de nanostructures des principes actifs autour d'une taille moyenne de 1 nanomètre et qui sont préférentiellement absorbées au niveau de la barrière hémato-encéphalique, ledit état de dissolution prévenant aussi 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 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 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 le système nerveux central, l'induction du sommeil et/ou sur la resynchronisation des 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 rétablissent les équilibres psychomoteurs et/ou 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 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 direct privilégié pour une molécule intervenant sur les paramètres des équilibres psychomoteurs ou du sommeil.

Le principe actif intervenant sur le système nerveux central et/ou 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 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 fonctionnement du système nerveux central et/ou 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 actives sur l'induction du sommeil et la resynchronisation des rythmes veille/sommeil.

Le mode d'action des benzodiazépines et apparentées, 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 « azéпам » ; à titre d'exemples non limitatifs on peut citer le Flunitrazopam (connu sous la marque Rohypnol®), ou encore Lormétazéпам (Noctamide®), ou encore Lorazéпам (Temesta®) ou encore Bromazéпам (Lexomil®), Clotiazéпам (Veratran®), Oxazéпам (Seresta®), Temazéпам (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 le système nerveux central en crise et/ou 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.

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 degré variable d'alcool, préférentiellement compris entre 35° et 70° et plus préférentiellement encore entre 40° et 65°. Ainsi, par la constitution de nanostructures spécifiques du principe actif considéré, nanostructures dues à l'équilibre particulier de dissolution produit entre le degré élevé d'éthanol et l'eau, seuls éléments constitutifs de la dissolution, l'invention accroît de manière inédite et scientifiquement démontrée la capacité de franchissement de la barrière hémato-encéphalique par le principe actif considéré. La constitution de ces nanostructures exige un haut degré d'éthanol, au moins égal à 35°, et l'absence de tout ingrédient complémentaire de dissolution ou de stabilisation, ainsi que l'absence de tout ingrédient accessoire qui serait rapporté aux caractéristiques organoleptiques de la composition. L'alcool utilisé dans la présente invention est de préférence l'éthanol.

Selon une caractéristique avantageuse de l'invention, l'alcool ne joue pas seulement le rôle de solvant et de constituant, avec l'eau, desdites nanostructures de principe actif, mais également celui de promoteur d'une absorption per-muqueuse accélérée, dont la vitesse croît 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 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-alcoolique est réalisée à base d'eau et d'éthanol. Avantageusement, elle ne comporte que de l'eau, de l'éthanol et un principe actif.

Toute addition d'excipient(s) peut fragiliser la constitution des nanostructures du principe actif considéré mais aussi la stabilité dans le temps de la solution hydro-alcoolique et par là-même, amputer le ratio de la dose absorbée en même temps qu'elle peut réduire la vitesse d'absorption per-muqueuse du principe actif considéré. 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 selon l'invention dans les territoires des muqueuses jugales, gingivales ou para-gingivales ou sublinguales, ne sont pas perçus par les patients. En effet, ces muqueuses particulières, notamment les muqueuses gingivo-jugales, 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.

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, tels ceux décrits par les documents FR 2 939 321 et FR 2 930 140.

La forme galénique selon l'invention permet au principe actif 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 principe actif et impacterait négativement l'établissement des nanostructures dudit principe actif. Ce court délai d'absorption permet également de prévenir toute déglutition réflexe de la solution hydro-alcoolique administrée et du principe actif qu'elle contient.

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 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 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, ce qui a été démontré par des études pharmaco-cliniques significatives.

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 microbiologique 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 pour traiter une crise au niveau du système nerveux central et/ou 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 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 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

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 solution eau/alcool, spécifiquement établi pour chaque molécule, garantit la solubilisation du principe actif dans un volume hydro-alcoolique réduit, inférieur ou égal à 2 ml de solution, et préférentiellement inférieur ou égal à 1 ml. De plus, l'invention supprime la plupart des excipients indispensables aux formes pharmaceutiques orales usuelles 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 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 préférentiellement inférieure ou égale à 8 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 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 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 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° 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 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 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 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 et/ou de traitement d'une crise du système nerveux central:

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 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.

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, puisque le Zolpidem base se dissout dans l'éthanol à raison de 50 mg/ml, ce qui facilite l'application de l'invention. Néanmoins, le Zolpidem tartrate pourrait aussi être utilisé dans le cadre de la présente invention.

