



Office de la Propriété
Intellectuelle
du Canada

Un organisme
d'Industrie Canada

Canadian
Intellectual Property
Office

An agency of
Industry Canada

CA 2802402 A1 2012/01/26

(21) **2 802 402**

**(12) DEMANDE DE BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT APPLICATION**

(13) A1

(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2011/07/05
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2012/01/26
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2012/12/11
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2011/051600
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2012/010765
(30) Priorité/Priority: 2010/07/06 (FR10 55490)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *G01N 31/22* (2006.01)

(71) Demandeur/Applicant:
ETHYPHARM, FR

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

(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : METHODE POUR LUTTER CONTRE LA SOUMISSION CHIMIQUE, UTILISATION D'AGENT COLORANT
POUR LUTTER CONTRE LA SOUMISSION CHIMIQUE ET COMPOSITION PHARMACEUTIQUE PERMETTANT LA
MISE EN OEUVRE DE LA METHODE
(54) Title: METHOD AND AGENT FOR DETECTING DRUGS IN BEVERAGES

(57) Abrégé/Abstract:

La présente invention porte sur une méthode pour lutter contre la soumission chimique comprenant: la mise en solution dans une boisson d'une forme pharmaceutique comportant un principe actif et au moins 0,05 mg, de préférence de 0,2 à 5 mg, plus préférentiellement encore de 0,3 à 2 mg d'au moins un agent colorant hydrosoluble choisi parmi: l'indigocarmine ou E 132, l'erythrosine 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, la détection de la forme pharmaceutique caractérisée par la modification immédiate de la couleur de la boisson; elle porte également sur l'utilisation dudit colorant pour lutter contre la soumission chimique, ainsi que sur une forme pharmaceutique solide non pelliculée comprenant ledit colorant.

(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 2012/010765 A1

PCT

(43) Date de la publication internationale
26 janvier 2012 (26.01.2012)

(51) Classification internationale des brevets :
G01N 31/22 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2011/051600

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

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
10 55490 6 juillet 2010 (06.07.2010) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
ETHYPHARM [FR/FR]; 194 Bureaux de la Colline, Bâtiment D, F-92213 St Cloud Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : HERRY, Catherine [FR/FR]; 5A, rue des Ecameaux, F-27670 Saint-Ouen du Tilleul (FR). CONTAMIN, Pauline [FR/FR]; 10, rue du Centre, F-76220 La Feuillie (FR). DUPAU, Emmanuel [FR/FR]; 16 rue Pavée, La pléiade, Appt 152 5e etage, F-76100 Rouen (FR).

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

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

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 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).

Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

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

Publiée :

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

(54) Title : METHOD AND AGENT FOR DETECTING DRUGS IN BEVERAGES

(54) Titre : MÉTHODE ET AGENT POUR LA DETECTION DE DROGUES DANS LES BOISSON

(57) Abstract : The present invention relates to a method for combating chemical submission, which comprises: putting into solution, in a beverage, a pharmaceutical form comprising an active ingredient and at least 0.05 mg, preferably from 0.2 to 5 mg, even more preferentially from 0.3 to 2 mg of at least one water-soluble colouring agent chosen from: indigocarmine or E 132, erythrosine or E 127, brilliant blue FCF, alphazurine FG, fast green FCF, quinizarine green SS, orange II, tartrazine and Sunset yellow FCF, detecting the pharmaceutical form, said detection being characterized by the immediate change in colour of the beverage; it also relates to the use of said colorant for combating chemical submission, and also to a non-film-coated solid pharmaceutical form comprising said colorant.

(57) Abrégé : La présente invention porte sur une méthode pour lutter contre la soumission chimique comprenant: la mise en solution dans une boisson d'une forme pharmaceutique comportant un principe actif et au moins 0,05 mg, de préférence de 0,2 à 5 mg, plus préférentiellement encore de 0,3 à 2 mg d'au moins un agent colorant hydrosoluble choisi parmi: l'indigocarmine ou E 132, l'érythrosine ou E 127, le brillant bleu FCF, l'alphazurine FG, le fast green FCF, la quinizarine green SS, l'orange II, la tartrazine, Sunset yellow FCF, la détection de la forme pharmaceutique caractérisée par la modification immédiate de la couleur de la boisson; elle porte également sur l'utilisation dudit colorant pour lutter contre la soumission chimique, ainsi que sur une forme pharmaceutique solide non pelliculée comprenant ledit colorant.

