



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2011/07/05  
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2012/01/19  
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2019/08/13  
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2012/12/11  
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2011/051601  
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2012/007672  
(30) Priorité/Priority: 2010/07/06 (FR10 55491)

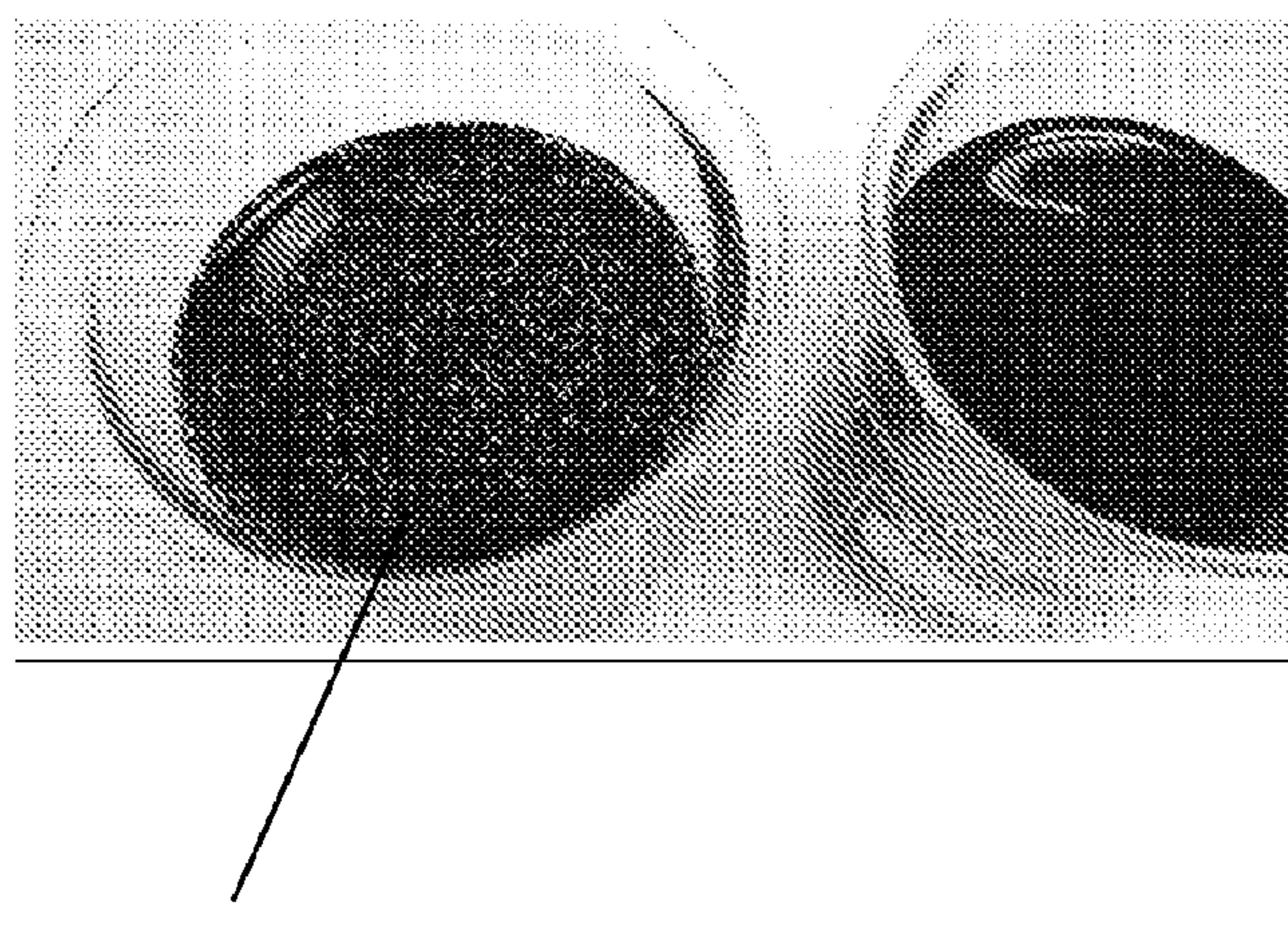
(51) Cl.Int./Int.Cl. *A61K 9/20*(2006.01),  
*A61K 9/26*(2006.01), *A61K 9/50*(2006.01),  
*G01N 33/52*(2006.01)

(72) Inventeurs/Inventors:  
HERRY, CATHERINE, FR;  
CONTAMIN, PAULINE, FR;  
DUPAU, EMMANUEL, FR

(73) Propriétaire/Owner:  
ETHYPHARM, FR

(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : FORME PHARMACEUTIQUE POUR LUTTER CONTRE LA SOUMISSION CHIMIQUE D'UN MEDICAMENT  
(54) Title: PHARMACEUTICAL FORM FOR COMBATING CHEMICAL SUBMISSION OF A MEDICAMENT



C1

(57) Abrégé/Abstract:

L'invention porte sur une forme pharmaceutique pour lutter contre la soumission chimique comprenant un principe actif et au moins un composé permettant la modification immédiate des caractéristiques organoleptiques d'une boisson dans laquelle est introduite la forme pharmaceutique, ledit composé étant choisi dans le groupe comprenant un agent opacifiant, un agent fluorescent, des particules flottantes, des particules perceptibles en bouche, des microgranules effervescentes, et leurs mélanges; elle porte également sur l'utilisation de ces composés pour lutter contre la soumission chimique et sur une méthode pour lutter contre la soumission chimique mettant en œuvre lesdites formes pharmaceutiques.

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(10) Numéro de publication internationale

WO 2012/007672 A1

PCT

(43) Date de la publication internationale  
19 janvier 2012 (19.01.2012)

(51) Classification internationale des brevets :  
*A61K 9/20* (2006.01)      *A61K 9/50* (2006.01)  
*A61K 9/26* (2006.01)      *G01N 33/52* (2006.01)

(74) Mandataires : **TOUATI, Catherine et al.**; CABINET PLASSERAUD, 52 rue de la Victoire, F-75440 Paris Cedex 09 (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2011/051601

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

(22) Date de dépôt international :  
5 juillet 2011 (05.07.2011)

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

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
10 55491      6 juillet 2010 (06.07.2010)      FR

## Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : PHARMACEUTICAL FORM FOR COMBATING CHEMICAL SUBMISSION OF A MEDICAMENT

(54) Titre : FORME PHARMACEUTIQUE POUR LUTTER CONTRE LA SOUMISSION CHIMIQUE D'UN MEDICAMENT

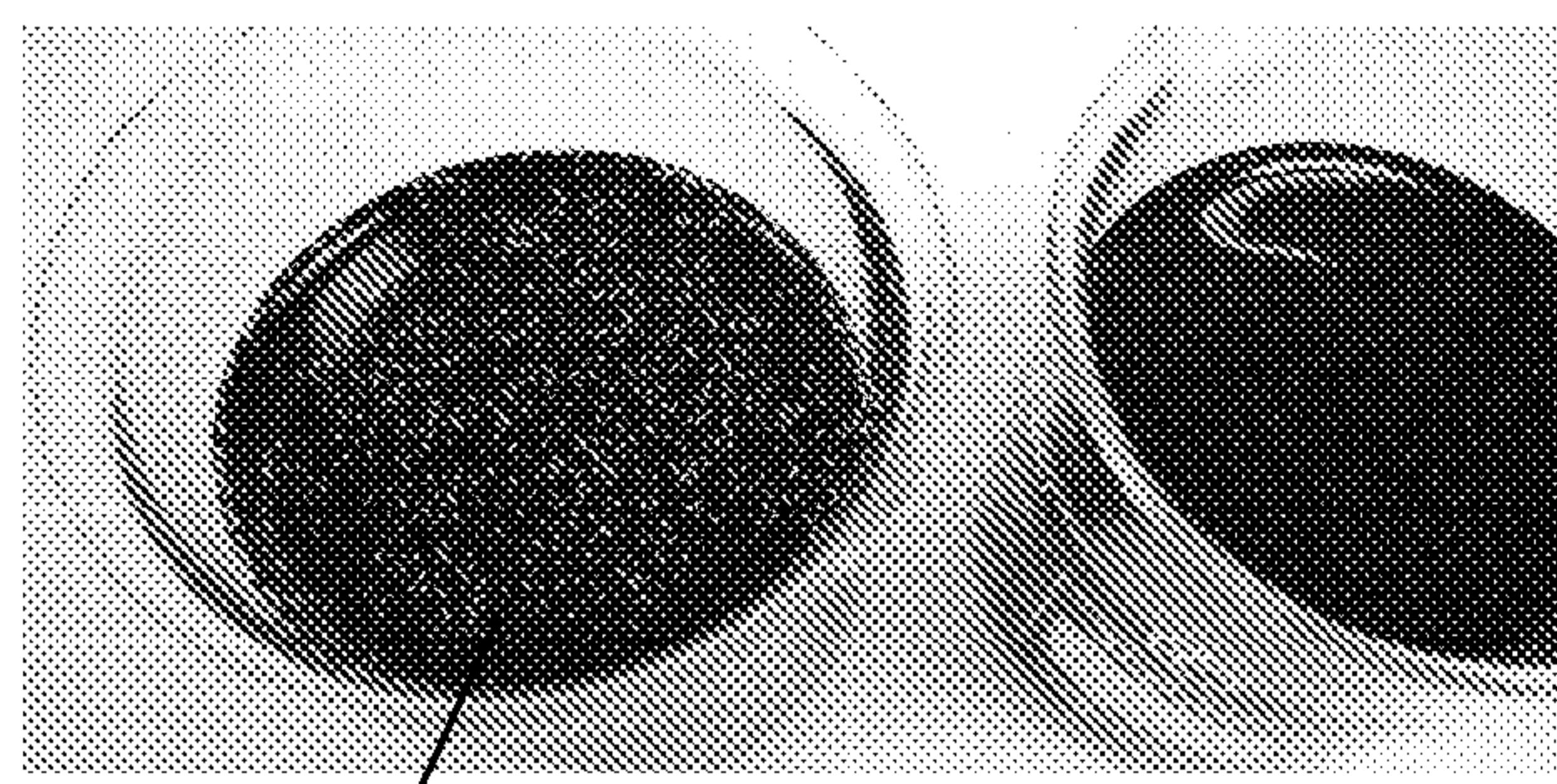


Figure 2

C1

WO 2012/007672 A1

(57) Abstract : The invention relates to a pharmaceutical form for combating chemical submission, comprising an active ingredient and at least one compound which enables immediate modification of the organoleptic characteristics of a beverage into which the pharmaceutical form is introduced, said compound being selected from the group comprising an opacifier, a fluorescent agent, floating particles, particles that are perceptible in the mouth, effervescent microgranules, and mixtures thereof; it also relates to the use of these compounds for combating chemical submission and to a method for combating chemical submission using said pharmaceutical forms.

