

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-533874

(P2013-533874A)

(43) 公表日 平成25年8月29日 (2013.8.29)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 47/04 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/04	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 47/22 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/22	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 25/22 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/22	
<b>A 6 1 P 25/20 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/20	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 28 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2013-517481 (P2013-517481)	(71) 出願人	501435026 エティファーム
(86) (22) 出願日	平成23年7月5日 (2011.7.5)		フランス・9 2 2 1 3・サン・クルー・セ
(85) 翻訳文提出日	平成25年2月15日 (2013.2.15)		デクス・ビューロー・ドゥ・ラ・コリンヌ
(86) 国際出願番号	PCT/FR2011/051601		・パティマン・デー・1 9 4
(87) 国際公開番号	W02012/007672	(74) 代理人	100108453
(87) 国際公開日	平成24年1月19日 (2012.1.19)		弁理士 村山 靖彦
(31) 優先権主張番号	1055491	(74) 代理人	100064908
(32) 優先日	平成22年7月6日 (2010.7.6)		弁理士 志賀 正武
(33) 優先権主張国	フランス (FR)	(74) 代理人	100089037
			弁理士 渡邊 隆
		(74) 代理人	100110364
			弁理士 実広 信哉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬による化学的服従に対処するための医薬剤形

## (57) 【要約】

本発明は、化学的服従に対処するための医薬剤形であって、有効成分と、医薬剤形が入れられる飲料の官能的性質を即時改変することができる少なくとも1種の化合物とを含み、前記化合物が、不透明化剤、蛍光剤、浮遊粒子、口腔において知覚可能な粒子、発泡性微小顆粒およびそれらの混合物を含む群から選択される、医薬剤形に関し、本発明はまた、化学的服従に対処するためのこれらの化合物の使用、および前記医薬剤形を使用する化学的服従に対処するための方法に関する。

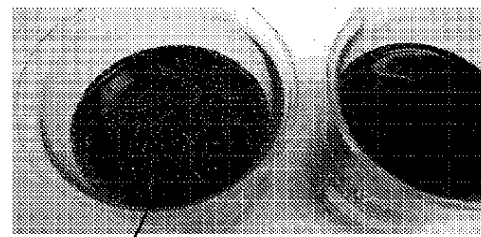


Figure 2

C1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

化学物質の不正投与に対処するための医薬剤形であって、有効成分と、前記医薬剤形が入れられる飲料の官能的性質を即時改変することができる少なくとも1種の化合物とを含み、前記化合物が、不透明化剤、蛍光剤、浮遊粒子、口腔において知覚可能な粒子、発泡性微小顆粒およびそれらの混合物を含む群から選択される、医薬剤形。

## 【請求項 2】

有効成分が抗不安剤、催眠薬、鎮静剤および鎮痛剤を含む群から選択されることを特徴とする、請求項1に記載の医薬剤形。

## 【請求項 3】

不透明化剤がケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸カルシウムなどのケイ酸塩、二酸化チタンおよびそれらの混合物を含む群から選択される無機化合物であることを特徴とする、請求項1または2に記載の医薬剤形。

## 【請求項 4】

不透明化剤が少なくとも15mg、好ましくは15~100mg、より好ましくは20mg~60mg、よりさらに好ましくは25~40mgの量で存在することを特徴とする、請求項1から3のいずれか一項に記載の経口医薬剤形。

## 【請求項 5】

前記蛍光剤がフルオレセインおよびその誘導体、ならびにインドシアニングリーンを含む群から選択されることを特徴とする、請求項1から4のいずれか一項に記載の医薬剤形。

## 【請求項 6】

蛍光剤が少なくとも0.1mgの量で、好ましくは少なくとも1mg、より好ましくは0.2~5mg、よりさらに好ましくは0.3~2mgの量で存在することを特徴とする、請求項5に記載の医薬剤形。

## 【請求項 7】

浮遊粒子および/または口腔において検出可能な粒子の1つが、水中またはアルコール溶液中で不溶性であるか、不溶性ポリマーでコーティングすることによってまたは脂質材料でコーティングすることによって不溶性が付与されたブランク担体を含む微小顆粒であることを特徴とする、請求項1から6のいずれか一項に記載の医薬剤形。

## 【請求項 8】

前記粒子が50~500  $\mu\text{m}$ の間、好ましくは200~500  $\mu\text{m}$ の間にある直径、および/または50  $\mu\text{m}$ より大きい直径を示すことを特徴とする、請求項7に記載の医薬剤形。

## 【請求項 9】

浮遊粒子および/または口腔において検出可能な粒子が少なくとも25mg、好ましくは40mgの量で存在することを特徴とする、請求項7または8に記載の医薬剤形。

## 【請求項 10】

発泡性微小顆粒が炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウムおよびそれらの混合物を含む群から選択される塩基性添加剤を含むことを特徴とする、請求項1から9のいずれか一項に記載の医薬剤形。

## 【請求項 11】

インジゴカルミン、エリスロシン、ブリリアントブルーFCF、アルファズリンFG、ファストグリーンFCF、キニザリングリーンSS、オレンジII、タートラジンおよびサンセットイエローFCFを含む群から選択される水溶性着色剤をさらに含むことを特徴とする、請求項1から10のいずれか一項に記載の医薬剤形。

## 【請求項 12】

前記着色剤が少なくとも0.05mg、好ましくは0.2~5mg、よりさらに好ましくは0.3~2mgの量で医薬剤形中に存在することを特徴とする、請求項11に記載の医薬剤形。

## 【請求項 13】

普通錠、サッカブル錠、舌下錠、チュアブル錠、発泡錠、分散錠、口腔内崩壊錠、分包もしくはゲルカプセル用散剤、または薄膜の形態をとることを特徴とする、請求項1から1

10

20

30

40

50

2のいずれか一項に記載の医薬剤形。

【請求項 1 4】

・有効成分と、不透明化剤、蛍光剤、浮遊粒子、口腔において知覚可能な粒子、発泡性微小顆粒およびそれらの混合物を含む群から選択される、飲料の官能的性質の即時改変を可能にする少なくとも1種の化合物とを含む医薬剤形を前記飲料に溶解させる工程と、  
・飲料の官能的性質の即時改変により前記医薬剤形を検出する工程と  
を含む化学物質の不正投与に対処するための方法。

【請求項 1 5】

化学物質の不正投与に対処するための、不透明化剤、蛍光剤、浮遊粒子、口腔において知覚可能な粒子、発泡性微小顆粒およびそれらの混合物を含む群から選択される、飲料の官能的性質の即時改変を可能にする少なくとも1種の化合物の、医薬剤形における使用。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明の主題は、化学物質の不正投与に対処するための医薬剤形である。

【背景技術】

【0 0 0 2】

数年来、非行者は、無断で、他人に薬物を飲ませるために特定物質の催眠特性を使用している。非行者は、躊躇せずに被害者の飲料へ医薬剤形を密かに投入して、被害者の挙動を変え、またはそれどころか被害者を完全な泥酔状態または記憶喪失状態にする。被害者が意識を完全に失ってしまった場合、犯罪者は、意識喪失を利用して、窃盗、レイプまたは金銭の強奪を行うことが可能となる。さらに、処方用量に配慮せず、そのような医薬剤形が摂取された場合、特にそれが一定量のアルコールと一緒に吸収される場合には、深刻な結果が起こり得る。また医薬剤形は、被害者が事前に摂取していた別の薬と有害な相互作用を引き起こす可能性もある。

20

【0 0 0 3】

最新技術によれば、催眠薬のロヒブノールは、すぐに溶解すること、またその気づきにくい特性のために、不正目的で広く使用されていることが知られている。この薬物の製剤処方方は、外部に緑色を、内部に青色をフィルムコーティングされた錠剤が得られるように見直された。それ故、ゆっくりと溶解し、青色を放出する。しかし、青色の呈色は、液体中に浸漬した15分後にしか可視化されないため、被害者は、飲料をすぐに飲む場合には、密かに入れられた催眠薬を検出することができる立場にはない。