WO 2012/010765 A1

**METHODE POUR LUTTER CONTRE LA SOUMISSION CHIMIQUE,
UTILISATION D'AGENT COLORANT POUR LUTTER CONTRE LA
SOUMISSION CHIMIQUE ET COMPOSITION PHARMACEUTIQUE
PERMETTANT LA MISE EN ŒUVRE DE LA METHODE**

5

L'invention a pour objet une méthode pour 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 malfaiteurs n'hésitent pas à introduire subrepticement dans la boisson de leur victime une forme pharmaceutique pour altérer le comportement de celle-ci, voire la rendre totalement amnésique. Une fois la victime démunie de toute conscience, le malfaiteur peut profiter d'elle : vol, viol, extorsion de fonds. Par ailleurs, l'ingestion d'une 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 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 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 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 une méthode permettant de détecter immédiatement le détournement 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 une telle méthode mettant en œuvre une forme pharmaceutique comprenant au moins un composé permettant la détection immédiate de ladite forme pharmaceutique introduite illicitement dans une boisson. L'invention porte également sur cette forme pharmaceutique.

Le but de la présente invention est d'offrir une nouvelle méthode pour lutter contre la soumission chimique. Ce but est atteint grâce à une méthode pour lutter contre la soumission chimique comprenant :

- la mise en solution dans une boisson d'une forme pharmaceutique solide comportant un principe actif et au moins 0,05 mg, de préférence de 0,2 à 5 mg, plus préférentiellement encore de 0,3 à 2 mg d'au moins un agent colorant hydrosoluble acceptable par voie orale 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, Sunset yellow FCF,

- la détection de la forme pharmaceutique par la modification immédiate de la couleur de la boisson.

L'invention porte sur l'utilisation dans une forme pharmaceutique solide, d'au moins 0,05 mg, de préférence de 0,2 à 5 mg, plus préférentiellement encore de 0,3 à 2mg d'au moins un agent colorant hydrosoluble choisi parmi 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.pour lutter contre la soumission chimique.

L'invention porte également sur une forme pharmaceutique solide non pelliculée pour lutter contre la soumission chimique comprenant un principe actif et au moins 0,05 mg, de préférence de 0,2 à 5 mg, plus préférentiellement encore de 0,3 à 2 mg d'au moins un agent colorant hydrosoluble choisi parmi 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 des excipients pharmaceutiquement acceptables.

Dans la présente invention, par "forme pharmaceutique solide non pelliculée", on entend toute forme solide qui ne comprend pas d'enrobage sur sa surface la plus externe destinée à être en contact avec le milieu dans lequel elle est dissoute ou avec les muqueuses. Ainsi, dans le cas d'un comprimé, celui-ci ne comportera pas de pelliculage externe. Pour autant, la substance active pourra être présente au sein de ce comprimé dans ou sous la forme de granules enrobés.

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 des différents éléments constituants l'invention s'applique de façon indifférente à tous les objets de l'invention : procédé, utilisation, 5 composition.

La forme pharmaceutique solide selon l'invention comprend un principe actif et au moins un agent colorant hydrosoluble, qui permet la détection immédiate de ladite forme pharmaceutique introduite illicitement dans une 10 boisson.

L'agent colorant intégré dans une forme pharmaceutique permet de colorer la boisson dans laquelle la forme pharmaceutique est introduite. Cet agent est particulièrement intéressant car il permet de colorer 15 tous les types de boisson, qu'elles soient limpides ou opaques à l'exception des boissons très foncées comme le café ou le coca.

Les agents colorants hydrosolubles

Selon un premier aspect de l'invention, les agents 20 colorants hydrosolubles pouvant être mis en œuvre dans l'invention sont des colorants solubles dans tout liquide comprenant au moins en partie de l'eau et qui sont pharmaceutiquement acceptables. De tels agents colorants peuvent être choisis dans le groupe suivant : 25 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.

L'agent colorant est présent en une quantité 30 suffisante pour permettre une coloration assez intense pour être perçue à l'œil nu et qui puisse apparaître dès les premières secondes après l'introduction 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 0,3 à 2 mg dans la forme pharmaceutique.

5 Lorsque l'agent colorant est de l'indigocarmine, une couleur bleu 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 10 comme le jus d'orange.