(57) Abrégé :

[Suite sur la page suivante]

## WO 2012/007672 A1



— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv))

**Publiée :**

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

— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h))

---

L'invention porte sur une forme pharmaceutique pour lutter contre la soumission chimique comprenant un principe actif et au moins un composé permettant la modification immédiate des caractéristiques organoleptiques d'une boisson dans laquelle est introduite la forme pharmaceutique, ledit composé étant choisi dans le groupe comprenant un agent opacifiant, un agent fluorescent, des particules flottantes, des particules perceptibles en bouche, des microgranules effervescents, et leurs mélanges; elle porte également sur l'utilisation de ces composés pour lutter contre la soumission chimique et sur une méthode pour lutter contre la soumission chimique mettant en œuvre lesdites formes pharmaceutiques.

## FORME PHARMACEUTIQUE POUR LUTTER CONTRE LA SOUMISSION CHIMIQUE D'UN MEDICAMENT

L'invention a pour objet une forme pharmaceutique pour 5 lutter contre la soumission chimique.

Depuis un certain nombre d'années les délinquants utilisent les propriétés hypnotiques de certaines molécules pour droguer quelqu'un à son insu. Les délinquants n'hésitent pas à introduire subrepticement dans la boisson 10 de leur victime une forme pharmaceutique pour altérer le comportement de celle-ci, voire la rendre totalement incapable voire amnésique. Une fois la victime démunie de toute conscience, le délinquant peut profiter d'elle : vol, viol, extorsion de fonds. Par ailleurs, l'ingestion d'une 15 telle forme pharmaceutique sans respect des doses prescrites peut engendrer de sérieuses conséquences, notamment si elle est absorbée avec une quantité d'alcool. La forme pharmaceutique peut également produire des interactions délétères avec d'autres médicaments que la 20 victime aurait pris au préalable.

Il est connu de l'état de la technique un somnifère, le Rohypnol, largement utilisé à des fins illicites en raison de sa facilité de dissolution et de ses caractéristiques imperceptibles. La formulation de ce 25 médicament a été révisée pour aboutir à un comprimé vert à l'extérieur et bleu à l'intérieur, pelliculé donc lent à fondre, dégageant une couleur bleu. Cependant, la coloration bleue n'est visible qu'après un quart d'heure 30 d'immersion dans le liquide ; la victime n'est donc pas en mesure de détecter le somnifère introduit subrepticement si elle boit immédiatement sa boisson.

Il est également connu de l'état de la technique le document WO 2005/059541 qui porte sur un kit pour détecter les drogues introduites furtivement dans les boissons.

Toutefois, ce système ne protège que les personnes munies de ce kit.

Il est donc impératif et urgent de trouver un système permettant de détecter immédiatement le détournement 5 illicite de médicaments en cas de soumission chimique sans avoir recours à un dispositif ou à un kit de détection.

Un objectif essentiel de la présente invention est donc de proposer une forme pharmaceutique comprenant au moins un composé permettant la détection immédiate de 10 ladite forme pharmaceutique introduite illicitement dans une boisson. Un autre objectif est de pouvoir détecter la forme pharmaceutique quelque soit la nature, la couleur de la boisson.

#### **BREVE DESCRIPTION DES FIGURES**

15 La figure 1 est une photographie représentant un bécher contenant 250 mL d'eau (1) et un bécher dans lequel a été introduit un comprimé orodispersible de zolpidem comprenant 50 mg de silicate de calcium (agent opacifiant) (2).

20 La figure 2 est une photographie représentant un verre de coca et un verre de coca dans lequel a été introduit un comprimé C1 orodispersible de zolpidem comprenant des particules flottantes.

La figure 3 est une photographie représentant un verre 25 de coca dans lequel a été introduit un comprimé C2 orodispersible de zolpidem comprenant d'autres particules flottantes.

Le but de la présente invention est d'offrir une nouvelle forme pharmaceutique pour lutter contre la 30 soumission chimique. Ce but est atteint grâce à une formulation pharmaceutique comprenant un principe actif et au moins un composé permettant la modification immédiate des caractéristiques organoleptiques d'une boisson dans laquelle est introduite la forme pharmaceutique, ledit

composé étant choisi dans le groupe comprenant : un agent opacifiant, un agent fluorescent, des particules flottantes, des particules perceptibles en bouche, des microgranules effervescents, et leurs mélanges.

L'invention porte également sur une forme pharmaceutique pour la détection dans une boisson d'un principe actif qui modifie l'état de conscience d'une victime, ladite forme pharmaceutique comprenant :

- un principe actif qui modifie l'état de conscience d'une victime et,

- au moins un composé permettant la modification immédiate des caractéristiques organoleptiques de la boisson dans laquelle est introduite la forme pharmaceutique, ledit composé étant des particules flottantes et perceptibles en bouche présentant une densité inférieure à 1 et un diamètre total supérieur à 500  $\mu\text{m}$ , lesdites particules étant des microgranules comprenant un support neutre insoluble, ou rendu insoluble dans l'eau ou dans une solution alcoolique par enrobage avec un polymère insoluble choisi dans le groupe comprenant les dérivés non hydrosolubles de la cellulose, les dérivés de (co)polymères (méth)acryliques, les dérivés des polyvinylacétates et leurs mélanges, ou par enrobage d'une matière lipidique choisie dans le groupe comprenant le glycéryl palmitostéarate, les cires, les polyoxylglycérides et le glycéryl bénate ,

ladite forme pharmaceutique se présentant sous forme de comprimé à croquer ou de comprimé orodispersible.

L'invention porte également sur une méthode pour la détection immédiate dans une boisson d'une forme pharmaceutique introduite illicitement dans ladite boisson, ladite méthode comprenant :

\* la mise en solution dans une boisson d'une forme pharmaceutique comportant :

- un principe actif qui modifie l'état de conscience d'une victime et,

- au moins un composé permettant la modification immédiate des caractéristiques organoleptiques de ladite boisson, ledit composé étant des particules flottantes et perceptibles en bouche présentant une densité inférieure à 1 et un diamètre total supérieur à 500 µm, lesdites particules étant des microgranules comprenant un support neutre insoluble, ou rendu insoluble dans l'eau ou dans une solution alcoolique par enrobage avec un polymère insoluble choisi dans le groupe comprenant les dérivés non hydrosolubles de la cellulose, les dérivés de (co)polymères (méth)acryliques, les dérivés des polyvinylacétates et leurs mélanges, ou par enrobage d'une matière lipidique choisie dans le groupe comprenant le glycéryl palmitostéarate, les cires, les polyoxylglycérides et le glycéryl bénate,

ladite forme pharmaceutique se présentant sous forme de comprimé à croquer ou de comprimé orodispersible

\* la détection de la forme pharmaceutique dans ladite boisson par la modification immédiate des caractéristiques organoleptiques de la boisson, ladite modification se produisant en moins d'une minute à partir de l'introduction de la forme pharmaceutique dans la boisson.

L'invention porte également sur l'utilisation dans une forme pharmaceutique, d'au moins un composé permettant la modification immédiate des caractéristiques organoleptiques d'une boisson choisi dans le groupe comprenant un agent opacifiant, un agent fluorescent, des particules flottantes, des particules perceptibles en bouche, des microgranules effervescents, et leurs mélanges, pour lutter contre la soumission chimique.

L'invention porte également sur une méthode de détection telle que définie, dans laquelle la modification

des caractéristiques organoleptiques de la boisson se produit en moins de 30 secondes à partir de l'introduction de la forme pharmaceutique dans la boisson.

L'invention porte également sur une méthode de détection telle que définie, dans laquelle la modification des caractéristiques organoleptiques de la boisson se produit en moins de 15 secondes à partir de l'introduction de la forme pharmaceutique dans la boisson.

Selon la présente invention, par « soumission chimique » on entend l'administration à des fins criminelles ou délictuelles d'une substance psychoactive à l'insu de la victime.

#### **DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION**

La description détaillée de l'invention s'applique de façon indifférente à chacun des objets de l'invention.

La forme pharmaceutique selon l'invention comprend un principe actif et au moins un composé permettant la \_\_\_\_\_

détection immédiate de ladite forme pharmaceutique introduite illicitemen dans une boisson. Selon l'invention, le composé est choisi parmi :

- les agents opacifiants, et/ou
- 5 - les agents fluorescents, et/ou
- les particules flottantes, et/ou
- les particules perceptibles en bouche, et/ou
- les microgranules effervescents.

Dans le cadre de l'invention, les composés peuvent 10 être intégrés à la forme pharmaceutique individuellement ou en combinaison. On pourra par exemple réaliser une forme pharmaceutique contenant des particules flottantes, ou bien proposer une forme pharmaceutique comprenant un mélange des composés décrits ci-dessus.

15 La forme pharmaceutique est de préférence une forme pharmaceutique orale. Cependant il pourrait s'agir d'un autre type de forme pharmaceutique que le délinquant détournerait de sa destination première.

Dans la présente invention, on entend par "immédiate" 20 la modification des caractéristiques organoleptiques de la boisson qui se produit en moins d'une minute, de préférence en moins de 30 secondes, plus préférentiellement encore en moins de 15 secondes à partir de l'introduction de la forme pharmaceutique dans la boisson.