30

【0 0 0 4】

また最新技術によれば、密かに飲料に入れられた薬物を検出するためのキットに関するWO 2005/059541の文献も知られている。しかし、このシステムは、このキットが提供されている人しか保護されない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0 0 0 5】

【特許文献 1】WO 2005/059541

40

【特許文献 2】FR2785538

【特許文献 3】WO 0027357

【特許文献 4】FR2679451

【特許文献 5】WO 93/01805

【特許文献 6】FR2766089

【特許文献 7】WO 00/51568

【特許文献 8】FR2790387

【特許文献 9】WO 03/039520

【特許文献 1 0】FR2831820

【非特許文献】

50

## 【 0 0 0 6 】

【非特許文献 1】Remington's pharmaceutical Sciences、第16版、1980、Mack Publ. Co of Easton, PA, USA

【非特許文献 2】欧州薬局方6.1のモノグラフ2.9.1

【非特許文献 3】欧州薬局方6.1のモノグラフ2.9.7

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【 0 0 0 7 】

したがって、検出器具またはキットに頼ることなく、化学物質の不正投与があった場合に、薬物の法的に認められない流用を即時検出することができる方法を見出すことが極めて重要かつ緊急である。

10

## 【 0 0 0 8 】

したがって、本発明の本質的な目的は、飲料に密かに入れられた医薬剤形を即時検出することができる少なくとも1種の化合物を含む医薬剤形を提案することである。別の目的は、飲料の性質および色がいかなるものであっても医薬剤形を検出することができることである。

## 【課題を解決するための手段】

## 【 0 0 0 9 】

## 図面の簡単な説明

図 1 は、250mlの水が入っているビーカー(1)と、50mgのケイ酸カルシウム(不透明化剤)を含有するゾルピデム口腔内崩壊錠が入れられたビーカー(2)を示す写真である。

20

図 2 は、コカコーラのグラスと、浮遊粒子を含有するゾルピデム口腔内崩壊錠C1が入れられたコカコーラのグラスを示す写真である。

図 3 は、別の浮遊粒子を含有するゾルピデム口腔内崩壊錠C2が入れられたコカコーラのグラスを示す写真である。

## 【 0 0 1 0 】

本発明の目的は、化学物質の不正投与に対処するための新規医薬剤形を提供することである。この目的は、有効成分と、医薬剤形が入れられる飲料の官能的性質を即時改変することができる少なくとも1種の化合物とを含み、前記化合物が、不透明化剤、蛍光剤、浮遊粒子、口腔において知覚可能な粒子、発泡性微小顆粒およびそれらの混合物を含む群から選択される、医薬製剤によって達成される。

30

## 【 0 0 1 1 】

また本発明は、

- ・有効成分と、不透明化剤、蛍光剤、浮遊粒子、口腔において知覚可能な粒子、発泡性微小顆粒およびそれらの混合物を含む群から選択される、飲料の官能的性質の即時改変を可能にする少なくとも1種の化合物とを含む医薬剤形を前記飲料に溶解させる工程と、
  - ・飲料の官能的性質の即時改変により前記医薬剤形を検出する工程と
- を含む化学物質の不正投与に対処するための方法に関する。

## 【 0 0 1 2 】

また本発明は、化学物質の不正投与に対処するための、不透明化剤、蛍光剤、浮遊粒子、口腔において知覚可能な粒子、発泡性微小顆粒およびそれらの混合物を含む群から選択される、飲料の官能的性質の即時改変を可能にする少なくとも1種の化合物の、医薬剤形における使用に関する。

40

## 【 0 0 1 3 】

本発明によれば、「化学物質の不正投与」とは、犯罪目的または悪意のある目的のために、被害者の知らない間に、精神活性物質を投与することを意味するものと理解されたい。

## 【図面の簡単な説明】

## 【 0 0 1 4 】

【図 1】250mlの水が入っているビーカー(1)と、50mgのケイ酸カルシウム(不透明化剤)を

50

含有するゾルピデム口腔内崩壊錠が入れられたピーカー(2)を示す写真である。

【図2】コカコーラのグラスと、浮遊粒子を含有するゾルピデム口腔内崩壊錠C1が入れられたコカコーラのグラスを示す写真である。

【図3】別の浮遊粒子を含有するゾルピデム口腔内崩壊錠C2が入れられたコカコーラのグラスを示す写真である。

【発明を実施するための形態】

【0015】

本発明の詳細な記載は、本発明の主題のそれぞれに等しく適用される。

【0016】

本発明による医薬剤形は、有効成分と、飲料に不正に入れられた前記医薬剤形の即時検出を可能にする少なくとも1種の化合物とを含む。本発明によれば、化合物は、

- ・不透明化剤、および/または、
  - ・蛍光剤、および/または、
  - ・浮遊粒子、および/または、
  - ・口腔において知覚可能な粒子、および/または、
  - ・発泡性微小顆粒
- から選択される。

【0017】

本発明の状況において、化合物は、単独で、または組み合わせで、医薬剤形へ混合することができる。例えば、浮遊粒子を含有する医薬剤形を作製することができる。あるいは、実際、上記化合物の混合物を含む医薬剤形を提案することができる。

【0018】

医薬剤形は、好ましくは経口医薬剤形である。しかし、医薬剤形は、犯罪者がその本来の用途から転用するであろう別のタイプの医薬剤形であってもよい。

【0019】

本発明においては、「即時」とは、飲料に医薬剤形を入れてから1分未満、好ましくは30秒未満、よりさらに好ましくは15秒未満に起こる、飲料の官能的性質の変化を意味するものと理解されたい。

【0020】

また本発明の別の態様によれば、「即時」という用語は、飲料に医薬剤形を入れて攪拌してから1分未満、好ましくは30秒未満、よりさらに好ましくは15秒未満に起こる、飲料の官能的性質の変化として定義することもできる。「攪拌」とは、例えば、ストロー、スプーンによる、または容器を動かすことによる動作に液体を置くことを意味するものと理解されたい。

【0021】

不透明化剤

不透明化剤は、飲料を混濁させることができる無機化合物である。不透明化剤は、ケイ酸塩、例えば、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミニウム(特にカオリン)、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸カルシウム、二酸化チタンおよびそれらの混合物であってよい。これらの化合物は、一般に最低でも、少なくとも15mg、好ましくは15~100mg、より好ましくは20mg~60mg、さらに好ましくは25~40mgの量で存在する。15mg未満の場合、不透明性が肉眼で検出することがより難しい可能性がある。

【0022】

有利には、経口医薬剤形に混合される不透明化剤は、これらが入られる飲料を混濁させることができる。これらの薬剤は、透明飲料および清澄飲料、例えば、水、白ワイン、リンゴジュース、およびアルコール、例えばウォッカ、白色ラム酒などを混濁させるのに特に有用である。

【0023】

飲料の不透明な外観は、前記飲料に医薬剤形を投入し、攪拌した後の最初の数秒から出現する。

10

20

30

40

50

## 【0024】

## 蛍光剤

医薬剤形はまた、少なくとも0.1mgの量で、好ましくは少なくとも1mg、より好ましくは0.2~5mg、さらに好ましくは0.3~2mgの量で蛍光剤を含有していてもよい。この薬剤は、フルオレセインおよびその誘導体、またはインドシアニンググリーンであってよい。

## 【0025】

この薬剤は、紫外線の存在下で、また暗所において、すべてのタイプの飲料で可視化される。この薬剤は、薬物投与された飲料から放射される放射蛍光により、それを含有する医薬剤形を明らかにすることができる。この薬剤は、飲料に異物を密かに入れやすい暗所に飲料がある場合に、被害者に警告するのに特に有用である。