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

Dans la présente invention, on entend par "immédiate" la modification des caractéristiques organoleptiques de 15 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. Par exemple, dans le cadre de la présente 20 invention, l'apparition ou la modification de la couleur peut se produire en moins de 30 secondes, de préférence en moins de 15 secondes.

Selon un autre aspect de l'invention, le terme "immédiate" peut également être défini comme la 25 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 et de l'agitation de la forme 30 pharmaceutique dans la boisson.

On entend par « agitation » une mise en mouvement du liquide, par exemple à l'aide d'une paille, cuillère, ou par mouvement du récipient.

Selon différents modes particuliers de l'invention et 5 outre les agents colorants qui sont décrits plus haut et qui permettent de colorer une boisson piégée, la détection de la substance active dans la boisson peut en plus se faire par la présence dans la forme pharmaceutique solide d'au moins un composé choisi dans 10 le groupe comprenant :

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

Dans le cadre de l'invention, lesdits composés peuvent être intégrés à la forme pharmaceutique solide individuellement ou en combinaison. On pourra par exemple réaliser une forme pharmaceutique contenant un agent 20 colorant associé à des particules flottantes, ou bien proposer une forme pharmaceutique solide comprenant un agent colorant et un mélange des composés décrits ci-dessus.

Avantageusement, la forme pharmaceutique solide comprend au moins un agent colorant avec des particules flottantes et/ou des particules perceptibles en bouche et/ou des microgranules effervescents.

Les agents opacifiants

Les agents opacifiants sont des composés minéraux qui 30 permettent de troubler les boissons. Il peut s'agir de 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 en une quantité d'au moins 15 mg, de préférence de 15 à 100 mg, préférentiellement encore de 5 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.

Les agents opacifiants vont permettre de troubler les boissons dans lesquelles la forme pharmaceutique est introduite. Ainsi, non seulement la boisson changera de couleur mais deviendra trouble ce qui attirera davantage l'attention de la personne à qui cette boisson est destinée et facilitera ainsi la détection d'une substance active non désirée.

15 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, le rhum blanc....

20 L'aspect opaque de la boisson apparaît dès les premières secondes après l'introduction et de préférence l'agitation de la forme pharmaceutique dans ladite boisson, concomitamment avec la modification de la couleur.

Les agents fluorescents

25 La forme pharmaceutique solide 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 30 peut être la fluorescéine et ses dérivés, le vert d'indocyanine.

Cet agent est visible dans tous types de boisson 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 5 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.

10 Avantageusement, la boisson piégée devenue fluorescente paraît plus lumineuse qu'une boisson piégée contenant une forme pharmaceutique avec agent colorant mais dépourvue d'agent fluorescent permettant ainsi d'alerter immédiatement la victime.

15 Les particules flottantes et les particules perceptibles en bouche

La forme pharmaceutique solide peut comprendre des particules flottantes et/ou des particules perceptibles en bouche. Ces particules sont des microgranules 20 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 d'une matière lipide.

Microgranules

25 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 30 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 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 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 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 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 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

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 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.

10 Couche d'enrobage polymérique :

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 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 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.

30 Une charge inerte peut être présente dans la couche 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 5 notamment le talc, la silice colloïdale anhydre, le stéarate de magnésium, le monostéarate de glycérol et leurs mélanges.

Lorsque l'enrobage est réalisé par voie aqueuse, un agent plastifiant peut être ajouté à la dispersion 10 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, 15 de préférence dans le sous-groupe suivant : les triglycérides à chaînes moyennes, les glycérides acétylés, glycéryl-mono-stéarate, glycéryl-triacétate, glycéryl-tributyrate, les phtalates, de préférence dans le sous-groupe suivant : dibutylphtalate, 20 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, 25 dibutylsébaçate, les adipates, les azélates, les benzoates, le chlorobutanol, les polyéthylène 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 30 dibutylsuccinate, les butyrates, les esters de l'alcool 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 5 monoglycérides acétylés notamment le Myvacet® 9-45, le triéthylcitrate (TEC), le dibutylsébacate, 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 10 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 dodécyl sulfate et le docusate de 15 sodium 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 20 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'acétyltriméthyl ammonium, l'alcool cétylique et leurs mélanges.

25 **Couche d'enrobage lipidique :**

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

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

La quantité de matière lipidique est comprise entre 50 et 100 %, de préférence entre 80 et 100%, de la masse sèche 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, 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 si besoin,) compris entre 50 et 500 μm , de préférence entre 200 et 500 μm afin de ne pas 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 μm , de préférence supérieur à 1 mm de façon à être perçues par les lèvres et surtout par les papilles. 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.