25 Selon un autre aspect de l'invention, le terme "immédiate" peut également être défini comme la modification des caractéristiques organoleptiques de la boisson qui se produit en moins d'une minute, de préférence en moins de 30 secondes, plus préférentiellement encore en 30 moins de 15 secondes à partir de l'introduction et l'agitation de la forme pharmaceutique dans la boisson. On entend par « agitation » une mise en mouvement du liquide, par exemple à l'aide d'une paille, cuillère, par mouvement du récipient.

Les agents opacifiants

Les agents opacifiants sont des composés minéraux qui permettent de troubler les boissons. Il peut s'agir de 5 silicates tels que le silicate de magnésium, le silicate d'aluminium (notamment le kaolin), le silicate de magnésium et d'aluminium, le silicate de calcium, le dioxyde de titane et leurs mélanges. Ces composés sont généralement présents au minimum en une quantité d'au moins 15 mg, de 10 préférence de 15 à 100 mg, préférentiellement encore de 20 mg à 60 mg et plus préférentiellement encore de 25 à 40 mg. En dessous de 15 mg, l'opacité pourrait s'avérer plus difficilement détectable à l'œil nu.

De façon avantageuse, les agents opacifiants intégrés 15 dans une forme pharmaceutique orale permettent de troubler les boissons dans lesquelles ils sont introduits. Ces agents sont particulièrement intéressants pour troubler les boissons transparentes et claires comme l'eau, le vin blanc, le jus de pomme, les spiritueux tels que la vodka, 20 le rhum blanc...

L'aspect opaque de la boisson apparaît dès les premières secondes après introduction et l'agitation de la forme pharmaceutique dans ladite boisson.

Les agents fluorescents

25 La forme pharmaceutique peut également comprendre un agent fluorescent en une quantité d'au moins 0,1 mg, de préférence en une quantité d'au moins 1 mg, préférentiellement encore entre 0,2 et 5 mg et plus préférentiellement encore entre 0,3 à 2 mg. Cet agent peut 30 être la fluorescéine et ses dérivés, le vert d'indocyanine.

Cet agent est visible dans tous types de boissons en présence de rayonnements ultra-violets et dans l'obscurité. Il permet de révéler la forme pharmaceutique le contenant en émettant une lumière fluorescente qui se dégage de la

boisson piégée. Cet agent est particulièrement utile pour avertir la victime lorsqu'elle se trouve dans un espace sombre où il est facile d'introduire furtivement un corps étranger dans une boisson.

5        Les particules flottantes et les particules perceptibles en bouche

Selon un autre aspect de l'invention, la forme pharmaceutique peut comprendre des particules flottantes et/ou des particules perceptibles en bouche. Ces particules 10 sont des microgranules comprenant un support neutre insoluble, ou rendu insoluble dans l'eau ou dans une solution alcoolique par enrobage avec un polymère insoluble ou par enrobage avec une matière lipide.

Microgranules

15        On entend par microgranules rendus insolubles dans l'eau ou dans une solution alcoolique, un support neutre constitué par des matériaux solubles dans l'eau ou dans une solution alcoolique recouverts d'au moins une couche de matériaux insolubles dans l'eau ou dans une solution 20 alcoolique et dont la fonction est de limiter, voire d'empêcher la pénétration de ces dits milieux vers le cœur du support.

De façon avantageuse, le support neutre insoluble dans l'eau ou dans une solution alcoolique comprend au moins un 25 excipient de nature hydrophobe choisi parmi : la cellulose, les dérivés de la cellulose (cellulose microcristalline), les dérivés des phosphates (phosphates de calcium), la silice et les dérivés des silicates (silicate de magnésium, silicate d'aluminium et leurs mélanges), la cire de 30 carnauba.

Dans le cadre de la présente invention, un support neutre soluble dans l'eau ou dans une solution alcoolique peut également être utilisé. Le support neutre soluble peut comprendre au moins un excipient choisi parmi : l'amidon,

le saccharose, les polyols tels que le mannitol ou le lactose et leurs mélanges.

Il est impératif que ce support neutre soluble soit rendu insoluble dans l'eau ou l'alcool en le recouvrant 5 d'une couche d'enrobage de nature :

- soit polymérique comprenant au moins un polymère hydrophobe et éventuellement une charge inerte et/ou un agent plastifiant et/ou un agent tensio-actif,
- soit lipidique comprenant au moins une matière 10 lipidique.

Dans le cadre de la présente invention, le support neutre insoluble peut également être recouvert par au moins une couche d'enrobage telle que décrite ci-dessus, dans la mesure où celle-ci n'augmente pas de façon rédhibitoire la 15 densité des particules.

Le taux d'enrobage représente le rapport de la quantité de masse sèche constituant la couche d'enrobage sur la masse totale du microgranule avant enrobage (en masse sèche). Le taux d'enrobage est compris entre 0,1% à 20 50% m/m, de préférence, de 2% à 30% m/m, et, plus préférentiellement encore, de 5% à 40% m/m.

Le taux d'enrobage est tel que les particules obtenues ont une densité inférieure à celle de la boisson dans laquelle elles vont être introduites, de préférence une 25 densité inférieure à 1, de telle sorte qu'elles restent à la surface de la boisson dans laquelle elles vont être introduites. De telles particules sont appelées particules flottantes.

Couche d'enrobage polymérique :

30 Le polymère hydrophobe utilisé pour assurer le caractère insoluble des microgranules est sélectionné dans le groupe des produits suivants : les dérivés non hydrosolubles de la cellulose, les dérivés de (co)polymères (méth)acryliques, les dérivés des polyvinylacétates et

leurs mélanges. Plus préférentiellement, le ou les polymère(s) hydrophobe(s) est (sont) choisi(s) dans le groupe de produits suivants : l'éthylcellulose, l'acétate butyrate de cellulose, l'acétate de cellulose, les 5 copolymères ammonio-méthacrylates type A et type B vendus sous le nom commercial Eudragit®, notamment l'Eudragit® RS 30D, l'Eudragit NE 30D, l'Eudragit® RL 30D, l'Eudragit® RS PO et l'Eudragit® RL PO de la famille des poly(éthyl acrylate, méthyl méthacrylate, triméthylamonioéthyl 10 méthacrylate), les polyvinylacétates et leurs mélanges.

La quantité de polymère hydrophobe est comprise entre 50% à 100%, de préférence de 70% à 100%, de la masse sèche de la couche d'enrobage.

Une charge inerte peut être présente dans la couche 15 d'enrobage à raison de 0 à 50% m/m, de préférence de 0 à 20% m/m, et, plus préférentiellement encore, de 5 à 20% de la masse sèche du polymère hydrophobe d'enrobage.

La charge inerte uniformément répartie dans l'enrobage est choisie dans le groupe comprenant notamment le talc, la 20 silice colloïdale anhydre, le stéarate de magnésium, le monostéarate de glycérol et leurs mélanges.

Lorsque l'enrobage est réalisé en voie aqueuse, un agent plastifiant peut être ajouté à la dispersion d'enrobage à raison de 0% à 50% m/m, de préférence, de 2% à 25% m/m, en masse sèche de polymère hydrophobe d'enrobage.

L'agent plastifiant est sélectionné notamment dans le groupe de produits suivants : le glycérol et ses esters, de préférence dans le sous-groupe suivant : les triglycérides à chaînes moyennes, les glycérides acétylés, glycéryl-monostéarate, glycéryl-triacétate, glycéryl-tributyrate, les phtalates, de préférence dans le sous-groupe suivant : dibutylphtalate, diéthylphtalate, diméthylphtalate, dioctylphtalate, les citrates, de préférence dans le sous-groupe suivant : acétyltributylcitrate,

acétyltriéthylcitrate, tributylcitrate, triéthylcitrate, les sébaçates, de préférence dans le sous-groupe suivant : diéthylsébaçate, dibutylsébaçate, les adipates, les azélates, les benzoates, le chlorobutanol, les polyéthylène 5 glycols, les huiles végétales, les fumarates, de préférence le diéthylfumarate, les malates, de préférence le diéthylmalate, les oxalates, de préférence le diéthyloxalate, les succinates ; de préférence le dibutylsuccinate, les butyrates, les esters de l'alcool 10 cétylique, les malonates, de préférence le diéthylmalonate, l'huile de ricin (celle-ci étant particulièrement préférée), et leurs mélanges.

Plus préférentiellement, l'agent plastifiant est sélectionné dans le groupe de produits suivants : les 15 monoglycérides acétylés notamment le Myvacet® 9-45, le triéthylcitrate (TEC), le dibutylsébaçate, la triacétine, et leurs mélanges.

L'agent tensioactif est optionnellement présent dans l'enrobage à raison de 0 à 30% m/m, de préférence de 0 à 20% m/m, et, plus préférentiellement encore, de 5 à 15% de la masse sèche de plastifiant. L'agent tensioactif est de préférence sélectionné dans le groupe de produits suivants : les sels alcalins ou alcalinoterreux des acides gras, le sodium dodécylique sulfate et le docusate de sodium 25 étant préférés, les huiles polyoxyéthylénées, de préférence l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée, les copolymères polyoxyéthylène-polyoxypropylène, les esters de sorbitan polyoxyéthylénés, les dérivés de l'huile de ricin polyoxyéthylénés, les stéarates, de préférence de calcium, 30 de magnésium, d'aluminium ou de zinc, les polysorbates, les stéaryl fumarates, de préférence de sodium, le bénzoate de glycérol, le chlorure de benzalkonium, le bromure d'acétyltriméthyl ammonium, l'alcool cétylique et leurs mélanges.

**Couche d'enrobage lipidique :**

Les microgranules peuvent également être enrobés par enrobage d'une matière lipidique.

La matière lipidique selon l'invention est sélectionnée 5 notamment dans le groupe de produits suivants : glycéryl palmitostéarate, les cires, les polyoxylglycérides, le glycéryl bhéname.

La quantité de matière lipidique est comprise entre 50 et 100 %, de préférence entre 80 et 100% de la masse sèche 10 de la couche d'enrobage.