10

## 【0026】

## 浮遊粒子および口腔において知覚可能な粒子

本発明の別の態様によれば、医薬剤形は、浮遊粒子および/または口腔において知覚可能な粒子を含有していてもよい。これらの粒子は、水中またはアルコール溶液中で不溶性であるか、不溶性ポリマーでコーティングすることによって、または脂質材料でコーティングすることによって不溶性が付与されたブランク担体を含む微小顆粒である。

## 【0027】

## 微小顆粒

水中またはアルコール溶液中での不溶性が付与された微小顆粒は、水中またはアルコール溶液中で不溶性である少なくとも1種の材料の層で被覆されている、水中またはアルコール溶液中で可溶性である材料からなるブランク担体であって、その機能は、担体のコアへこれらの前記媒体が浸透するのを制限すること、または実際には阻害することであると理解されたい。

20

## 【0028】

水中またはアルコール溶液中で不溶性のブランク担体は、有利には、セルロース、セルロース誘導体(微結晶性セルロース)、リン酸塩誘導体(リン酸カルシウム)、シリカおよびケイ酸塩誘導体(ケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミニウムおよびそれらの混合物)、ならびにカルナバワックスから選択される、少なくとも1種の疎水性添加剤を含む。

## 【0029】

本発明の状況において、水中またはアルコール溶液中で可溶性であるブランク担体を利用することもできる。可溶性ブランク担体は、デンプン、サッカロース、ポリオール、例えばマンニトールまたはラクトース、およびそれらの混合物から選択される、少なくとも1種の添加剤を含み得る。

30

## 【0030】

この可溶性のブランク担体は、

- ・少なくとも1種の疎水性ポリマーを含み、場合によっては不活性充填剤および/または可塑剤および/または界面活性剤を含むポリマー特性、
- ・あるいは、少なくとも1種の脂質材料を含む脂質特性

のいずれかのコーティング層でそれを被覆することにより、水またはアルコール中での不溶性が付与されることが不可欠である。

40

## 【0031】

本発明の状況において、不溶性ブランク担体はまた、粒子の密度が不都合なほどまで高くない限り、上述のような少なくとも1種のコーティング層で被覆することもできる。

## 【0032】

コーティング率は、(乾燥質量としての)コーティング前の微小顆粒の全質量に対するコーティング層を構成する乾燥質量の量の割合を表す。コーティング率は、0.1%~50% $m/m$ 、好ましくは2%~30% $m/m$ 、さらに好ましくは5%~40% $m/m$ の間にある。

## 【0033】

コーティング率は、得られた粒子の密度が、粒子が入れられる飲料の密度よりも低い密

50

度を有するものであり、好ましくは、粒子が入られる飲料の表面に残るように、密度は1未満である。こうした粒子は、浮遊粒子と呼ぶ。

#### 【0034】

ポリマーコーティング層:

微粒子の不溶性特性を確実にするために用いられる疎水性ポリマーは、以下の生成物の群から選択される:非水溶性セルロース誘導体、(メタ)アクリル(コ)ポリマー誘導体、ポリビニルアセテート誘導体およびそれらの混合物。より好ましくは、疎水性ポリマーは、以下の生成物の群から選択される:エチルセルロース、酢酸酪酸セルロース、酢酸セルロース、商標名オイドラギット(登録商標)で販売されている、A型およびB型のアンモニオメタクリレートコポリマー、特に、ポリ(エチルアクリレート、メチルメタクリレート、トリメチルアンモニオエチルメタクリレート)ファミリーのオイドラギット(登録商標) RS 30D、オイドラギット(登録商標) NE 30D、オイドラギット(登録商標) RL 30D、オイドラギット(登録商標) RS POおよびオイドラギット(登録商標) RL PO、ポリビニルアセテートおよびそれらの混合物。

10

#### 【0035】

疎水性ポリマーの量は、コーティング層の乾燥質量の50%~100%、好ましくは70%~100%の間にある。

#### 【0036】

不活性充填剤は、疎水性コーティングポリマーの乾燥質量の0~50m/m、好ましくは0~20m/m、さらに好ましくは5~20%の割合でコーティング層に存在させることができる。

20

#### 【0037】

コーティングに均一に分散される不活性充填剤は、特に、タルク、無水コロイダルシリカ、ステアリン酸マグネシウム、モノステアリン酸グリセロールおよびそれらの混合物を含む群から選択される。

#### 【0038】

コーティングを水性経路によって行う場合、疎水性コーティングポリマーの乾燥質量の0%~50m/m、好ましくは2%~25m/mの割合で可塑剤をコーティング分散液に加えることができる。

#### 【0039】

可塑剤は、特に以下の生成物の群から選択される:グリセロールおよびそのエステル、好ましくは以下の下位群から選択する:中鎖トリグリセリド、アセチル化グリセリド、モノステアリン酸グリセリン、三酢酸グリセリン、三酪酸グリセリン、フタル酸塩、好ましくは以下の下位群のもの:フタル酸ジブチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジメチルおよびフタル酸ジオクチル、クエン酸塩、好ましくは以下の下位群のもの:クエン酸アセチルトリブチル、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸トリブチルおよびクエン酸トリエチル、セバシン酸塩、好ましくは以下の下位群のもの:セバシン酸ジエチルおよびセバシン酸ジブチル、アジピン酸塩、アゼライン酸塩、安息香酸塩、クロロブタノール、ポリエチレングリコール、植物油、フマル酸塩、好ましくはフマル酸ジエチル、リンゴ酸塩、好ましくはリンゴ酸ジエチル、シュウ酸塩、好ましくはシュウ酸ジエチル、コハク酸塩、好ましくはコハク酸ジブチル、酪酸塩、セチルアルコールのエステル、マロン酸塩、好ましくはマロン酸ジエチル、ヒマシ油(これは特に好ましい)、ならびにそれらの混合物。

30

40

#### 【0040】

より好ましくは、可塑剤は、以下の生成物の群:アセチル化モノグリセリド、特にマイバセット(Myvacet)(登録商標)9-45、クエン酸トリエチル(TEC)、セバシン酸ジブチル、トリアセチン、およびそれらの混合物から選択される。

#### 【0041】

界面活性剤は、任意選択により、コーティング中に、可塑剤の乾燥質量の0~30m/m、好ましくは0~20m/m、さらに好ましくは5~15%の割合で存在する。界面活性剤は、好ましくは、以下の生成物の群から選択される:脂肪酸のアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、好ましくはドデシル硫酸ナトリウムおよびドキュセートナトリウム、ポリエトキ

50

シ化油、好ましくはポリエトキシ化硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマー、ポリエトキシ化ソルビタンエステル、ポリエトキシ化ヒマシ油誘導体、ステアリン酸塩、好ましくはステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸アルミニウムまたはステアリン酸亜鉛、ポリソルベート、ステアリルフマル酸塩、好ましくはステアリルフマル酸ナトリウム、ベヘン酸グリセロール、塩化ベンザルコニウム、臭化アセチルトリメチルアンモニウム、セチルアルコール、ならびにそれらの混合物。

【0042】

脂質コーティング層：

微小顆粒はまた、脂質材料でコーティングすることによってコーティングされていてもよい。

10

【0043】

本発明による脂質材料は、特に以下の生成物の群から選択される：パルミトステアリン酸グリセリル、ロウ、ポリオキシシルグリセリドおよびベヘン酸グリセリル。

【0044】

脂質材料の量は、コーティング層の乾燥質量の50~100%、好ましくは80~100%の間にある。

【0045】

脂質材料の量は、得られた粒子の密度が、粒子が入れられる飲料の密度よりも低くなるように選択され、好ましくは、粒子が入れられる飲料の表面に残るように、密度は1未満である。