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

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

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

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

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

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

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	

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

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

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

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, 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 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 doses de 5 ou 10 mg.

2 - Famille des Cyclopyrrolones:

L'Eszopiclone, qui appartient à la famille des Cyclopyrrolones, 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.

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 |
| - Eszopiclone base : | 1 mg |
| - Correcteur de pH hydrogène-phosphate de Na + acide phosphorique qsp. pH 4 à 6. | |

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

- 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

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

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

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
- 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
- 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

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

4 - Famille des Benzodiazépines:A. MIDAZOLAM:

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 (solubilité de seulement 0,024 mg/ml) et de faible poids moléculaire (PM = 321 Da) mais librement soluble dans l'éthanol, ce qui permet son application optimale dans le cadre de la présente invention.

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

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

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

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

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	

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

Une application particulière du Midazolam selon l'invention, et qui est une urgence thérapeutique, est le traitement instantané de la crise d'épilepsie, en particulier pédiatrique.

Dans ce cas, l'application selon l'invention permet, en écartant la joue du patient, de délivrer au contact de sa muqueuse gingivo-jugale, un faible volume de solution hydro-alcoolique à haut degré d'éthanol, ce qui permet d'adresser le principe actif à la circulation cérébrale dans un délai de quelques secondes seulement et d'obtenir la sédation de la crise.

Dans le cas de ce traitement, il est particulièrement important de disposer des caractéristiques spécifiques de l'invention, lesquelles permettent de délivrer le dosage efficace de Midazolam à travers la muqueuse gingivo-jugale, le faible volume de l'invention prévenant toute fausse route et le haut degré d'éthanol assurant un passage per-muqueux très accéléré par rapport aux traitements disponibles.

A titre d'exemple, une formulation spécifiquement adaptée au traitement de la crise d'épilepsie, peut correspondre de manière non limitative en fonction du poids et de l'âge du sujet considéré, en termes de dosage et de volume aux formulations ci-après:

Formulation F4a: 0,75 ml pour 5 mg de Midazolam base:

- eau distillée :	0,30 ml
- éthanol :	0,45 ml
- Midazolam base :	5 mg

Formulation F4b: 0,4 ml pour 3,5 mg de Midazolam base:

- eau distillée :	0,16 ml
- éthanol :	0,24 ml
- Midazolam base :	3,5 mg

Formulation F4c: 0,25 ml pour 2 mg de Midazolam base:

- eau distillée :	0,09 ml
- éthanol :	0,16 ml
- Midazolam base :	2 mg

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'invention. Dans ces conditions, la dose utile se trouve réduite pour induire un endormissement par le moyen de l'invention qui assure sa distribution vasculaire immédiate.

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:

- 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:

- 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:

- 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:

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

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 insomniaque 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 de seulement 5 à 10 minutes, en conséquence particulièrement réduit par rapport à celui obtenu par 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
- éthanol : 0,50 ml
- Doxylamine succinate : 4 mg
- Correcteur de pH qsp. pH 6 à 8

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

- eau distillée : 0,375 ml
- éthanol : 0,375 ml
- Doxylamine succinate : 3 mg
- Correcteur de pH qsp. pH 6 à 8.

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

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	

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	

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
- 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:

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, sous forme de comprimés ou de gélules, 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 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 ($PM = 232 \text{ Da}$), 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 et 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.

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 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 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 grâce aux nanostructures de principe actif issues de l'invention, en franchissant rapidement la barrière hémato-encéphalique, pour accéder particulièrement aux neurones (synapses), d'où sa capacité d'agir rapidement et efficacement à faibles dosages sur le système nerveux central. Cet effet « 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 de comprimés à sucer ou de comprimés se désintégrant ou les formes adhésives muqueuses, qui libèrent lentement le principe actif, ou encore les formes « spray », qui le dispersent de manière élargie au contact de surfaces non délimitées de la muqueuse buccale, avec pour toutes ces formes précédemment citées une déperdition très significative liée à la déglutition réflexe inévitable d'une grande partie du dosage qui a été délivré.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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:

- 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:

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

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

8 - RAMELTEON :

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 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 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 toxicomane 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:

- 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:

- 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:

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

9 - AGOMÉLATINE:

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 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.