La quantité de matière lipidique est choisie de telle sorte que la densité des particules résultantes soit inférieure à celle de la boisson dans laquelle elles vont être introduites, de préférence une densité inférieure à 1, 15 de telle sorte qu'elles restent à la surface de la boisson dans laquelle elles vont être introduites.

Les particules flottantes présentent un diamètre total (support neutre optionnellement enrobé compris entre 50 et 500  $\mu\text{m}$ , de préférence entre 200 et 500  $\mu\text{m}$  afin de ne pas 20 être perceptibles en bouche et assurer un certain confort pour le patient. En revanche, les particules perceptibles en bouche présentent quant à elles un diamètre total supérieur à 500  $\mu\text{m}$ , de préférence supérieur à 1 mm de façon à être perçues par les lèvres et surtout par les papilles. 25 La mesure du diamètre des particules flottantes et perceptibles en bouche est faite par granulométrie laser en voie sèche (granulomètre laser Malvern :mastersizer 2000).

De façon tout à fait avantageuse, lesdites particules perceptibles en bouche sont flottantes.

30 La quantité des particules flottantes et/ou perceptibles en bouche contenues dans la forme pharmaceutique est d'au moins 25 mg, de préférence 40 mg.

De façon préférée, les particules flottantes et/ou les particules perceptibles en bouche peuvent être colorées à

l'aide d'au moins un agent colorant suivant : l'indigocarmine, l'érythrosine, le brillant bleu FCF, l'alphazurine FG, le fast green FCF, la quinzarine green SS, l'orange II, la tartrazine, Sunset yellow FCF et/ou 5 peuvent être rendues fluorescentes à l'aide d'un agent fluorescent choisi dans le groupe comprenant la fluorescéine et ses dérivés et le vert d'indocyanine.

Avantageusement, le principe actif pourra également être coloré avec au moins un colorant tel que décrit ci-dessus afin d'empêcher le tri possible entre le principe actif et les particules flottantes et/ou les particules perceptibles en bouche.

Avantageusement encore, les particules flottantes et/ou perceptibles en bouche s'adaptent à tous types de 15 boisson.

Dès l'introduction de la forme pharmaceutique dans la boisson, les particules flottantes remontent immédiatement à la surface de la boisson et sont visibles à l'œil nu. Ces particules restent à la surface du liquide pendant au moins 20 5 minutes et de façon préférée pendant au moins 4 heures, plus préférentiellement pendant au moins 12 heures.

Les particules perceptibles en bouche, peuvent également être des particules flottantes. Elles sont quant à elles, détectées immédiatement lors de la prise de la 25 première gorgée de la boisson piégée.

#### Les microgranules effervescents

La forme pharmaceutique peut également comprendre des microgranules effervescents. Les microgranules effervescents comprennent un excipient basique qui créera 30 une effervescence lorsqu'il sera en présence d'une boisson acide de type soda ou bière.

Selon un premier aspect, les microgranules comprennent un support neutre (soluble, insoluble ou rendu insoluble) enrobé par des particules d'un agent alcalin choisi dans le

groupe comprenant le bicarbonate de sodium, le carbonate de calcium, et leurs mélanges.

La quantité d'agent alcalin est au moins supérieure à 5 mg, de préférence supérieure à 10mg et encore plus 5 préférentiellement supérieure à 20mg.

Lorsque la forme pharmaceutique contenant les microgranules effervescents est introduite dans une boisson acide, les particules d'agent(s) alcalin(s) au contact de l'acide présent créent une effervescence visible à l'œil 10 nu.

Selon un mode de réalisation particulier de l'invention les microgranules effervescents peuvent être enrobés. L'enrobage est suffisamment perméable pour permettre la libération des particules d'agent effervescent 15 sur une période d'au moins trente minutes à une heure. L'enrobage contient au moins un polymère insoluble de la famille des dérivés de la cellulose, des dérivés vinyliques ou des dérivés acryliques. Il peut comprendre un plastifiant et/ou un agent tensioactif. Il peut être 20 perméabilisé par ajout d'un agent porogène soluble comme par exemple des dérivés solubles de la cellulose, la povidone, un agent désintégrant.

La quantité de microgranules effervescents contenus dans la forme pharmaceutique est d'au moins 25 mg, de 25 préférence 40 mg.

De façon préférée, les microgranules effervescents peuvent être colorés à l'aide d'au moins un agent colorant choisi parmi : l'indigocarmine, l'érythrosine, le brillant bleu FCF, l'alphazurine FG, le fast green FCF, la 30 quinzarine green SS, l'orange II, la tartrazine, Sunset yellow FCF et/ou peuvent être rendus fluorescents à l'aide d'un agent fluorescent choisi dans le groupe comprenant la fluorescéine et ses dérivés et le vert d'indocyanine.

Ainsi, une effervescence colorée et/ou effervescence apparaîtra à la surface de la boisson après introduction de la forme pharmaceutique contenant les microgranules effervescents.

5        Le principe actif

L'invention est adaptée pour tout principe actif qui modifie l'état de conscience du patient. Plus particulièrement, le principe actif est choisi dans le groupe comprenant : les anxiolytiques par exemple les 10 benzodiazépines, les hypnotiques, les sédatifs, les analgésiques par exemple de type opioïde.

Les anxiolytiques sont une classe de médicaments psychotropes, de préférence choisi parmi l'Alprazolam, le Bromazépam, le Chlordiazépoxide, le Clobazam, le 15 Clonazépam, le Clotiazépam, le Clorazépate, le Diazépam, l'Estazolam, le Flunitrazépam, le Lorazépam, le Lormétabzépam, le Midazolam, le Nitrazépam, le Nordazépam, l'Oxazépam, le Prazépam, le Témazépam, le Tétrazépam, le Triazolam, la clozapine, l'olanzapine, la pirenzépine, le 20 zolpidem, lezopiclone, le zoléplon, le méprobamate, l'étifoxine, et leurs mélanges.

Les opioïdes sont de préférence choisi parmi l'Alfentanil, l'Aniléridine, le Butorphanol, le carfentanil, la Codéine, la Diamorphine (héroïne), le 25 Dextropropoxyphène, les Enképhalines, les Endorphines, le Fentanyl, l'Hydrocodone, l'Hydromorphone, la Méthadone, la Morphine, la Nalbuphine, l'Oxycodone, l'Oxymorphone, la Pentazocine, la Péthidine (méperidine), le Propoxyphène, le Rémifentanil, la Sufentanil, le Tramadol et la 30 Buprénorphine, et leurs mélanges.

Selon un aspect particulier de l'invention, le principe actif présent dans la forme pharmaceutique est sous forme solide.

Selon un mode de réalisation particulier, le principe actif pourra également être coloré à l'aide d'au moins un agent colorant. L'agent colorant peut être l'un de ceux décrits précédemment et/ou pourra être rendu fluorescent 5 par ajout d'un agent fluorescent tel que décrit précédemment.

Selon un autre mode de réalisation, le principe actif pourra être monté sur les particules flottantes et/ou sur les particules perceptibles en bouche.

10 Selon un mode particulier de l'invention et outre les composés qui sont décrits plus haut et qui permettent de lutter contre la soumission chimique, la forme pharmaceutique peut comprendre également au sein de sa matrice au moins un agent colorant hydrosoluble choisi dans 15 le groupe comprenant : l'indigocarmine ou E 132, l'érythrosine ou E 127, le brillant bleu FCF, l'alphazurine FG, le fast green FCF, la quinzarine green SS, l'orange II, la tartrazine, Sunset yellow FCF. Les agents colorants hydrosolubles pouvant être mis en œuvre dans l'invention 20 sont des colorants solubles dans tout liquide comprenant au moins en partie de l'eau et qui sont pharmaceutiquement acceptables.

L'agent colorant est présent en une quantité suffisante pour permettre une coloration assez intense pour 25 être perçue à l'œil nu et qui puisse apparaître dès les premières secondes après l'introduction et l'agitation de la forme pharmaceutique dans ladite boisson. Ainsi, l'agent colorant est présent à raison d'au moins 0,05 mg, de préférence de 0,2 à 5 mg, plus préférentiellement encore de 30 0,3 à 2 mg dans la forme pharmaceutique.

Lorsque l'agent colorant est de l'indigocarmine, une couleur bleu intense se dégage immédiatement de la forme pharmaceutique, colorant par exemple la boisson en bleu s'il s'agit d'une boisson incolore comme l'eau ou la

limonade, ou en vert s'il s'agit d'une boisson jaune comme le jus d'orange.

L'érythrosine, autre agent colorant, colore les boissons en rouge.

5        Boisson

Dans la présente demande, on utilisera le terme boisson pour désigner les boissons froides et les boissons chaudes, par exemple l'eau ; l'eau pétillante ; le vin (rouge, blanc, rosé) ; la bière (brune, blonde) ; les 10 liqueurs ; les spiritueux tels que la vodka, le rhum, l'eau-de-vie, la téquila, le whisky ; les cocktails ; les jus de fruits tels que le jus d'orange, le jus de raisin ; les sodas tel que le coca, la limonade ; le café ; le thé. Ces boissons sont données à titre indicatif mais aucunement 15 à titre limitatif.

Dans la présente invention, le récipient contenant une boisson dans laquelle la forme pharmaceutique peut être introduite a une contenance comprise entre 3 cl et 1 L.

Le procédé de préparation

20        En fonction de la nature du principe actif, il peut être sous forme de microcristaux, de microgranules ou mis en suspension et monté sur un support neutre.

Lorsqu'il est monté sur un support neutre, le principe actif se trouve sous forme de solution ou suspension dans 25 un solvant aqueux ou organique. Un agent liant, un diluant, un agent antistatique peuvent également être ajoutés.

Le support neutre peut être tout excipient inerte chimiquement et pharmaceutiquement, existant sous forme particulière, cristalline ou amorphe. On cite à titre 30 d'exemple des dérivés de sucres tels que le lactose, le saccharose, l'amidon hydrolysé (maltodextrines) ou encore des celluloses. Des mélanges tels que le saccharose et l'amidon ou à base de cellulose sont également utilisés pour la préparation de supports neutres sphériques.