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

peuvent être rendus fluorescents à l'aide d'un agent fluorescent choisi dans le groupe comprenant la fluorescéine et ses dérivés, le vert d'indocyanine.

Avantageusement, le principe actif pourra également 5 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 perceptibles en bouche.

Avantageusement encore, les particules flottantes et 10 perceptibles en bouche s'adaptent à tous types de 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 15 à l'œil nu. Ces particules restent à la surface du liquide pendant au moins 5 minutes et de façon préférée pendant au moins 4 heures, plus préférentiellement pendant au moins 12 heures.

Les particules perceptibles en bouche, peuvent 20 également être des particules flottantes. Elles sont quant à elles, détectées immédiatement par la victime lors de la prise de la première gorgée de la boisson piégée.

Les microgranules effervescents

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

30 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, ou leurs mélanges.

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

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 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 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 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 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 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

comportant la fluorescéine et ses dérivés, le vert d'indocyanine.

Ainsi, une effervescence apparaîtra à la surface de la boisson après introduction de la forme pharmaceutique 5 contenant lesdits microgranules.

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 10 groupe comportant : les anxiolytiques par exemple les 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 15 Bromazépam, le Chlordiazépoxide, le Clobazam, le Clonazépam, le Clotiazépam, le Clorazépate, le Diazépam, l'Estazolam, le Flunitrazépam, le Lorazépam, le Lormétazépam, le Midazolam, le Nitrazépam, le Nordazépam, l'Oxazépam, le Prazépam, le Témazépam, le Tétrazépam, le 20 Triazolam, la clozapine, l'olanzapine, la pirenzépine, le zolpidem, le zopiclone, le zoléplon, le méprobamate, l'étifoxine.

Les opioïdes sont de préférence choisi parmi l'Alfentanil, l'Aniléridine, le Butorphanol, le 25 carfentanil, la Codéine, la Diamorphine (héroïne), le 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 30 Propoxyphène, le Rémifentanil, la Sufentanil, le Tramadol et la Buprénorphine.

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 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.

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 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, la tisane. Ces boissons sont données à titre indicatif mais aucunement 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

En fonction de sa nature, le principe actif 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 un solvant aqueux ou organique. Un agent liant, un diluant, un agent antistatique, peuvent 5 également être ajoutés.

Le support neutre peut être tout excipient inerte chimiquement et pharmaceutiquement, existant sous forme particulière, cristallin ou amorphe. On cite à titre d'exemple des dérivés de sucres tels que le lactose, le 10 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 utilisé pour la préparation de supports neutres sphériques.

Le principe actif peut également être mis sous forme 15 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 autres.

Les différents procédés de fabrication des 20 microgranules par granulation par voie sèche ou par voie 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

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

Le principe actif est ensuite combiné avec au moins 30 un colorant, éventuellement avec un autre composé permettant de lutter contre la soumission chimique, et avec au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

L'invention s'adapte à toute forme pharmaceutique. Selon un mode de réalisation avantageux, l'invention porte sur une composition pharmaceutique solide non pelliculée pour lutter contre la soumission chimique 5 comprenant un principe actif et au moins 0,05 mg, de préférence de 0,2 à 5 mg, plus préférentiellement encore de 0,3 à 2mg d'au moins un agent colorant hydrosoluble choisi parmi l'indigocarmine, l'érythrosine, le brillant bleu FCF, l'alphazurine FG, le fast green FCF, la 10 quinzarine green SS, l'orange II, la tartrazine, Sunset yellow FCF permettant la modification immédiate de la couleur d'une boisson dans laquelle est introduite ladite composition pharmaceutique solide non pelliculée.

Une telle forme pharmaceutique peut notamment être 15 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 effervescents, les comprimés dispersibles, les comprimés orodispersibles ; une poudre pour sachets ou 20 gélules, les films fins.

L'invention est plus particulièrement utile pour des compositions pharmaceutiques à libération immédiate, car le malfaiteur souhaitera que l'effet de perte de vigilance soit le plus rapide possible. Elle pourrait 25 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.