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

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

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

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, par voie per-muqueuse buccale selon l'invention, une dose réduite et très rapidement efficace, 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 trouvé 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 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.

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'un principe actif permettant l'induction accélérée du sommeil et/ou le traitement des troubles du sommeil et/ou le traitement d'une crise du système nerveux central, caractérisée en ce que ledit principe actif est lipophile ou amphiphile et est en état de dissolution stable et complète dans une solution hydro-alcoolique comprenant entre 35% et 70% en masse d'éthanol et entre 30% et 65% en masse d'eau, générant au sein de cette solution hydro-alcoolique la constitution de nanostructures dudit principe actif considéré, facilitant son passage à travers la barrière hémato-encéphalique, ledit 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 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 principe actif étant présent à un dosage inférieur ou égal à 8 mg, la totalité dudit 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.

25

2.- Forme galénique selon la revendication 1, dans laquelle la solution hydro-alcoolique comprend entre 40% et 65% en masse d'éthanol et entre 35% et 60% en masse d'eau.

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

5 4.- Forme galénique selon la revendication 3, dans laquelle ledit principe actif contient une fonction acide carbonyle, ladite solution hydro-alcoolique comprenant un agent correcteur de pH et/ou un agent séquestrant.

10 5.- 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'un principe actif.

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

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

25 8.- Forme galénique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle le dosage dudit principe actif est inférieur à 5 mg.

9.- 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.

30 10.- Forme galénique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle ledit principe actif ne requiert aucun adjuvant de

dissolution ou de solubilisation ou de stabilisation au sein de ladite solution hydro-alcoolique.

* * *

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2014/050070

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/00 A61K9/08 A61K31/437 A61K31/4745 A61K47/10 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 practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2008/141264 A1 (NOVADEL PHARMA INC [US]; BLONDINO FRANK E [US]; BERGSTROM DAVID [US];) 20 November 2008 (2008-11-20) claims 8-21</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2008/035020 A2 (PEROVITCH PHILIPPE [FR]; MAURY MARC [FR]) 27 March 2008 (2008-03-27) claims 1,4,5</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2010/072950 A1 (PEROVITCH PHILIPPE [FR]; MAURY MARC [FR]) 1 July 2010 (2010-07-01) claims 1,9</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td></td> <td>- / - -</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 2008/141264 A1 (NOVADEL PHARMA INC [US]; BLONDINO FRANK E [US]; BERGSTROM DAVID [US];) 20 November 2008 (2008-11-20) claims 8-21	1-10	X	WO 2008/035020 A2 (PEROVITCH PHILIPPE [FR]; MAURY MARC [FR]) 27 March 2008 (2008-03-27) claims 1,4,5	1-10	X	WO 2010/072950 A1 (PEROVITCH PHILIPPE [FR]; MAURY MARC [FR]) 1 July 2010 (2010-07-01) claims 1,9	1-10		- / - -	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
X	WO 2008/141264 A1 (NOVADEL PHARMA INC [US]; BLONDINO FRANK E [US]; BERGSTROM DAVID [US];) 20 November 2008 (2008-11-20) claims 8-21	1-10															
X	WO 2008/035020 A2 (PEROVITCH PHILIPPE [FR]; MAURY MARC [FR]) 27 March 2008 (2008-03-27) claims 1,4,5	1-10															
X	WO 2010/072950 A1 (PEROVITCH PHILIPPE [FR]; MAURY MARC [FR]) 1 July 2010 (2010-07-01) claims 1,9	1-10															
	- / - -																
☒ 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 application or patent 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		Date of mailing of the international search report															
1 April 2014		10/04/2014															
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 Giese, Hans-Hermann															

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2014/050070

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/095621 A1 (PEROVITCH PHILIPPE [FR]; MAURY MARC [FR]) 6 August 2009 (2009-08-06) claims 1,6 -----	1-10
X	WO 2008/087323 A2 (PEROVITCH PHILIPPE [FR]; MAURY MARC [FR]) 24 July 2008 (2008-07-24) claims 1,3 -----	1-10
X	WO 2006/089082 A2 (VELCERA PHARMACEUTICALS [US]; NOVADEL PHARMA INC [US]; HEIT MARK [US];) 24 August 2006 (2006-08-24) example 10 -----	1-10
A	US 2007/225322 A1 (SINGH NIKHILESH [US] ET AL) 27 September 2007 (2007-09-27) claims -----	1-10
A	WO 2011/004117 A1 (PEROVITCH PHILIPPE [FR]; MAURY MARC [FR]; DUMONTEIX JEAN-PIERRE [FR]) 13 January 2011 (2011-01-13) claims 1,4 -----	1-10
A	US 2005/226925 A1 (SINGH NIKHILESH N [US]) 13 October 2005 (2005-10-13) claims -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2014/050070