Le principe actif peut également être mis sous forme de microgranules par un procédé en lui-même connu tel que, par exemple, l'extrusion-sphéronisation, le montage de principe actif en turbine perforée, en lit fluidisé et 5 autres.

Une fois obtenus, ces microgranules sont éventuellement enrobés en turbine ou lit fluidisé.

Les différents procédés de fabrication des microgranules par granulation par voie sèche ou par voie 10 humide, présentés dans « Remington's pharmaceutical Sciences, 16 ème Ed, 1980, Mack Publ. Co. of Easton, PA, USA,» peuvent être mis en œuvre dans la présente invention.

Le principe actif peut être enrobé par un polymère choisi en fonction du type de libération souhaitée (15 immédiate, contrôlée, retardé) ou en fonction de ses propriétés de masquage de goût.

Le principe actif est ensuite combiné avec au moins un agent permettant de lutter contre la soumission chimique et avec au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

20 Avantageusement, l'invention s'adapte à toute forme pharmaceutique, notamment à une forme orale, choisie parmi les comprimés non enrobés tels que les comprimés classiques, les comprimés à sucer, les comprimés sublinguaux, les comprimés à croquer, les comprimés 25 effervescents, les comprimés dispersibles, les comprimés orodispersibles ; une poudre pour sachets ou gélules, les films fins.

L'invention est plus particulièrement utile pour des compositions pharmaceutiques à libération immédiate, car le 30 malfaiteur souhaitera que l'effet de perte de vigilance soit le plus rapide possible. Elle pourrait cependant être adaptée à des formes à libération contrôlée.

L'homme du métier sait adapter la formulation en fonction de la forme pharmaceutique et de la libération souhaitées.

Les excipients pharmaceutiquement acceptables mis en œuvre dans les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont des excipients classiquement utilisés.

On peut citer à titre d'exemples:

- les liants : par exemple les dérivés de la cellulose tels que l'HPMC, en particulier les grades Pharmacoat® 603 et Pharmacoat® 606, ou l'hydroxypropylcellulose ou l'hydroxyéthylcellulose, la cellulose microcristalline, les dérivés de la polyvinylpyrrolidone, en particulier le grade PVP K 30, les dérivés du polyéthylène glycol, en particulier le polyéthylène glycol dont le poids moléculaire vaut entre 600 et 7000, tels que le PEG4000 et le PEG6000 notamment, et leurs mélanges, des dérivés vinyliques tels que le polyvinylalcool;

- les diluants : par exemple les diluants solubles tels que le lactose, le mannitol, les dérivés de la cellulose telle que la cellulose microcristalline;

- les conservateurs : par exemple les parabens, les anti-oxydants tel que l'acide ascorbique;

- les solubilisants : par exemple les poloxamers, les cyclodextrines;

- les délitants : par exemple la crospovidone, la croscarmellose sodique;

- les édulcorants : comme l'aspartam, l'acesulfam potassique;

- les lubrifiants : le stéarate de magnésium, le stéaryl fumarate de sodium, l'huile de coton;

- les arômes : tels que l'arôme menthe, citron, cerise noire, etc;

- les tensioactifs : les sels alcalins ou alcalinotterreux des acides gras, le sodium dodécyl sulfate

et le docusate de sodium, les huiles polyoxyéthylénées, de préférence l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée, les copolymères polyoxyéthylène- polyoxypropylène, les esters de sorbitan polyoxyéthylénés, les dérivés de l'huile de ricin polyoxyéthylénés, les stéarates, de préférence de calcium, de magnésium, d'aluminium ou de zinc, les polysorbates, les stéaryl fumarates, de préférence de sodium, le bénate de glycérol, le chlorure de benzalkonium, le bromure d'acetyltriméthyl ammonium, 10 l'alcool cétylique et leurs mélanges ;

- les agents d'écoulement (glidants) : par exemple la silice, le talc, leur mélange.

Dans le cadre de la présente invention, on entend par comprimé orodispersible un « comprimé multiparticulaire se désagrégant dans la bouche au contact de la salive en moins de 40 secondes». Selon un mode de réalisation particulier, l'invention porte sur un tel comprimé qui est à base d'un mélange d'excipients et de particules de principe actif enrobé présentant des caractéristiques intrinsèques de compression. La proportion de mélange d'excipients par rapport aux particules de principe actif enrobé est de 0,4 à 6, de préférence de 1 à 4 parties en poids. Le mélange d'excipients comprend :

- un agent de désagrégation ou délitant;

25 - un agent soluble diluant à propriétés liantes;

- un lubrifiant;

- un composé permettant de lutter contre la soumission chimique choisi dans le groupe comprenant les agents opacifiants, les agents fluorescents, les particules flottantes, les particules perceptibles en bouche, les 30 microgranules effervescentes, et leurs mélanges;

- éventuellement un agent perméabilisant, des édulcorants, des arômes;

- et éventuellement un agent colorant permettant de lutter contre la soumission chimique,

La proportion d'agent de désagrégation et d'agent soluble par rapport à la masse du comprimé étant de 1 à 5 15%, de préférence de 2 à 7% en poids pour le premier et de 30 à 90%, de préférence de 40 à 70% en poids pour le second.

L'agent soluble diluant à propriétés liantes est constitué par un polyol de moins de 13 atomes de carbone se 10 présentant soit sous la forme du produit directement compressible dont le diamètre moyen des particules est compris entre 100 et 500 micromètres, soit sous la forme d'une poudre dont le diamètre moyen des particules est inférieur à 100 micromètres, ce polyol étant de préférence 15 choisi dans le groupe comprenant le mannitol, le xylitol, le sorbitol et le maltitol, le sorbitol ne pouvant être utilisé seul.

L'agent de désagrégation est choisi dans le groupe comprenant notamment la carboxyméthylcellulose sodique 20 réticulée désignée dans le métier par le terme croscarmellose, la crospovidone et leur mélange. Grâce au choix et à la proportion de cet agent de désagrégation, le comprimé conserve une dureté acceptable pour des conditions de manipulation normales des comprimés lorsqu'ils sont 25 conservés en conditionnement étanche jusqu'à des températures d'au moins 30° C.

Le lubrifiant préférentiellement utilisé dans ce mélange d'excipients est choisi dans le groupe comprenant le stéarate de magnésium, le stéaryl fumarate de sodium, 30 l'acide stéarique, le polyoxyéthylène glycol micronisé (Macrogol 6000 micronisé), et leurs mélanges. Il peut être utilisé dans une proportion de 0,05 à 2% par rapport à la masse totale du comprimé.

Comme agent perméabilisant on utilise un composé choisi dans le groupe comprenant notamment des silices ayant une grande affinité pour les solvants aqueux, telles que la silice précipitée plus connue sous le nom de marque 5 Sylloid, les maltodextrines, les 1-cyclodextrines et leurs mélanges.

L'agent perméabilisant permet la création d'un réseau hydrophile qui facilite la pénétration de la salive et contribue ainsi à une meilleure désagrégation du comprimé.

10 Les différents composés et procédés de fabrication des comprimés orodispersibles décrits dans FR2785538, WO0027357, FR2679451, WO 93/01805, FR2766089, WO 00/51568, FR2790387, WO 03/039520, FR2831820 peuvent être mis en œuvre dans la présente invention.

15 L'invention va être décrite de façon plus détaillée ci-après, à l'aide des exemples qui sont donnés à titre d'illustration seulement.

### **EXEMPLES**

#### Exemple 1

20 On prépare des comprimés orodispersibles comprenant 10 mg de zolpidem et un agent opacifiant présentant la composition suivante:

constituants	%	mg/unité
Grains Zolpidem	32,8	82,1
Cellulose microcristalline	9,6	23,90
Mannitol	30,0	75,00
Crospovidone	5,0	12,50
Calcium silicate	20,0	50,00
Aspartam	1,0	2,50
Arôme	0,1	0,25
Silice	1,0	2,50
Mg stéarate	0,5	1,25
<i>Total</i>	<i>100,0</i>	<i>250,0</i>

Les comprimés orodispersibles sont préparés de la façon suivante.

On prépare dans un premier temps les grains de zolpidem qui présentent la composition centésimale 5 suivante :

NPTAB 190 (180-220µm)	56
Zolpidem tartrate	13
Hypromellose 603	7
HCl 1N	2
Aquacoat ECD30	13
Hypromellose 603	6
Triéthyl citrate	3

On dissout le zolpidem tartrate dans de l'eau à l'aide d'HCl, puis on prépare une dispersion par ajout d'hypromellose 603. Dans un lit fluidisé GPCG1 (Glatt), on 10 introduit des sphères de sucre NPTAB 190 et la dispersion préparée ci-dessus. On introduit ensuite une dispersion aqueuse d'aquacoat ECD30, triéthyl citrate et hypromellose 603 pour obtenir un enrobage de masquage de goût.

Les grains de zolpidem sont ensuite mélangés aux 15 excipients de compression. Le mélange pulvérulent est ensuite comprimé sur comprimeuse rotative (SVIAC PR12) dotée de poinçons ronds, convexes, à une force de compression de 5kN.

On obtient des comprimés de 250mg de diamètre 8,5mm 20 qui présentent les caractéristiques suivantes:

Dureté: 38N

Désagrégation (mesurée selon monographie 2.9.1 de la pharmacopée européenne 6.1): 15 sec

Friabilité (mesurée selon monographie 2.9.7 de la 25 pharmacopée européenne 6.1): 0,32%

Les comprimés sont agréables en bouche.

Un comprimé est introduit dans un récipient transparent contenant 250mL d'eau. Un trouble apparaît dès que le comprimé est désagrégé, comme ceci est illustré sur la figure 1.

5 La figure 1 est une photographie représentant un bécher contenant 250mL d'eau (1) et un bécher dans lequel a été introduit le comprimé préparé dans cet exemple (2).