20

【0046】

浮遊粒子は、口腔において知覚されないように、また確実に患者にいくらかの心地よさをもたらすように、50~500  $\mu\text{m}$ 、好ましくは200~500  $\mu\text{m}$ の間にある全径(必要に応じて任意選択によりコーティングされている、ブランク担体)を示す。一方、口腔において知覚可能な粒子は、唇によって知覚されるように、また味蕾によって上部のすべてが知覚されるように、500  $\mu\text{m}$ よりも大きい、好ましくは1mmよりも大きい全径を示す。浮遊粒子および口腔において知覚可能な粒子の直径は、乾式法レーザーグラニュロメトリー(モールヴァンレーザー粒度計(Malvern laser granulometer): Mastersizer 2000)によって測定する。

30

【0047】

口腔において知覚可能な前記粒子が浮遊粒子である場合が非常に有利である。

【0048】

医薬剤形に含有される、浮遊し、かつ/または口腔において知覚可能な粒子の量は、少なくとも25mg、好ましくは40mgである。

【0049】

好ましくは、浮遊粒子および/または口腔において知覚可能な粒子は、少なくとも1種の以下の着色剤：インジゴカルミン、エリスロシン、ブリリアントブルーFCF、アルファズリンFG、ファストグリーンFCF、キニザリングリーンSS、オレンジII、タートラジン、サンセットイエローFCFによって着色することが可能であり、かつ/または、フルオレセインおよびその誘導体ならびにインドシアニングリーンを含む群から選択される蛍光剤により蛍光性を付与することができる。

40

【0050】

有利には、有効成分と、浮遊粒子および/または口腔において知覚可能な粒子とが選別され得ることを防止するように、有効成分を上述の少なくとも1種の着色剤で着色することもできる。

【0051】

また有利には、浮遊し、かつ/または口腔において知覚可能な粒子は、飲料のすべてのタイプに好適である。

【0052】

50



飲料に医薬剤形を入れてから、浮遊粒子は直ちに飲料の表面へ上昇し、肉眼で見ることができる。これらの粒子は、少なくとも5分間、好ましくは少なくとも4時間、より好ましくは少なくとも12時間、液体の表面上に残る。

【0053】

口腔において知覚可能な粒子は、浮遊粒子であってもよい。これらは、薬物投与された飲料の最初の一口で被害者によって直ちに検出される。

【0054】

発泡性微小顆粒

固体医薬剤形はまた、発泡性微小顆粒を含有していてもよい。発泡性微小顆粒は、ソーダまたはビールタイプの酸性飲料の存在下にある場合に起泡を生成する塩基性添加剤を含有する。

【0055】

第1の態様によれば、微小顆粒は、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウムまたはそれらの混合物を含む群から選択されるアルカリ性剤の粒子でコーティングされているブランク担体(可溶性、不溶性、または不溶性が付与されたもの)を含む。

【0056】

アルカリ性剤の量は、少なくとも5mg以上、好ましくは10mg以上、さらに好ましくは20mgを超える。

【0057】

発泡性微小顆粒を含有する医薬剤形が酸性飲料へ入れられた場合、酸の存在と接触したアルカリ性剤の粒子は、肉眼で見える起泡を生成する。

【0058】

本発明の特定の実施形態によれば、発泡性微小顆粒はコーティングされていてもよい。このコーティングは、少なくとも30分から1時間の間にわたって発泡剤の粒子が放出されるように十分な透過性がある。このコーティングは、セルロース誘導体、ビニル誘導体またはアクリル誘導体のファミリーの少なくとも1種の不溶性ポリマーを含有する。これは可塑剤および/または界面活性剤を含有することができる。これは、可溶性の細孔形成剤(porogenic agent)、例えば、可溶性セルロース誘導体、ポビドンまたは崩壊剤などを添加することにより透過性にすることができる。

【0059】

医薬剤形に含有される発泡性微小顆粒の量は、少なくとも25mg、好ましくは40mgである。

【0060】

好ましくは、発泡性微小顆粒は、インジゴカルミン、エリスロシン、ブリリアントブルーFCF、アルファズリンFG、ファストグリーンFCF、キニザリングリーンSS、オレンジII、タートラジン、サンセットイエローFCFから選択される少なくとも1種の着色剤によって着色することが可能であり、かつ/または、フルオレセインおよびその誘導体ならびにインドシアニングリーンを含む群から選択される蛍光剤により蛍光性を付与することができる。

【0061】

したがって、着色起泡および/または起泡は、前記微小顆粒を含有する医薬剤形を入れた後、飲料の表面に現われる。

【0062】

有効成分

本発明は、患者の意識の状態を変化させるあらゆる有効成分に適している。より詳しくは、有効成分は、抗不安剤、例えばベンゾジアゼピン、催眠薬、鎮静剤、および鎮痛剤、例えばオピオイド種のものを含む群から選択される。

【0063】

抗不安剤は、好ましくは、アルプラゾラム、プロマゼパム、クロルジアゼポキシド、クロバザム、クロナゼパム、クロチアゼパム、クロラゼパート、ジアゼパム、エスタゾラム

10

20

30

40

50

、フルニトラゼパム、ロラゼパム、ロルメタゼパム、ミダゾラム、ニトラゼパム、ノルダゼパム、オキサゼパム、プラゼパム、テマゼパム、テトラゼパム、トリアゾラム、クロザピン、オランザピン、ピレンゼピン、ゾルピデム、レゾピクロン、ザレプロン、メプロバメート、エチホキシシンおよびそれらの混合物から選択される向精神薬の類である。

【0064】

オピオイドは、好ましくは、アルフェンタニル、アニレリジン、ブトルファノール、カーフェンタニル、コデイン、ジアモルヒネ(ヘロイン)、デキストロプロボキシフェン、エンケファリン、エンドルフィン、フェンタニール、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、メタドン、モルヒネ、ナルブフィン、オキシコドン、オキシモルホン、ペンタゾシン、ペチジン(メペリジン)、プロボキシフェン、レミフェンタニル、サフェンタニル、トラマドールおよびブプレノルフィンならびにそれらの混合物から選択される。

10

【0065】

本発明の特定の態様によれば、医薬剤形中に存在する有効成分は固体剤形である。

【0066】

特定の実施形態によれば、有効成分は、少なくとも1種の着色剤によって着色することもできる。着色剤は上述したものの1つであってもよく、かつ/または、上述したような蛍光剤の添加によって蛍光を付与することができる。

【0067】

別の実施形態によれば、有効成分は、浮遊し、かつ/または口腔において知覚可能な粒子上にコーティングすることができる。

20

【0068】

本発明の特定の態様によれば、また上記のものであって、化学物質の不正投与に対処することを可能にする化合物とは別に、本医薬剤形は、インジゴカルミンまたはE 132、エリスロシンまたはE 127、ブリリアントブルーFCF、アルファズリンFG、ファストグリーンFCF、キニザリングリーンSS、オレンジII、タートラジンおよびサンセットイエローFCFを含む群から選択される少なくとも1種の水溶性着色剤をそのマトリックス内に含有することもできる。本発明において利用可能な水溶性着色剤は、少なくとも部分的に水を含む任意の液体に可溶性であって、薬学的に許容される着色剤である。

【0069】

着色剤は、肉眼で認められるほどはっきりとした着色が可能であり、かつ、前記飲料中に医薬剤形を入れ、攪拌した後の最初の数秒から出現し得る十分な量で存在する。したがって、着色剤は、医薬剤形中に少なくとも0.05mg、好ましくは0.2~5mg、よりさらに好ましくは0.3~2mgの割合で存在する。

30

【0070】

着色剤がインジゴカルミンである場合、はっきりとした青色が医薬剤形から直ちに放出され、例えば、無色の飲料(例えば水またはレモネード)ならば、飲料が青色に着色され、黄色の飲料(例えばオレンジジュース)ならば、飲料が緑色に着色される。