30 Les excipients pharmaceutiquement acceptables mis en œuvre dans les compositions pharmaceutiques solides non

pelliculées 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,
- 5 les dérivés du polyéthylène glycol, en particulier le polyéthylène glycol dont le poids moléculaire est compris entre 600 et 7000, tels que le PEG4000 et le PEG6000 notamment, et leurs mélanges, des dérivés vinyliques tels que le polyvinylalcool;
- 10 - les diluants : par exemple les diluants solubles tels que le lactose, le mannitol, les dérivés de la cellulose telle que la cellulose microcristalline;
- 15 - les conservateurs : par exemple les parabens, les anti-oxydants tel que l'acide ascorbique;
- 20 - les solubilisants : par exemple les poloxamers, les cyclodextrines;
- les délitants : par exemple la crospovidone, la croscarmellose sodique;
- 25 - les édulcorants : comme l'aspartam, l'acesulfam potassique;
- les lubrifiants : le stéarate de magnésium, le stéarylulfumarate de sodium, l'huile de coton;
- les arômes : tels que l'arôme menthe, citron, cerise noire, etc;
- 30 - les tensioactifs : les sels alcalins ou alcalinoterreux des acides gras, le sodium dodécy

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, 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 :

- 25 -un agent de désagrégation ou délitant,
- un agent soluble diluant à propriétés liantes,
- un lubrifiant,
- éventuellement, un agent perméabilisant, des édulcorants, des arômes,
- 30 - un agent colorant permettant de lutter contre la soumission chimique,

- et éventuellement au moins un des composés permettant de lutter contre la soumission chimique choisi parmi les agents opacifiants, des les agents fluorescents, les particules flottantes, les particules perceptibles en bouche, et/ou les microgranules effervescents.

La proportion d'agent de désagrégation et d'agent soluble par rapport à la masse du comprimé étant de 1 à 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 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 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 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 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, 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 5 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 10 de marque 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 15 comprimé.

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 20 mis en œuvre dans la présente invention.

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

EXEMPLES

25 Exemple 1

On prépare des comprimés orodispersibles comprenant 5 mg de zolpidem présentant la composition suivante :

constituants	%	mg/unité
Grains Zolpidem	32,8	41,05
Cellulose microcristalline	10,0	12,50
Mannitol	43,7	54,57
Crospovidone	10,0	12,50
Colorant E132	0,4	0,50
Aspartam	1,0	1,25
Arôme	0,1	0,13
Silice	1,0	1,25
Mg stéarate	1,0	1,25
<i>Total</i>	100,0	125,0

Les comprimés orodispersibles sont préparés de la façon suivante.

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

NPTAB 190 (180-220µm)	56
Zolpidem tartrate	13
Hypromellose 603	7
HCl1N	2
Aquacoat ECD30	13
Hypromellose 603	6
Triéthyl citrate	3

10 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 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.

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

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

Dureté 24N

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

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

Les comprimés sont agréables en bouche.

Un comprimé est introduit dans un récipient transparent contenant 250mL d'eau. Une coloration bleu 20 intense apparaît dès que le comprimé est désagrégé.

Un second comprimé est introduit dans un récipient transparent contenant 250mL de jus d'orange. La couleur orange du jus se transforme immédiatement en une couleur intense verdâtre.

25 Exemple 2

On prépare un comprimé classique à libération immédiate comprenant 10 mg de Zolpidem

	%	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	0,9	2,25
Colorant E132	0,1	0,25
Mg stéarate	0,5	1,25
<i>Total</i>	100,0	250,0

On prépare dans un premier temps les grains de zolpidem. Les grains de zolpidem sont préparés comme dans 5 l'exemple 1.

Les grains de Zolpidem sont ensuite mélangés avec les excipients mentionnés dans le tableau ci-dessus. Le mélange pulvérulent est alors comprimé.

Un comprimé est alors dissous dans un verre de jus 10 d'orange sans pulpe. Aussitôt après introduction et agitation de la forme pharmaceutique, une coloration verdâtre et un trouble apparaissent de façon visible à l'œil nu.

Exemple 3

15 On prépare deux types de comprimés orodispersibles comprenant chacun 10 mg de Zolpidem 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
Colorant E132	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, en utilisant les constituants du tableau ci-dessus.

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

Des neutres NPTAB 190 (180-220 μ m) sont enrobés avec une dispersion aqueuse d'éthylcellulose, triacétine et 10 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 phosphate de calcium phosphate dibasique dihydrate enrobées par 15 glycéryl palmitostéarate. Le rapport glycéryl palmitostéarate / phosphate de calcium est 1 :4.