Exemple 2

On prépare des comprimés classiques de zolpidem 10 comprenant un agent opacifiant présentant la formule générale suivante :

	%	Mg/unité
Grains Zolpidem	32,8	82,0
Cellulose microcristalline	10,0	25,0
Lactose	32,7	81,75
Calcium silicate	20,0	50,0
Povidone	3,0	7,5
Silice	1,0	2,50
Mg stéarate	0,5	1,25
<i>Total</i>	100,0	250,0

15 Les grains de zolpidem sont préparés de la même façon que dans l'exemple 1 ci-dessus. Ils sont ensuite mélangés aux excipients et le mélange pulvérulent est comprimé.

Un comprimé ainsi préparé est introduit dans un verre d'eau dans lequel il se dissout en formant un trouble très visible à l'œil nu.

Exemple 3

20 On prépare deux types de comprimés orodispersibles comprenant des particules flottantes présentant la formule suivante:

constituants	%	mg/unité
Grains Zolpidem	32,8	82,1
Cellulose microcristalline	9,6	23,90
Mannitol	30,0	75,00
Crospovidone	5,0	12,50
Particules flottantes	20,0	50,00
Aspartam	1,0	2,50
Arôme	0,1	0,25
Silice	1,0	2,50
Mg stéarate	0,5	1,25
<i>Total</i>	<i>100,0</i>	<i>250,0</i>

Ces comprimés sont préparés comme dans l'exemple 1, à l'exception que l'on remplace le silicate de calcium par 5 des particules flottantes.

Pour la première série de comprimés (C1) les particules flottantes sont préparées de la manière suivante:

Des neutres NPTAB 190 (180-220µm) sont enrobés avec 10 une dispersion aqueuse d'éthylcellulose, triacétine et talc. Le facteur d'enrobage est de 30% de masse sèche et le ratio talc/polymère est de 1 :2.

Pour la seconde série de comprimés (C2) les particules flottantes sont des particules de calcium phosphate 15 dibasique dihydrate enrobées par glycéryl palmitostéarate. Le rapport glycéryl palmitostéarate / phosphate de calcium dibasique dihydrate est 1 :4.

Les comprimés des deux séries se désintègrent en moins de 30s, et présentent une sensation agréable en bouche.

20 Un comprimé de chaque type est introduit dans un verre de coca cola. La désintégration se fait immédiatement et la présence de particules à la surface du coca cola est

détectable à l'œil nu. Ces particules flottantes sont visibles à la surface pendant plus de 3 heures.

Les résultats sont présentés sur les figures 2 et 3 qui représentent respectivement une photographie d'un verre 5 de coca et d'un verre de coca dans lequel a été introduit un comprimé C1 ou un comprimé C2. Les photographies ont été prises 5 minutes après l'introduction du comprimé. La présence des particules flottantes était néanmoins détectable beaucoup plus rapidement, environ 30 secondes 10 après l'introduction des comprimés.

Exemple 4

On prépare des gélules de morphine à libération immédiate comprenant des particules flottantes de la façon suivante:

15 Dans un lit fluidisé GPCG1 (Glatt), on introduit des neutres de sucre SP (400-600µm) et on pulvérise sur eux une dispersion aqueuse de sulfate de morphine et d'hydromellose 603, de façon à obtenir la composition centésimale suivante: 43% de neutre SP, 42% de sulfate de 20 morphine et 15% d'hydromellose.

Séparément on prépare des particules flottantes de calcium phosphate dibasique dihydrate enrobées par glycéryl palmitostéarate comme mentionné dans l'exemple 3.

Dans des gélules on introduit 40mg de particules 25 flottantes et la quantité nécessaire de granules de morphine pour obtenir le dosage souhaité 10mg, 20mg ou 30mg de morphine.

Les deux populations de particules présentes dans la gélule ne sont pas distinguables à l'œil nu.

30 Lorsque le contenu d'une de ces gélules est introduit dans une boisson, les particules flottantes deviennent immédiatement apparentes à la surface de la boisson.

Exemple 5

On prépare des gélules de sulfate de morphine comme dans l'exemple précédent mais en utilisant des neutres de diamètre 250-300 µm et en remplaçant les particules 5 flottantes par des particules flottantes préparées de la façon suivante: Des neutres NPTAB (300-350µm) sont enrobés avec une dispersion aqueuse d'éthylcellulose, triacétine et talc. Le facteur d'enrobage est de 40% de masse sèche et le ratio talc/polymère est de 1 :2.

10 Les deux populations de particules sont introduites dans des gélules. Les deux populations de particules ne sont pas distinguables à l'œil nu.

Le contenu d'une gélule est introduit dans une canette de coca-cola. Les particules flottantes remontent 15 immédiatement à la surface et dès que la personne porte la boisson à la bouche, elle ressent la présence des microparticules, signe qu'une substance a été introduite dans la canette.

Exemple 6

20 On prépare des comprimés orodispersibles comprenant 5 mg de zolpidem et un agent fluorescent présentant la composition suivante :

	%	Mg/unité
Grains Zolpidem	32,8	41,05
Cellulose microcristalline	10,0	12,50
Mannitol	43,7	54,57
Crospovidone	10,0	12,50
Aspartam	1,0	1,25
Arôme	0,1	0,13
Fluorescéine	0,4	0,50
Silice	1,0	1,25
Mg stéarate	1,0	1,25
<i>Total</i>	<i>100,0</i>	<i>125,0</i>

Les comprimés orodispersibles sont préparés de la façon suivante.

On prépare dans un premier temps les grains de zolpidem qui présentent la composition centésimale 5 suivante :

NPTAB 190 (180-220µm)	56
Zolpidem tartrate	13
Hypromellose 603	7
HCl 1N	2
Aquacoat ECD30	13
Hypromellose 603	6
Triéthyl citrate	3

On dissout le zolpidem tartrate dans de l'eau à l'aide d'HCl, puis on prépare une dispersion par ajout d'hypromellose 603. Dans un lit fluidisé GPCG1 (Glatt), on 10 introduit des sphères de sucre NPTAB 190 et la dispersion préparée ci-dessus. On introduit ensuite une dispersion aqueuse d'aquacoat ECD30, triéthyl citrate et hypromellose 603 pour obtenir un enrobage de masquage de goût.

Les grains de zolpidem sont ensuite mélangés aux 15 excipients de compression. Le mélange pulvérulent est ensuite comprimé sur comprimeuse rotative (SVIAC PR12) dotée de poinçons ronds, convexes, à une force de compression de 5kN

On obtient des comprimés de 125mg de diamètre 7 mm qui 20 présentent les caractéristiques suivantes:

Dureté: 24N

Désagrégation (mesurée selon monographie 2.9.1 de la pharmacopée européenne 6.1): 15 sec

Friabilité (mesurée selon monographie 2.9.7 de la 25 pharmacopée européenne 6.1): 0,03%

Les comprimés sont agréables en bouche.

Un comprimé est introduit dans un récipient transparent contenant 250mL d'eau. La surface de l'eau devient fluorescente dès que le comprimé est désagrégé.

**Exemple 7**

5 On prépare des comprimés orodispersibles comprenant 10 mg de zolpidem, des particules flottantes et un agent fluorescent présentant la composition suivante :

	<b>mg/unité</b>	<b>%</b>
Gr. Zolpidem Tartrate*	80.0	26.7
Avicel PH 200	30.0	10.0
Mannitol SD 200	99.7	33.2
<b>Particules flottantes</b>	<b>50.0</b>	<b>16.7</b>
Kollidon CL	30.0	10.0
Aspartam	3.0	1.0
Arôme blackcherry	0.3	0.1
<b>Fluorescéine sodique</b>	<b>1.0</b>	<b>0.33</b>
Syloid 244 FP	3.0	1.0
Stéarate Mg	3.0	1.0
Total	300.0	100.0

10 Ces comprimés sont préparés comme dans l'exemple 1, à l'exception que l'on remplace le silicate de calcium par des particules flottantes et de la fluoroscéine sodique.

Les particules flottantes sont préparées de la manière suivante: des neutres NPTAB 190 (180-220 $\mu$ m) sont enrobés avec une dispersion aqueuse d'éthylcellulose et de Myvacet® (monoglycéride acétylé) 9-45. Le facteur d'enrobage est de 15 30% de masse sèche et le ratio plastifiant/polymère est de 24%.

Les comprimés se désintègrent en moins de 15s, et présentent une sensation agréable en bouche.

20 Un comprimé est introduit dans un verre de coca cola. La désintégration se fait immédiatement et la présence de

particules à la surface du coca cola est détectable à l'œil nu. Ces particules flottantes sont visibles à la surface pendant plus de 3 heures.

REVENDICATIONS

1. Forme pharmaceutique pour la détection dans une boisson d'un principe actif qui modifie l'état de conscience d'une victime, ladite forme pharmaceutique comprenant :

- un principe actif qui modifie l'état de conscience d'une victime et,

- au moins un composé permettant la modification immédiate des caractéristiques organoleptiques de la boisson dans laquelle est introduite la forme pharmaceutique, ledit composé étant des particules flottantes et perceptibles en bouche présentant une densité inférieure à 1 et un diamètre total supérieur à 500 µm, lesdites particules étant des microgranules comprenant un support neutre insoluble, ou rendu insoluble dans l'eau ou dans une solution alcoolique par enrobage avec un polymère insoluble choisi dans le groupe comprenant les dérivés non hydrosolubles de la cellulose, les dérivés de (co)polymères (méth)acryliques, les dérivés des polyvinylacétates et leurs mélanges, ou par enrobage d'une matière lipidique choisie dans le groupe comprenant le glycéryl palmitostéarate, les cires, les polyoxylglycérides et le glycéryl bétéate,

ladite forme pharmaceutique se présentant sous forme de comprimé à croquer ou de comprimé orodispersible.

2. La forme pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le principe actif est choisi dans le groupe comprenant : les anxiolytiques, les hypnotiques, les sédatifs, et les analgésiques.

3. La forme pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un agent opacifiant qui est un composé minéral choisi dans le groupe comprenant les silicates, le dioxyde de titane et leurs mélanges.