【0071】

別の着色剤のエリスロシンは、飲料を赤色に着色する。

【0072】

飲料

40

本出願においては、飲料という用語は、冷たい飲料および温かい飲料、例えば水、ソーダ水、ワイン(赤ワイン、白ワインまたはロゼワイン)、ビール(ブラウンエールビールまたはライトビール)、リキュール、アルコール、例えばウォッカ、ラム、ブランデー、テキーラ、ウイスキー、カクテル、フルーツジュース、例えばオレンジジュースまたはグレープジュース;ソーダ、例えばコカコーラまたはレモネード、コーヒー、または紅茶を表すために使用する。これらの飲料は例示として記載したものであるが、決して限定するものではない。

【0073】

本発明において、医薬剤形が入れられ得る飲料が入っている容器の容量は、3cLおよび1

50

Lの間にある。

【0074】

製造方法

その性質に応じて、有効成分は、微結晶、微小顆粒の形態とすることが可能であるか、懸濁液とすることができるか、ブランク担体上にコーティングすることができる。

【0075】

有効成分がブランク担体上にコーティングされる場合、有効成分は水性溶媒または有機溶媒に溶解された溶液または懸濁液の形態である。結合剤、希釈剤および/または帯電防止剤を添加することもできる。

【0076】

ブランク担体は、微粒形態、結晶形態または非晶質形態で存在している、任意の化学上および製薬上の不活性添加剤であり得る。例として、ラクトースまたはサッカロースなどの糖の誘導体、加水分解デンプン(マルトデキストリン)またはセルロースが挙げられる。サッカロースおよびデンプンなどの混合物またはセルロース系の混合物もまた、球状ブランク担体の調製に用いられる。

【0077】

有効成分はまた、それ自体知られている方法によって、例えば、押し出し球形化、有孔ターボミキサー、流動床などにおける有効成分のコーティングなどによって微小顆粒の形態に製造することができる。

【0078】

得られたならば、これらの微小顆粒はターボミキサーまたは流動床においてコーティングすることができる。

【0079】

「Remington's pharmaceutical Sciences、第16版、1980、Mack Publ. Co. of Easton, PA, USA」で提示されている、乾式造粒法または湿式造粒法による微小顆粒製造に関する各種方法を本発明で利用することができる。

【0080】

有効成分は、所望する放出のタイプ(即時放出、制御放出もしくは遅延放出)またはその味をマスキングする特性に基づいて選択されるポリマーを用いてコーティングすることができる。

【0081】

次に、有効成分は、化学物質の不正投与に対処することができる少なくとも1種の薬剤と、少なくとも1種の薬学的に許容される添加剤とを混合する。

【0082】

有利には、本発明は、そのような医薬剤形は、特に、普通錠、サッカブル錠(suckable tablet)、舌下錠、チュアブル錠、発泡錠、分散錠、口腔内崩壊錠、分包(sachet)またはゲルカプセル用散剤、および薄膜などのコーティングされていない錠剤から選択される経口剤形に適切である。

【0083】

犯罪者は覚醒状態喪失の効果ができるだけ速く現われることを望むので、本発明は、即時放出医薬組成物に対して特により有用である。しかし、本発明は、放出制御剤形に適し得る。

【0084】

当業者は、医薬剤形および所望の放出に応じて製剤を適合させる方法をよく知っている。

【0085】

本発明による医薬組成物で用いられる薬学的に許容される添加剤は、従来用いられている添加剤である。

【0086】

例えば、下記のことを挙げるることができる：

10

20

30

40

50

・結合剤:例えば、HPMCなどのセルロース誘導体、特にPharmacoat(登録商標) 603およびPharmacoat(登録商標) 606の等級、またはヒドロキシプロピルセルロースもしくはヒドロキシエチルセルロース、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン誘導体、特にPVP K 30の等級、ポリエチレングリコール誘導体、特に分子量が600~7000の間であるポリエチレングリコール、例えば、特にPEG4000およびPEG6000、およびそれらの混合物、ならびにビニル誘導体、例えば、ポリビニルアルコール;

・希釈剤:例えば、ラクトースまたはマンニトールなどの可溶性希釈剤、および微結晶性セルロースなどのセルロース誘導体;

・防腐剤:例えば、パラベン、およびアスコルビン酸などの酸化防止剤;

・可溶化剤:例えば、ポロキサマーおよびシクロデキストリン;

・崩壊剤:例えば、クロスボイドンおよびクロスカルメロースナトリウム;

・甘味料:例えば、アスパルテームおよびアセサルフェームカリウム;

・潤滑剤:ステアリン酸マグネシウム、ステアリルフマル酸ナトリウムおよび綿実油;

・着色料:例えば、ミントフレーバー、レモンフレーバー、ブラックチェリーフレーバー;

・界面活性剤:脂肪酸のアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、硫酸ドデシルナトリウムおよびドキュセートナトリウム、ポリエトキシ化油、好ましくはポリエトキシ化硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマー、ポリエトキシ化ソルビタンエステル、ポリエトキシ化ヒマシ油誘導体、ステアリン酸塩、好ましくはステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸アルミニウムまたはステアリン酸亜鉛、ポリソルベート、ステアリルフマル酸塩、好ましくはステアリルフマル酸ナトリウム、ベヘン酸グリセロール、塩化ベンザルコニウム、アセチルトリメチル臭化アンモニウム、セチルアルコール、およびそれらの混合物;ならびに、

・滑沢剤:例えば、シリカ、タルクおよびそれらの混合物。

#### 【0087】

本発明の状況において、口腔内崩壊錠とは、「40秒未満で、唾液と接触した時に口腔で崩壊される多重微粒子錠」を意味するものと理解されたい。特定の実施形態によれば、本発明は、添加剤と固有の錠剤特性を示すコーティング有効成分の粒子の混合物をベースとしたような錠剤に関する。添加剤とコーティング有効成分の粒子との混合比率は、0.4~6重量部、好ましくは1~4重量部である。添加剤の混合物は、

・崩壊剤または錠剤分解剤、

・結合特性を有する可溶性希釈剤、

・潤滑剤、

・不透明化剤、蛍光剤、浮遊粒子、口腔において知覚可能な粒子、発泡性微小顆粒、およびそれらの混合物を含む群から選択される、化学物質の不正投与に対処することができる化合物、

・場合によっては、透過処理剤、甘味料および着色料、

・ならびに場合によっては、化学物質の不正投与に対処することができる着色剤を含む。

#### 【0088】

錠剤の質量に対する分解剤の割合および可溶性剤の割合は、前者については1~15重量%、好ましくは2~7重量%であり、後者については30~90重量%、好ましくは40~70重量%である。

#### 【0089】

結合特性を有する可溶性希釈剤は、その粒子の平均径が100~500マイクロメートルの間にある直接錠剤化可能な生成物の形態をとるか、その粒子の平均径が100マイクロメートル未満である粉末の形態である、13個未満の炭素原子を含むポリオールからなり、このポリオールは、好ましくは、マンニトール、キシリトール、ソルビトールおよびマルチトールを含む群から選択されるが、ソルビトールは単独では使用不可である。

#### 【0090】

崩壊剤は、特に、クロスカルメロースという用語によって当技術分野で知られている架

10

20

30

40

50

橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスボビドンおよびそれらの混合物を含む群から選択される。この崩壊剤の選択および割合によって、錠剤は、少なくとも30 の温度より低い密閉容器中で維持される場合、通常の錠剤取り扱い条件で許容される硬度を保持する。

#### 【0091】

添加剤のこの混合物において好ましく用いられる潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリルフマル酸ナトリウム、ステアリン酸、微粉末化ポリオキシエチレングリコール(微粉末化マクロゴール6000)、およびそれらの混合物を含む群から選択される。これは、錠剤の全質量に対して0.05~2%の割合で用いることができる。