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

Un comprimé de chaque type est introduit dans un verre d'eau. La désintégration se fait immédiatement et l'eau se colore en bleu intense et la présence de particules à la surface est détectable à l'œil nu. Ces 5 particules flottantes sont visibles à la surface pendant plus de 3 heures.

Exemple 4

On prépare un comprimé orodispersible comprenant 10 mg de Zolpidem, des particules flottantes et un agent 10 colorant présentant la formule suivante:

	mg/unité	%
Grains enrobés Zolpidem Tartrate*	80.00	17.8
Avicel PH 200	45.00	10.0
Mannitol SD 200	65.05	14.5
Particules flottantes	200.00	44.4
Kollidon CL	45.00	10.0
Arôme blackcherry	0.45	0.10
Aspartam	4.50	1.00
Sunset Yellow (E110)	1.00	0.22
Syloïd 244 FP	4.50	1.00
Stéarate Mg	4.50	1.00
Total	450.0	100.0

Ces comprimés sont préparés comme dans l'exemple 1, en utilisant les constituants du tableau ci-dessus.

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

Après introduction et agitation dans un verre d'eau, la forme colore le milieu en jaune orangé et libère des particules flottantes visibles à la surface pendant plus de trois heures.

10 Exemple 5

On prépare un comprimé classique comprenant des particules flottantes à base de microgranules de cire de carnauba et un agent colorant.

	mg/unité	%
Oxycodone HCl granulé	10.89	4.36
Avicel PH 102	25.00	10.00
Mannitol SD 200	133.11	53.24
Pellets cire carnauba	50.00	20.0
Starch 1500	25.00	10.00
Indigocarmine E132	1.00	0.40
Syloïd 244 FP	2.50	1.00
Stéarate Mg	2.50	1.00
Total	250.0	100.0

15 L'oxycodone est granulé avec 4,1% d'HPMC 603 en mélangeur granulateur à haut cisaillement. L'actif est ensuite mélangé avec les excipients de compression de la formule ci-dessus. Le mélange est ensuite comprimé sur comprimeuse rotative (SVIAC PR12) dotée de poinçons ronds, convexe, à une force de compression de 16kN

On obtient des comprimés de 250mg de diamètre 8.5mm qui présentent les caractéristiques suivantes:

Dureté 95N

Désagrégation (mesurée selon monographie 2.9.1 de la 5 pharmacopée européenne 6.1): 3 min

Friabilité (mesurée selon monographie 2.9.7 de la pharmacopée européenne 6.1): 0,1%.

Les comprimés obtenus après introduction dans une 10 boisson développent immédiatement une coloration bleue uniforme, et libère des particules flottantes visibles en surface pendant plus de 3 heures.

Exemple 6

On prépare un comprimé orodispersible comprenant 5mg d'oxycodone HCl anhydre et un agent colorant.

15

	%	mg/unité
Grains Oxycodone HCl*	22.0	29.65
Avicel PH 102	10.0	13.50
Mannitol SD 200	53.4	72.09
Crospovidone	10.0	13.50
Indigocarmine E132	0.4	0.54
Aspartam	2.0	2.70
Arôme	0.50	0.675
Syloïd 244 FP	0.50	0.675
Stéarate Mg	1.25	1.69
Total	100.0	135.00

Les comprimés orodispersibles sont préparés de la façon suivante.

On prépare dans un premier temps les grains d'oxycodone qui présentent la composition centésimale suivante :

Grains Oxycodone HCl	%	mg/unité
NPTAB 250	54.0	16.01
Oxycodone HCl	18.3	5.43
Hypromellose 603	7.6	2.25
Eudragit NE30D vs	16.7	4.95
Syloid 244FP	3.4	1.01
Total	100.0	29.65

5 On dissout l'oxycodone dans de l'eau, puis on prépare une dispersion par ajout d'hypromellose 603. Dans un lit fluidisé GPCG1 (Glatt), on introduit des sphères de sucre NPTAB 250 sur lesquelles on pulvérise la dispersion préparée ci-dessus. On pulvérise ensuite une dispersion 10 aqueuse d'Eudragit NE30D et Syloid pour obtenir un enrobage de masquage de goût.