4. La forme pharmaceutique selon la revendication 3, caractérisée en ce que l'agent opacifiant est un composé minéral choisi parmi le groupe comprenant le silicate de magnésium, le silicate d'aluminium, le silicate de magnésium et d'aluminium et le silicate de calcium.

5. La forme pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 3 et 4, caractérisée en ce que l'agent opacifiant est présent en une quantité d'au moins 15 mg.
6. La forme pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 3 à 5, caractérisée en ce que l'agent opacifiant est présent en une quantité de 15 à 100 mg.
7. La forme pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 3 à 6, caractérisée en ce que l'agent opacifiant est présent en une quantité de 20 à 60 mg.
8. La forme pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 3 à 7, caractérisée en ce que l'agent opacifiant est présent en une quantité de 25 à 40 mg.
9. La forme pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un agent fluorescent choisi dans le groupe comprenant la fluorescéine et ses dérivés et le vert d'indocyanine.
10. La forme pharmaceutique selon la revendication 9, caractérisée en ce que l'agent fluorescent est présent en une quantité d'au moins 0,1 mg.
11. La forme pharmaceutique selon la revendication 9 ou 10, caractérisée en ce que l'agent fluorescent est présent en une quantité d'au moins 1 mg.
12. La forme pharmaceutique selon la revendication 9 ou 10, caractérisée en ce que l'agent fluorescent est présent en une quantité entre 0,2 et 5 mg.
13. La forme pharmaceutique selon la revendication 9 ou 10, caractérisée en ce que l'agent fluorescent est présent en une quantité entre 0,3 à 2 mg.
14. La forme pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que les particules flottantes et perceptibles en bouche sont présentes en une quantité d'au moins 25 mg.

15. La forme pharmaceutique selon la revendication 14, caractérisée en ce que les particules flottantes et perceptibles en bouche sont présentes en une quantité d'au moins 40 mg.

16. La forme pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre des microgranules effervescents qui comprennent un excipient basique choisi dans le groupe comprenant le bicarbonate de sodium, le carbonate de calcium, et leurs mélanges.

17. La forme pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un agent colorant hydrosoluble choisi dans le groupe comprenant l'indigocarmine, l'érythrosine, le brillant bleu FCF, l'alphazurine FG, le fast green FCF, la quinzarine green SS, l'orange II, la tartrazine, et Sunset yellow FCF.

18. La forme pharmaceutique selon la revendication 17, caractérisée en ce que l'agent colorant est présent en une quantité d'au moins 0,05 mg dans la forme pharmaceutique.

19. La forme pharmaceutique selon la revendication 18, caractérisée en ce que l'agent colorant est présent en une quantité de 0,2 à 5 mg dans la forme pharmaceutique.

20. La forme pharmaceutique selon la revendication 19, caractérisée en ce que l'agent colorant est présent en une quantité de 0,3 à 2 mg dans la forme pharmaceutique.

21. Méthode pour la détection immédiate dans une boisson d'une forme pharmaceutique introduite illicitement dans ladite boisson, ladite méthode comprenant :

\* la mise en solution dans une boisson d'une forme pharmaceutique comportant :

- un principe actif qui modifie l'état de conscience d'une victime et,
- au moins un composé permettant la modification immédiate des caractéristiques organoleptiques de ladite boisson, ledit composé étant des particules flottantes et perceptibles en bouche présentant une densité inférieure à 1 et un diamètre total

supérieur à 500 µm, lesdites particules étant des microgranules comprenant un support neutre insoluble, ou rendu insoluble dans l'eau ou dans une solution alcoolique par enrobage avec un polymère insoluble choisi dans le groupe comprenant les dérivés non hydrosolubles de la cellulose, les dérivés de (co)polymères (méth)acryliques, les dérivés des polyvinylacétates et leurs mélanges, ou par enrobage d'une matière lipidique choisie dans le groupe comprenant le glycéryl palmitostéarate, les cires, les polyoxylglycérides et le glycéryl bénate,

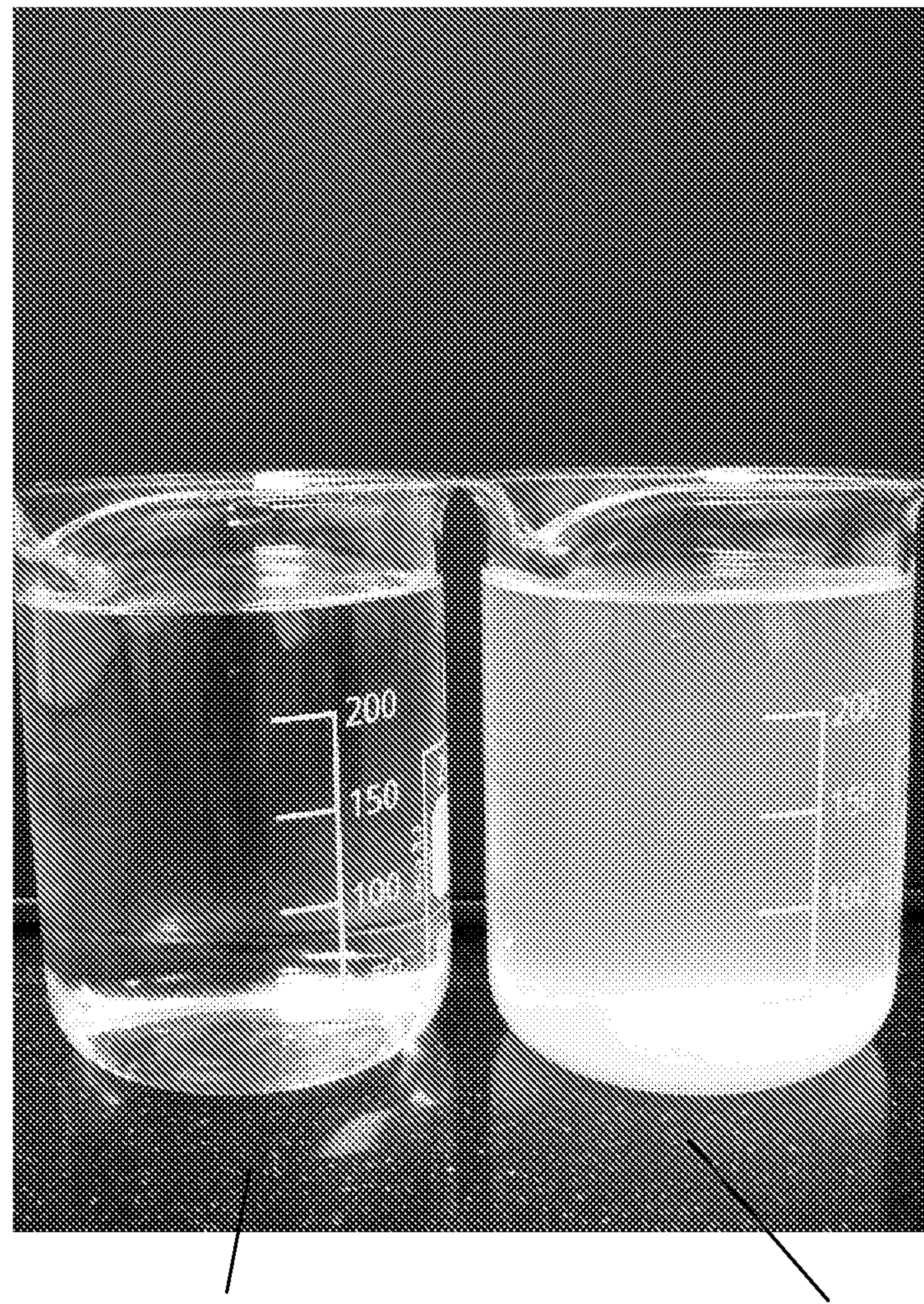
ladite forme pharmaceutique se présentant sous forme de comprimé à croquer ou de comprimé orodispersible

\* la détection de la forme pharmaceutique dans ladite boisson par la modification immédiate des caractéristiques organoleptiques de la boisson, ladite modification se produisant en moins d'une minute à partir de l'introduction de la forme pharmaceutique dans la boisson.

**22.** Méthode de détection selon la revendication 21, dans laquelle la modification des caractéristiques organoleptiques de la boisson se produit en moins de 30 secondes à partir de l'introduction de la forme pharmaceutique dans la boisson.

**23.** Méthode de détection selon la revendication 22, dans laquelle la modification des caractéristiques organoleptiques de la boisson se produit en moins de 15 secondes à partir de l'introduction de la forme pharmaceutique dans la boisson.