#### 【0092】

透過処理剤として、特に、水性溶媒に対し高親和性を有するシリカ、例えば、商標名シロイド(Syloid)でよく知られている沈降性シリカ、マルトデキストリン、1-シクロデキストリンおよびそれらの混合物を含む群から選択される化合物が用いられる。

#### 【0093】

透過処理剤は、唾液の透過を促進する親水性網目構造を生成することができる。したがって、錠剤がより良好に崩壊されるよう作用する。

#### 【0094】

FR2785538、WO 0027357、FR2679451、WO 93/01805、FR2766089、WO 00/51568、FR27903 87、WO 03/039520およびFR2831820に記載されている口腔内崩壊錠に関する各種の化合物および製造方法を本発明において利用することができる。

#### 【0095】

本発明を特に実施例(これは単なる例示として記載するものである)によって下記により詳細に記載する。

#### 【0096】

(実施例)

(実施例1)

10mgのゾルピデムおよび不透明化剤を含有し、以下の組成を有する口腔内崩壊錠を調製する:

#### 【0097】

#### 【表1】

成分	%	mg/単位
ゾルピデム粒	32.8	82.1
微結晶性セルロース	9.6	23.90
マンニトール	30.0	75.00
クロスボビドン	5.0	12.50
ケイ酸カルシウム	20.0	50.00
アスパルテーム	1.0	2.50
着香料	0.1	0.25
シリカ	1.0	2.50
ステアリン酸 Mg	0.5	1.25
合計	100.0	250.0

#### 【0098】

この口腔内崩壊錠を以下のように調製する。

#### 【0099】

まず、以下のパーセンテージの組成を有するゾルピデム粒を調製する:

#### 【0100】

【表 2】

NPTAB 190(180~220 $\mu$ m)	56
酒石酸ゾルピデム	13
ヒプロメロース 603	7
1N HCl	2
アクアコート ECD30	13
ヒプロメロース 603	6
クエン酸トリエチル	3

10

## 【0101】

酒石酸ゾルピデムはHClを用いて水中で溶解させ、次いで、ヒプロメロース603を添加することにより分散液を調製する。NPTAB 190糖球(sugar spheres)および上記で調製した分散液をGPCG1流動床(Glatt)へ投入する。次いで、アクアコートECD30、クエン酸トリエチルおよびヒプロメロース603の水性分散液を投入し、風味マスキングのコーティングを得る。

## 【0102】

次いで、ゾルピデム粒を錠剤化添加剤と混合する。次いで、粉状混合物を、円形凸面パンチを装備した回転式打錠機(SVIAC PR12)において、5kNの圧縮力で打錠する。

## 【0103】

以下の特性を持つ直径8.5mmの250mg錠剤が得られる：

硬度 38N

崩壊(欧州薬局方6.1のモノグラフ2.9.1に従って測定):15秒

摩損度(欧州薬局方6.1のモノグラフ2.9.7に従って測定):0.32%。

## 【0104】

錠剤は、口の中で心地よい感触を示す。

## 【0105】

1錠を250mlの水を含む透明な容器へ入れる。図1で示したように、錠剤が崩壊すると直ちに混濁が現われる。

## 【0106】

図1は、250mlの水を含むビーカー(1)と、本実施例で調製した錠剤が入れられたビーカー(2)を示す写真である。

## 【0107】

(実施例2)

不透明化剤を含有し、下記の一般的処方をもつゾルピデム普通錠を調製する。

## 【0108】

【表 3】

	%	mg/単位
ゾルピデム粒	32.8	82.0
微結晶性セルロース	10.0	25.0
ラクトース	32.7	81.75
ケイ酸カルシウム	20.0	50.0
ポビドン	3.0	7.5
シリカ	1.0	2.50
ステアリン酸 Mg	0.5	1.25
合計	100.0	250.0

40

## 【0109】

ゾルピデム粒を上記の実施例1で示した同じ方法で調製する。次いで、これらを添加剤

50

と混合し、次に粉状混合物を打錠する。

【0110】

このように調製した1錠を1杯の水に入れる。その中で、錠剤は溶解され、肉眼ではっきりと見える混濁を形成する。

【0111】

(実施例3)

浮遊粒子を含有し、下記の処方を有する2つのタイプの口腔内崩壊錠を調製する：

【0112】

【表4】

成分	%	mg/単位
ゾルピデム粒	32.8	82.1
微結晶性セルロース	9.6	23.90
マンニトール	30.0	75.00
クロスポビドン	5.0	12.50
浮遊粒子	20.0	50.00
アスパルテーム	1.0	2.50
着香料	0.1	0.25
シリカ	1.0	2.50
ステアリン酸 Mg	0.5	1.25
合計	100.0	250.0

10

20

【0113】

これらの錠剤は、ケイ酸カルシウムを浮遊粒子と置き換えること以外、実施例1で示したように調製する。

【0114】

錠剤の第1系列(C1)については、浮遊粒子を以下のように調製する：

【0115】

NPTAB 190(180~220 μm) ブランクをエチルセルロース、トリアセチンおよびタルクの水性分散液でコーティングする。コーティング係数は乾燥質量の30%であり、タルク/ポリマー比は1:2である。

30

【0116】

錠剤の第2系列(C2)については、浮遊粒子は、グリセリルパルミトステアレートでコーティングした二水和リン酸ニカルシウムの粒子である。グリセリルパルミトステアレート/二水和リン酸ニカルシウム比は1:4である。

【0117】

両系列の錠剤は30秒未満で崩壊し、口の中で心地よい感触を示す。

【0118】

それぞれのタイプの1錠を1杯のコカコーラへ入れる。直ちに崩壊が生じ、コカコーラ表面上の粒子の存在を肉眼で検出することができる。これらの浮遊粒子は、3時間を超える間、表面上に見える。

40

【0119】

これらの結果を図2および図3に示す。これらの図は、それぞれ、コカコーラのガラスの写真と、1錠のC1または1錠のC2が入れられたコカコーラのガラスの写真を示す。写真は、錠剤を投入した5分後に撮影した。しかし、浮遊粒子の存在は、錠剤を投入した約30秒後に、非常に速やかに検出することができた。

【0120】

(実施例4)

浮遊粒子を含有する即時放出モルヒネゲルカプセルを以下のように調製する。SP糖ブラ

50

ンク(400～600 μm)をGPCG1流動床(Glatt)に投入し、硫酸モルヒネおよびヒプロメロース603の水性分散液をそれらの上に噴霧し、SPブランク43%、硫酸モルヒネ42%およびヒプロメロース15%のパーセンテージ組成が得られるようにする。

【0121】

別に、パルミトステアリン酸グリセリルでコーティングした二水和リン酸ニカルシウムの浮遊粒子を実施例3で記載したように調製する。

【0122】

40mgの浮遊粒子と、モルヒネの所望用量10mg、20mgまたは30mgを得るために必要な量のモルヒネ粒をゲルカプセルへ入れる。

【0123】

ゲルカプセル中に存在する2つの粒子群は肉眼では識別することができない。

【0124】

これらのゲルカプセルの1個の内容物が飲料へ入れられると、浮遊粒子が飲料の表面上に直ちに現われる。

【0125】

(実施例5)

硫酸モルヒネのゲルカプセルは、直径250～300 μmのブランクを使用すること、浮遊粒子を以下のように調製した浮遊粒子と置き換えること以外、前述の実施例に記載のようにして調製する。NP TABブランク(300～350 μm)をエチルセルロース、トリアセチンおよびタルクの水性分散液でコーティングする。コーティング係数は乾燥質量の40%であり、タルク/ポリマー比は1:2である。