Les grains d'oxycodone sont ensuite mélangés aux excipients de compression. Le mélange pulvérulent est ensuite comprimé sur primeuse rotative (SVIAC PR12) 15 dotée de poinçons ronds, convexes, de diamètre 7mm. On obtient des comprimés de 135mg. Dès l'introduction d'un comprimé dans un verre d'eau suivi d'une agitation, une coloration bleue intense et uniforme se développe.

Exemple 7

20 On prépare un comprimé classique comprenant 10mg d'oxycodone HCl anhydre et un agent colorant

	mg/unité	%
Oxycodone HCl granulé	10.89	5.45
Avicel PH 102	20.00	10.00
Mannitol SD 200	144.12	72.06
Starch 1500	20.00	10.00
Indigocarmin E132	1.0	0.50
Syloïd 244 FP	2.0	1.00
Stéarate Mg	2.0	1.00
Total	200.0	100.0

L'oxycodone granulé est préparé comme dans l'exemple 5. Il est ensuite mélangé aux excipients de compression pour obtenir sur presse rotative des comprimés de 200mg de diamètre 8mm. Ce comprimé dissous dans un verre de jus de pomme développe une coloration verdâtre visible en moins d'une minute.

Exemple 8

On prépare un comprimé classique comprenant 10 mg de Zolpidem, un agent colorant et un agent opacifiant.

	mg/unité	%
Zolpidem tartrate	10.00	4.0
Avicel PH 200	25.00	10.0
Lactose DCL 21	152.75	61.1
Calcium silicate (FM 1000)	50.00	20.0
PVP K30	7.50	3.0
Colorant E132	1.00	0.4
Syloïd 244 FP	2.50	1.0
Stéarate Mg	1.25	0.5
Total	250.00	100.0

Dans cet exemple, l'actif est mélangé directement à l'état poudre avec les excipients de compression. Le mélange permet d'obtenir, sur presse rotative dotée de 5 poinçons ronds de diamètre 8.5mm, des comprimés de 250 mg. Après introduction et agitation d'un comprimé dans un verre d'eau, une coloration bleue et un trouble visible à l'œil nu apparaissent en moins d'une minute.

Exemple 9

10 Grains montés de Zolpidem

On dissout le zolpidem tartrate dans de l'eau à l'aide d'HCl, puis on prépare une dispersion par ajout d'hydromellose 603.

15 Les grains de Zolpidem sont obtenus par pulvérisation de la dispersion sur les sphères de sucre NPTAB190 au sein d'un lit fluidisé.

	%	Mg/unité
NPTAB 190 (180-220µm)	73.19	22.52
Zolpidem tartrate	16.25	5.00
Hydromellose 603	8.93	2.75
HCl1N	1.64	0.50
total	100.0	30.77

Coloration des grains montés de Zolpidem

Une dispersion d'Aquacoat est ensuite préparée avec 20 l'HPMC, le TEC (triethylcitrate) et le colorant ; elle est pulvérisée sur les grains montés en actif au sein d'un lit fluidisé.

	% grains enrobés	mg par unité
grains montés Zolpidem	75,97	30,77
Aquacoat ECD30	10,17	4,12
HPMC 603	10,17	4,12
TEC	2,44	0,99
Colorant E132	1,24	0,50
Total	100,00	40,51

Coloration des particules flottantes

Les particules flottantes colorées sont préparées de la manière suivante : des neutres NPTAB 250 sont enrobés avec une dispersion aqueuse d'éthylcellulose et de Myvacet® 9-45 contenant le colorant solubilisé par pulvérisation dans un lit fluidisé.

	% grains enrobés	mg/gélule
NPTAB 250 (200-300µm)	79,33	79,33
Aquacoat ECD 30D	15,87	15,87
Myvacet® 9-45	3,81	3,81
Indigocarmine E132	1,00	1,00
Total Mis en Œuvre	100,00	100,00

10

Les deux populations sont mélangées dans les proportions : 40.51 mg de particules colorées de zolpidem et 100mg de particules flottantes colorées. Les deux populations ne sont pas différentiables. Lorsque la gélule est ouverte et son contenu introduit dans un verre d'eau, la coloration bleue et les particules flottantes apparaissent aussitôt.

REVENDICATIONS

1. Méthode pour lutter contre la soumission chimique comprenant :

5 - la mise en solution dans une boisson d'une forme pharmaceutique comportant un principe actif et au moins 0,05 mg, de préférence de 0,2 à 5 mg, plus préférentiellement encore de 0,3 à 2mg d'au moins un agent colorant hydrosoluble choisi parmi l'indigocarmine, 10 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,

15 - la détection de la forme pharmaceutique caractérisée par la modification immédiate de la couleur de la boisson.