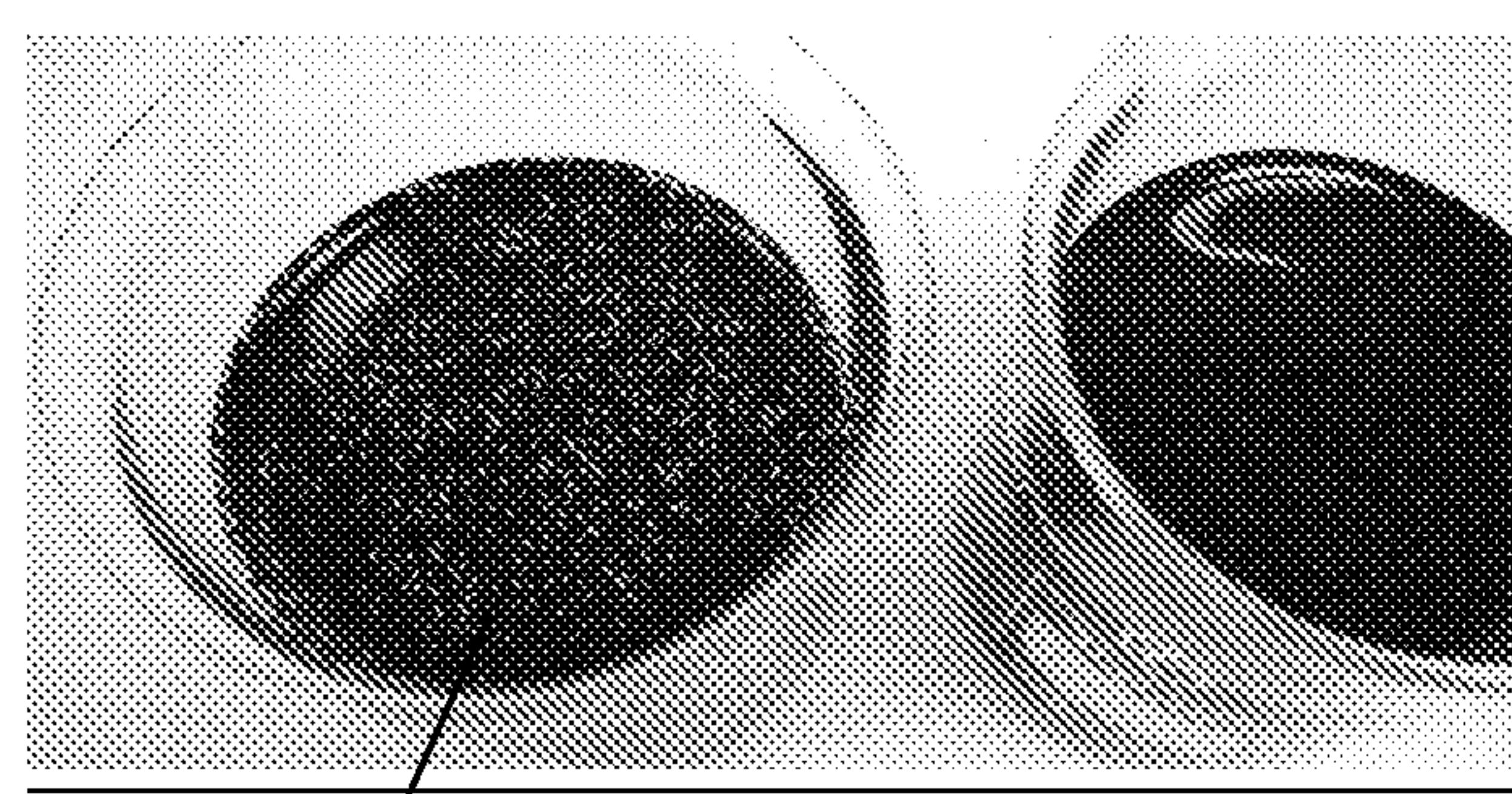
1/2



1

2

Figure 1



C1

Figure 2

2/2

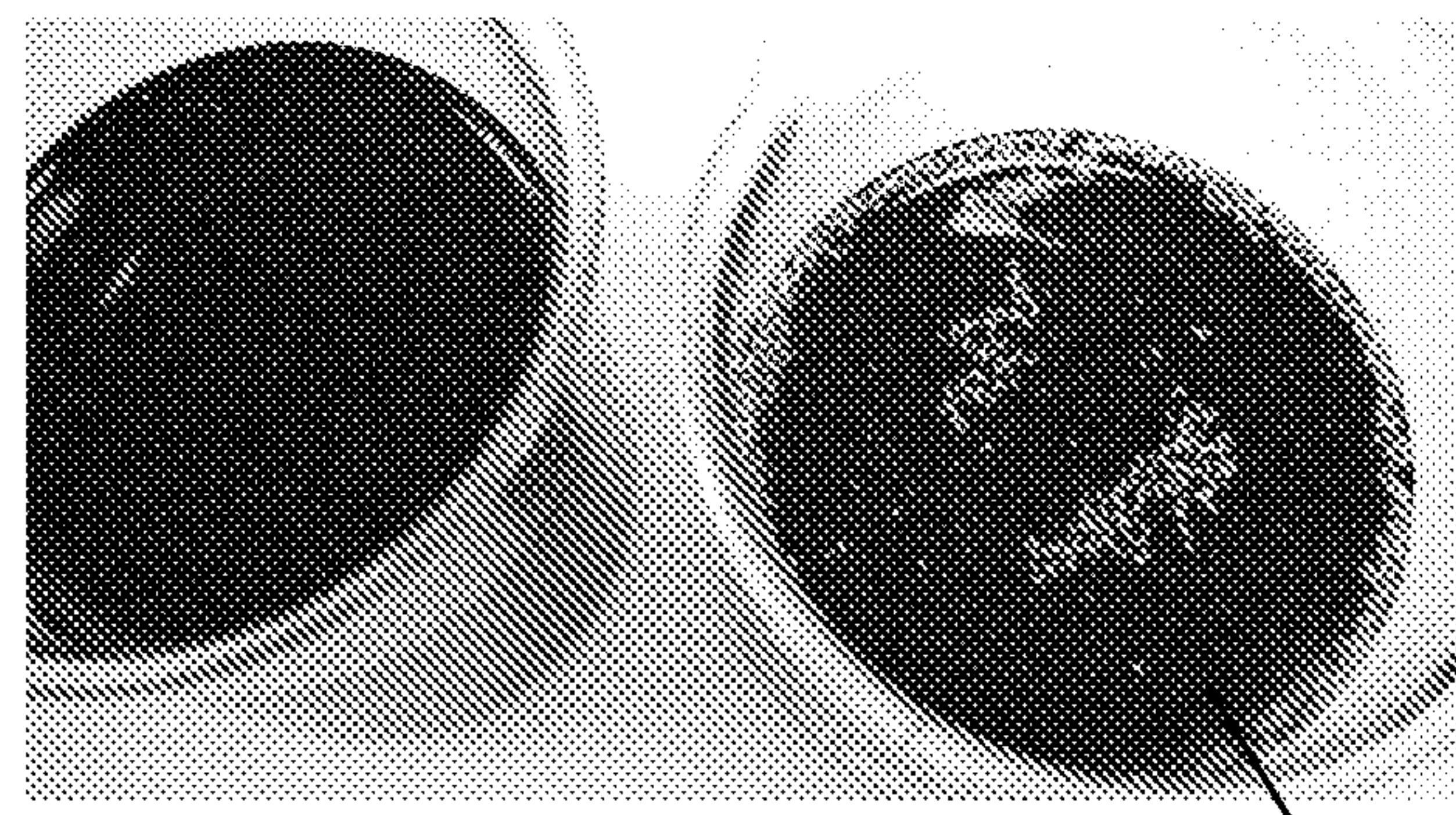
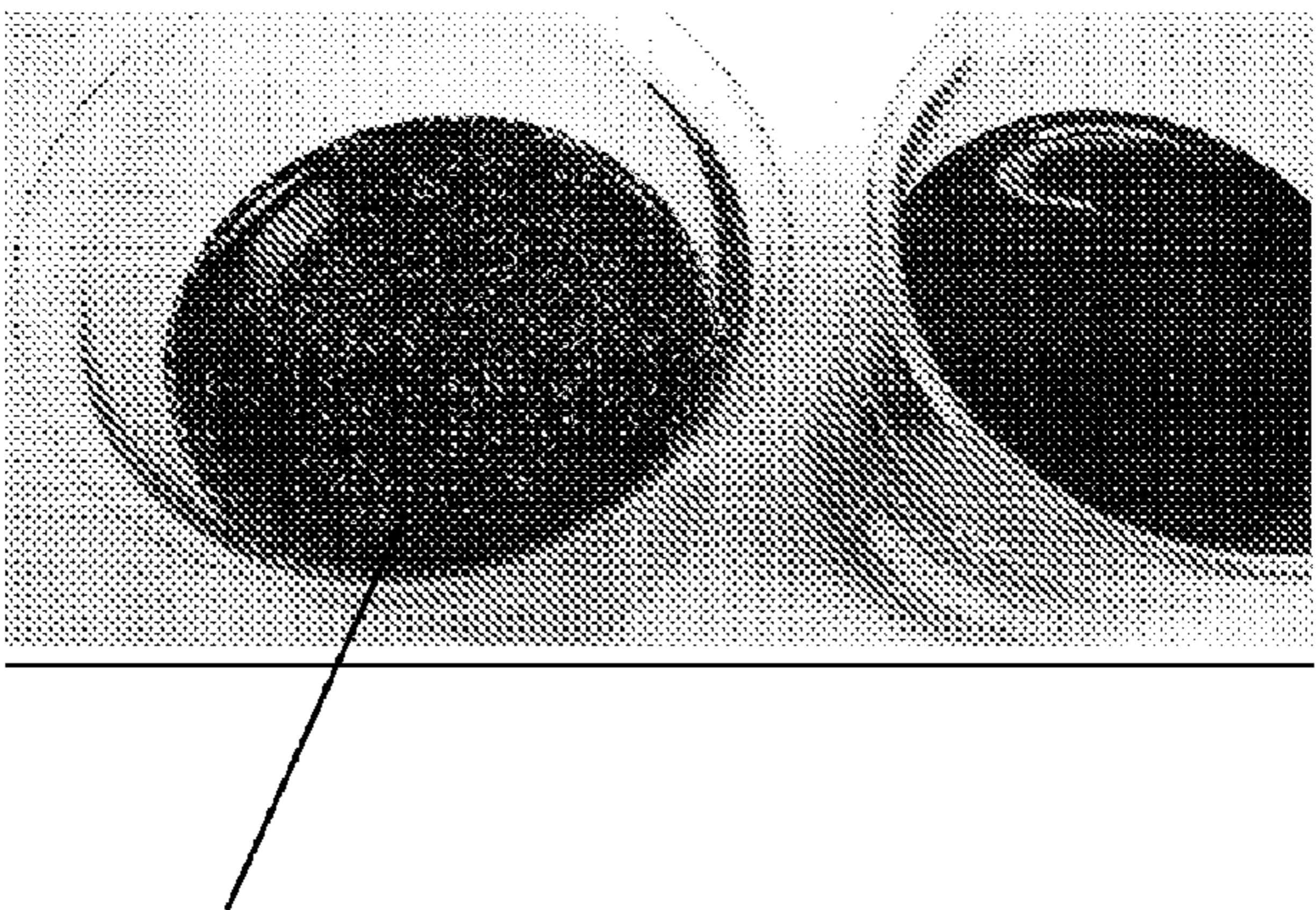


Figure 3

C2



C1