【0126】

粒子の2つの群をゲルカプセルへ入れる。これら粒子の2つの群は肉眼では識別することができない。

【0127】

1個のゲルカプセルの内容物をコカコーラのボトルへ入れる。浮遊粒子が直ちに浮上するとともに、人がボトルを口に持っていくとすぐに、物質がボトルへ入れられたというサインの微粒子の存在を感じる。

【0128】

(実施例6)

5mgのゾルピデムおよび蛍光剤を含有し、以下の組成を有する口腔内崩壊錠を調製する。

【0129】

【表5】

	%	mg/単位
ゾルピデム粒	32.8	41.05
微結晶性セルロース	10.0	12.50
マンニトール	43.7	54.57
クロスボビドン	10.0	12.50
アスパルテーム	1.0	1.25
着香料	0.1	0.13
フルオレセイン	0.4	0.50
シリカ	1.0	1.25
ステアリン酸 Mg	1.0	1.25
合計	100.0	125.0

【0130】

口腔内崩壊錠は以下のように調製する。

【0131】



最初に、以下の組成を有するゾルピデム粒を調製する。

【 0 1 3 2 】

【表 6】

NPTAB 190 (180~220 $\mu$ m)	56
酒石酸ゾルピデム	13
ヒプロメロース 603	7
1N HCl	2
アクアコート ECD30	13
ヒプロメロース 603	6
クエン酸トリエチル	3

10

【 0 1 3 3 】

HClを用いて酒石酸ゾルピデムを水中で溶解し、次いで、ヒプロメロース603を添加することにより分散液を調製する。NPTAB 190糖球および上記で調製した分散液をGPCG1流動床 (Glatt)へ投入する。次いで、アクアコートECD30、クエン酸トリエチルおよびヒプロメロース603の水性分散液を入れ、風味マスキングのコーティングが得られるようにする。

【 0 1 3 4 】

次いで、ゾルピデム粒を錠剤化添加剤と混合する。次に、粉状混合物を、円形状凸面パンチを装備した回転式打錠機 (SVIAC PR12) にて、5kNの圧縮力で打錠する。

20

【 0 1 3 5 】

以下の特性を有する直径7mmの125mg錠剤が得られる：

硬度：24N

崩壊 (欧州薬局方6.1のモノグラフ2.9.1に従って測定)：15秒

摩損度 (欧州薬局方6.1のモノグラフ2.9.7に従って測定)：0.03%。

【 0 1 3 6 】

この錠剤は口の中で心地よい感触を示す。

【 0 1 3 7 】

1錠を250mlの水を含む透明な容器へ入れる。錠剤が崩壊すると直ちに、水の表面は蛍光性になる。

30

【 0 1 3 8 】

(実施例7)

10mgのゾルピデム、浮遊粒子および蛍光剤を含有し、以下の組成を有する口腔内崩壊錠を調製する。

【 0 1 3 9 】

【表 7】

	mg/単位	%
酒石酸ゾルピデム粒*	80.0	26.7
アビセル PH 200	30.0	10.0
マンニトール SD 200	99.7	33.2
浮遊粒子	50.0	16.7
コリドン CL	30.0	10.0
アスパルテーム	3.0	1.0
ブラックチェリー着香料	0.3	0.1
フルオレセインナトリウム	1.0	0.33
シロイド 244 FP	3.0	1.0
ステアリン酸 Mg	3.0	1.0
合計	300.0	100.0

40

50

## 【 0 1 4 0 】

これらの錠剤は、ケイ酸カルシウムを浮遊粒子およびフルオレセインナトリウムと置き換える以外、実施例1で示したように調製する。

## 【 0 1 4 1 】

浮遊粒子は以下のように調製する：NPTAB 190(180～220 μm) ブランクは、エチルセルロースおよびマイバセット(登録商標)(アセチル化モノグリセリド)9-45の水性分散液でコーティングする。コーティング係数は乾燥質量の30%であり、可塑剤/ポリマー比は24%である。

## 【 0 1 4 2 】

本錠剤は15秒未満で崩壊し、口の中で心地よい感触を示す。

10

## 【 0 1 4 3 】

1錠をコカコーラのグラスに入れる。崩壊が直ちに起こり、コカコーラの表面上の粒子の存在を肉眼で検出することができる。これらの浮遊粒子は3時間を超える間、表面上ではっきりと見える。

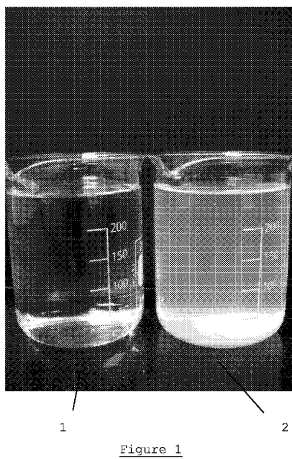
## 【 符号の説明 】

## 【 0 1 4 4 】

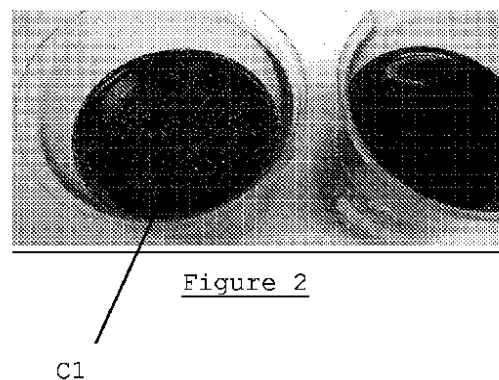
- 1 ビーカー
- 2 ビーカー
- C1 口腔内崩壊錠
- C2 口腔内崩壊錠

20

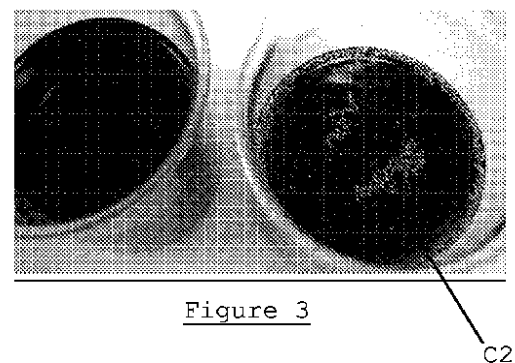
【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/FR2011/051601

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K9/20 A61K9/26 A61K9/50 G01N33/52 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 273 301 A2 (ALTERGON SA [CH]) 8 January 2003 (2003-01-08)	1-4, 11-15
Y	the whole document paragraphs [0001] - [0005], [0009], [0012], [0016], [0017], [0027], [0029] - [0030]; claims 1,3,4,7,8; examples 1-4	1-4, 11-15
X	Anonymous: "Rohypnol", Connecticut Clearinghouse - A Program of Wheeler Clinic, 2003, pages 1-2, XP002628783, Retrieved from the Internet: URL:http://www.ctclearinghouse.org/topics/ customer-files/rohypnol.pdf [retrieved on 2011-03-17]	1-4, 11-15
Y	the whole document	1-4, 11-15
----- -/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
28 September 2011		20/12/2011
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Luangkhot, Nathalie

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2011/051601

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 681 048 A1 (KRKA TOVARNA ZDRAVIL D D NOVO [SI]) 19 July 2006 (2006-07-19)	1-4, 11-15
Y	the whole document paragraphs [0001], [0002], [0017], [0022], [0042] - [0045], [0056] - [0058], [0062] examples 1-3 claims 1,5-11 -----	1-4, 11-15 1-4, 11-15
X	WO 2009/043844 A2 (LESVI S L LAB [ES]; UBEDA PEREZ CARMEN [ES]; DIEZ MARTIN IGNACIO [ES];) 9 April 2009 (2009-04-09)	1-4, 11-15
Y	the whole document page 1, lines 4-17 page 4, line 23 - page 5, line 20 page 6, line 25 - page 7, line 27 pages 912-28 claims 1,3-5,8,11,12; examples 1-2 -----	1-4, 11-15