2. Méthode pour lutter contre la soumission chimique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le principe actif est choisi dans le groupe comprenant : les anxiolytiques, les hypnotiques, les sédatifs, les 20 analgésiques.

3. Méthode pour lutter contre la soumission chimique selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que la forme pharmaceutique contient en outre un agent opacifiant choisi dans le groupe comprenant les 25 silicates tels que le silicate de magnésium, d'aluminium, de calcium, de magnésium et d'aluminium, le dioxyde de titane, et leurs mélanges.

4. Méthode pour lutter contre la soumission chimique selon la revendication 3, caractérisée en ce que la forme pharmaceutique comprend au moins 15 mg, de préférence de 30 15 à 100mg, préférentiellement encore de 20mg à 60mg et

plus préférentiellement encore de 25 à 40 mg. d'agent opacifiant.

5. Méthode pour lutter contre la soumission chimique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, 5 caractérisée en ce que la forme pharmaceutique contient un agent fluorescent choisi dans le groupe comprenant la fluorescéine ou ses dérivés, le vert d'indocyanine, et leurs mélanges.

10 6. Méthode pour lutter contre la soumission chimique selon la revendication 5, caractérisée en ce que la forme pharmaceutique contient au moins 0,1 mg, de préférence au moins 1 mg, préférentiellement encore entre 0,2 et 5 mg et plus préférentiellement entre 0,3 à 2 mg d'agent fluorescent.

15 7. Méthode pour lutter contre la soumission chimique selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que la forme pharmaceutique contient des particules flottantes et/ou des particules perceptibles en bouche.

20 8. Méthode pour lutter contre la soumission chimique selon la revendication 7, caractérisée en ce que les particules flottantes et/ou les particules perceptibles en bouche sont des microgranules insolubles ou rendus insolubles par enrobage d'une matière lipidique ; ou par 25 enrobage avec un polymère insoluble.

9. Méthode pour lutter contre la soumission chimique selon l'une des revendications 7 et 8, caractérisée en ce que les particules présentent un diamètre compris entre 50 et 500 μm , de préférence entre 200 et 500 μm et/ou un 30 diamètre supérieur à 500 μm .

10. Méthode pour lutter contre la soumission chimique selon les revendications 7 à 9, caractérisée en

ce que la forme pharmaceutique comprend au moins 25 mg, de préférence 40 mg de particules flottantes et/ou perceptibles en bouche.

11. Méthode pour lutter contre la soumission chimique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que la forme pharmaceutique contient des microgranules effervescents.

12. Utilisation dans une forme pharmaceutique, d'au moins 0,05 mg, de préférence de 0,2 à 5 mg, plus préférentiellement encore de 0,3 à 2mg d'au moins un agent colorant hydrosoluble choisi parmi 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, pour lutter contre la soumission chimique.

13. Forme pharmaceutique solide non pelliculée pour lutter contre la soumission chimique comprenant un principe actif, au moins 0,05 mg, de préférence de 0,2 à 5 mg, plus préférentiellement encore de 0,3 à 2mg d'au moins un agent colorant hydrosoluble choisi parmi 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 au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

25 14. Forme pharmaceutique selon la revendication 13, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de comprimé classique, de comprimé à sucer, de comprimé sublingual, de comprimé à croquer, de comprimé effervescent, de comprimé dispersible, de comprimé orodispersible ; de poudre pour sachets ou gélules, de film fin.

15. Forme pharmaceutique selon la revendication 14, qui est un comprimé orodispersible comprenant au moins un principe actif enrobé, au moins un colorant choisi parmi l'indigocarmine, l'érythrosine, le brillant bleu FCF, 5 l'alphazurine FG, le fast green FCF, la quinzarine green SS, l'orange II, la tartrazine, Sunset yellow FCF, et un mélange d'excipients comprenant:

- un agent de désagrégation :
- un agent soluble diluant à propriétés liantes, 10
- un lubrifiant,
- éventuellement, un agent perméabilisant, des édulcorants, des arômes,
- et éventuellement au moins un des composés permettant de lutter contre la soumission chimique choisi 15 dans le groupe comprenant les agents opacifiants, les agents fluorescents, les particules flottantes, les particules perceptibles en bouche, les microgranules effervescents, et leurs mélanges.