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008141264 A1	20-11-2008	AU 2008251370 A1 CA 2687085 A1 CN 101801346 A EP 2152247 A1 JP 2010526837 A KR 20100022974 A US 2008280947 A1 US 2011040266 A1 WO 2008141264 A1	20-11-2008 20-11-2008 11-08-2010 17-02-2010 05-08-2010 03-03-2010 13-11-2008 17-02-2011 20-11-2008
WO 2008035020 A2	27-03-2008	AU 2007298814 A1 BR PI0715154 A2 CA 2663062 A1 CN 101522167 A EP 2081547 A2 ES 2386827 T3 FR 2906140 A1 JP 2010504312 A US 2010022496 A1 WO 2008035020 A2	27-03-2008 04-06-2013 27-03-2008 02-09-2009 29-07-2009 31-08-2012 28-03-2008 12-02-2010 28-01-2010 27-03-2008
WO 2010072950 A1	01-07-2010	CN 102264346 A EP 2379054 A1 FR 2940116 A1 JP 2012513454 A RU 2011130508 A US 2011257149 A1 WO 2010072950 A1	30-11-2011 26-10-2011 25-06-2010 14-06-2012 27-01-2013 20-10-2011 01-07-2010
WO 2009095621 A1	06-08-2009	AT 516015 T CA 2713163 A1 CN 101983052 A DK 2252263 T3 EP 2252263 A1 ES 2369747 T3 FR 2926721 A1 JP 2011510962 A PT 2252263 E RU 2010136277 A US 2010298401 A1 WO 2009095621 A1	15-07-2011 06-08-2009 02-03-2011 31-10-2011 24-11-2010 05-12-2011 31-07-2009 07-04-2011 19-10-2011 10-03-2012 25-11-2010 06-08-2009
WO 2008087323 A2	24-07-2008	AT 474556 T CA 2672425 A1 CN 101631534 A DK 2101730 T3 EP 2101730 A2 ES 2348525 T3 FR 2910317 A1 JP 5370851 B2 JP 2010513423 A PT 2101730 E RU 2010122064 A SI 2101730 T1 US 2010093710 A1 WO 2008087323 A2	15-08-2010 24-07-2008 20-01-2010 25-10-2010 23-09-2009 07-12-2010 27-06-2008 18-12-2013 30-04-2010 22-10-2010 10-12-2011 31-01-2011 15-04-2010 24-07-2008
WO 2006089082 A2	24-08-2006	AU 2006214166 A1	24-08-2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2014/050070

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		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

WO 2011004117 A1	13-01-2011	CN 102481254 A	30-05-2012
		EP 2451436 A1	16-05-2012
		FR 2947729 A1	14-01-2011
		JP 2012532852 A	20-12-2012
		RU 2012104639 A	20-08-2013
		US 2012190618 A1	26-07-2012
		WO 2011004117 A1	13-01-2011

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
		KR 20130116378 A	23-10-2013
		US 2005226925 A1	13-10-2005
		US 2008008753 A1	10-01-2008
		US 2010291004 A1	18-11-2010
		US 2012328533 A1	27-12-2012

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2014/050070

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61K9/00 A61K9/08 A61K31/437 A61K31/4745 A61K47/10 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		
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 2008/141264 A1 (NOVADEL PHARMA INC [US]; BLONDINO FRANK E [US]; BERGSTROM DAVID [US];) 20 novembre 2008 (2008-11-20) revendications 8-21	1-10
X	WO 2008/035020 A2 (PEROVITCH PHILIPPE [FR]; MAURY MARC [FR]) 27 mars 2008 (2008-03-27) revendications 1,4,5	1-10
X	WO 2010/072950 A1 (PEROVITCH PHILIPPE [FR]; MAURY MARC [FR]) 1 juillet 2010 (2010-07-01) revendications 1,9	1-10
	----- -/-	
☒ 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 1 avril 2014		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 10/04/2014
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 Giese, Hans-Hermann

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2014/050070

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	WO 2009/095621 A1 (PEROVITCH PHILIPPE [FR]; MAURY MARC [FR]) 6 août 2009 (2009-08-06) revendications 1,6 -----	1-10
X	WO 2008/087323 A2 (PEROVITCH PHILIPPE [FR]; MAURY MARC [FR]) 24 juillet 2008 (2008-07-24) revendications 1,3 -----	1-10
X	WO 2006/089082 A2 (VELCERA PHARMACEUTICALS [US]; NOVADEL PHARMA INC [US]; HEIT MARK [US];) 24 août 2006 (2006-08-24) exemple 10 -----	1-10
A	US 2007/225322 A1 (SINGH NIKHILESH [US] ET AL) 27 septembre 2007 (2007-09-27) revendications -----	1-10
A	WO 2011/004117 A1 (PEROVITCH PHILIPPE [FR]; MAURY MARC [FR]; DUMONTEIX JEAN-PIERRE [FR]) 13 janvier 2011 (2011-01-13) revendications 1,4 -----	1-10
A	US 2005/226925 A1 (SINGH NIKHILESH N [US]) 13 octobre 2005 (2005-10-13) revendications -----	1-10

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2014/050070

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 2008035020	A2	27-03-2008	AU 2007298814 A1	27-03-2008
			BR PI0715154 A2	04-06-2013
			CA 2663062 A1	27-03-2008
			CN 101522167 A	02-09-2009
			EP 2081547 A2	29-07-2009
			ES 2386827 T3	31-08-2012
			FR 2906140 A1	28-03-2008
			JP 2010504312 A	12-02-2010
			US 2010022496 A1	28-01-2010
			WO 2008035020 A2	27-03-2008
WO 2010072950	A1	01-07-2010	CN 102264346 A	30-11-2011
			EP 2379054 A1	26-10-2011
			FR 2940116 A1	25-06-2010
			JP 2012513454 A	14-06-2012
			RU 2011130508 A	27-01-2013
			US 2011257149 A1	20-10-2011
			WO 2010072950 A1	01-07-2010
WO 2009095621	A1	06-08-2009	AT 516015 T	15-07-2011
			CA 2713163 A1	06-08-2009
			CN 101983052 A	02-03-2011
			DK 2252263 T3	31-10-2011
			EP 2252263 A1	24-11-2010
			ES 2369747 T3	05-12-2011
			FR 2926721 A1	31-07-2009
			JP 2011510962 A	07-04-2011
			PT 2252263 E	19-10-2011
			RU 2010136277 A	10-03-2012
			US 2010298401 A1	25-11-2010
			WO 2009095621 A1	06-08-2009
WO 2008087323	A2	24-07-2008	AT 474556 T	15-08-2010
			CA 2672425 A1	24-07-2008
			CN 101631534 A	20-01-2010
			DK 2101730 T3	25-10-2010
			EP 2101730 A2	23-09-2009
			ES 2348525 T3	07-12-2010
			FR 2910317 A1	27-06-2008
			JP 5370851 B2	18-12-2013
			JP 2010513423 A	30-04-2010
			PT 2101730 E	22-10-2010
			RU 2010122064 A	10-12-2011
			SI 2101730 T1	31-01-2011
			US 2010093710 A1	15-04-2010
			WO 2008087323 A2	24-07-2008
WO 2006089082	A2	24-08-2006	AU 2006214166 A1	24-08-2006

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2014/050070

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
		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

WO 2011004117 A1	13-01-2011	CN 102481254 A	30-05-2012
		EP 2451436 A1	16-05-2012
		FR 2947729 A1	14-01-2011
		JP 2012532852 A	20-12-2012
		RU 2012104639 A	20-08-2013
		US 2012190618 A1	26-07-2012
		WO 2011004117 A1	13-01-2011

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
		KR 20130116378 A	23-10-2013
		US 2005226925 A1	13-10-2005
		US 2008008753 A1	10-01-2008
		US 2010291004 A1	18-11-2010
		US 2012328533 A1	27-12-2012