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR2011/051601

The International Searching Authority has found that the international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

**1. Claims: 3, 4 (in full); 1, 2, 11-15 (in part)**

**A dosage form for preventing chemical subjection, including an active principle and one or more compounds capable of immediately modifying the organoleptic properties of a drink to which said dosage form is added, wherein said compound is an opacifying agent.**

**2. Claims: 5, 6 (in full); 1, 2, 11-15 (in part)**

**A dosage form for preventing chemical subjection, including an active principle and one or more compounds capable of immediately modifying the organoleptic properties of a drink to which said dosage form is added, wherein said compound is a fluorescent agent.**

**3. Claims: 7, -9 (in full); 1, 2, 11-15 (in part)**

**A dosage form for preventing chemical subjection, including an active principle and at least particles capable of immediately modifying the organoleptic properties of a drink to which said dosage form is added, wherein said particles are floating particles or are noticeable in the mouth.**

**4. Claims: 10 (in full); 1, 2, 11-15 (in part)**

**A dosage form for preventing chemical subjection, including an active principle and at least microgranules capable of immediately modifying the organoleptic properties of a drink to which said dosage form is added, wherein said microgranules are effervescent.**

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2011/051601

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1273301	A2	08-01-2003	AT 338567 T 15-09-2006
		DE 60214476 T2 03-05-2007	
		DK 1273301 T3 08-01-2007	
		EP 1273301 A2 08-01-2003	
		ES 2272613 T3 01-05-2007	
		IT MI20011446 A1 07-01-2003	
-----			
EP 1681048	A1	19-07-2006	AT 465719 T 15-05-2010
		AU 2006205817 A1 20-07-2006	
		DK 1845954 T3 16-08-2010	
		EA 200701462 A1 28-02-2008	
		EP 1681048 A1 19-07-2006	
		EP 1845954 A2 24-10-2007	
		ES 2344959 T3 10-09-2010	
		HR 20100399 T1 30-09-2010	
		PT 1845954 E 02-08-2010	
		SI 1845954 T1 31-08-2010	
		WO 2006074951 A2 20-07-2006	
		ZA 200706692 A 30-07-2008	
-----			
WO 2009043844	A2	09-04-2009	CA 2703501 A1 09-04-2009
		EP 2205213 A2 14-07-2010	
		JP 2010540588 A 24-12-2010	
		KR 20100077187 A 07-07-2010	
		US 2010297031 A1 25-11-2010	
		WO 2009043844 A2 09-04-2009	
-----			

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2011/051601

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> INV. A61K9/20 A61K9/26 A61K9/50 G01N33/52 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) A61K G01N		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 1 273 301 A2 (ALTERGON SA [CH]) 8 janvier 2003 (2003-01-08)	1-4, 11-15
Y	le document en entier alinéas [0001] - [0005], [0009], [0012], [0016], [0017], [0027], [0029] - [0030]; revendications 1,3,4,7,8; exemples 1-4	1-4, 11-15
X	----- Anonymous: "Rohypno", Connecticut Clearinghouse - A Program of Wheeler Clinic, 2003, pages 1-2, XP002628783, Extrait de l'Internet: URL:http://www.ctclearinghouse.org/topics/ customer-files/rohypno.pdf [extrait le 2011-03-17]	1-4, 11-15
Y	le document en entier ----- -/-	1-4, 11-15
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
28 septembre 2011		20/12/2011
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé  Luangkhon, Nathalie

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2011/051601

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X Y	EP 1 681 048 A1 (KRKA TOVARNA ZDRAVIL D D NOVO [SI]) 19 juillet 2006 (2006-07-19) le document en entier alinéas [0001], [0002], [0017], [0022], [0042] - [0045], [0056] - [0058], [0062] exemples 1-3 revendications 1,5-11 -----	1-4, 11-15 1-4, 11-15
X Y	WO 2009/043844 A2 (LESVI S L LAB [ES]; UBEDA PEREZ CARMEN [ES]; DIEZ MARTIN IGNACIO [ES];) 9 avril 2009 (2009-04-09) le document en entier page 1, ligne 4-17 page 4, ligne 23 - page 5, ligne 20 page 6, ligne 25 - page 7, ligne 27 pages 912-28 revendications 1,3-5,8,11,12; exemples 1-2 -----	1-4, 11-15  1-4, 11-15



## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°  
PCT/FR2011/051601**Cadre n°. II Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 2 de la première feuille)**

Le rapport de recherche internationale n'a pas été établi en ce qui concerne certaines revendications conformément à l'article 17.2)a) pour les raisons suivantes :

1. ☐ Les revendications n°<sup>06</sup> se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration chargée de la recherche internationale n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir :
  
2. ☐ Les revendications n°<sup>09</sup> parce qu'elles se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier :
  
3. ☐ Les revendications n°<sup>09</sup> parce qu'elles sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

**Cadre n°. III Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 3 de la première feuille)**

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

voir feuille supplémentaire

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles exigées ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
  
2. ☐ Comme toutes les revendications qui se prêtent à la recherche ont pu faire l'objet de cette recherche sans effort particulier justifiant des taxes additionnelles, l'administration chargée de la recherche internationale n'a sollicité le paiement d'aucunes taxes de cette nature.
  
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°<sup>08</sup>:
  
4. ☒ Aucune taxes additionnelles demandées n'ont été payées dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°<sup>08</sup>.  
3, 4(complètement); 1, 2, 11-15(en partie)

**Remarque quant à la réserve** ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant et, le cas échéant, du paiement de la taxe de réserve.

☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant mais la taxe de réserve n'a pas été payée dans le délai prescrit dans l'invitation.

☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

Demande internationale No. PCT/ FR2011/ 051601

**SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCT/ISA/ 210**

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs (groupes d') inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. revendications: 3, 4(complètement); 1, 2, 11-15(en partie)

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 est un agent opacifiant

---

2. revendications: 5, 6(complètement); 1, 2, 11-15(en partie)

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 est un agent fluorescent

---

3. revendications: 7-9(complètement); 1, 2, 11-15(en partie)

Forme pharmaceutique pour lutter contre la soumission chimique comprenant un principe actif et au moins des particules permettant la modification immédiate des caractéristiques organoleptiques d'une boisson dans laquelle est introduite la forme pharmaceutique, lesdites particules sont des particules flottantes ou perceptibles en bouche

---

4. revendications: 10(complètement); 1, 2, 11-15(en partie)

Forme pharmaceutique pour lutter contre la soumission chimique comprenant un principe actif et au moins des microgranules permettant la modification immédiate des caractéristiques organoleptiques d'une boisson dans laquelle est introduite la forme pharmaceutique, lesdites microgranules sont des microgranules effervescentes

---

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2011/051601

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 1273301	A2	08-01-2003	AT 338567 T	15-09-2006
			DE 60214476 T2	03-05-2007
			DK 1273301 T3	08-01-2007
			EP 1273301 A2	08-01-2003
			ES 2272613 T3	01-05-2007
			IT MI20011446 A1	07-01-2003
-----				
EP 1681048	A1	19-07-2006	AT 465719 T	15-05-2010
			AU 2006205817 A1	20-07-2006
			DK 1845954 T3	16-08-2010
			EA 200701462 A1	28-02-2008
			EP 1681048 A1	19-07-2006
			EP 1845954 A2	24-10-2007
			ES 2344959 T3	10-09-2010
			HR 20100399 T1	30-09-2010
			PT 1845954 E	02-08-2010
			SI 1845954 T1	31-08-2010
			WO 2006074951 A2	20-07-2006
			ZA 200706692 A	30-07-2008
-----				
WO 2009043844	A2	09-04-2009	CA 2703501 A1	09-04-2009
			EP 2205213 A2	14-07-2010
			JP 2010540588 A	24-12-2010
			KR 20100077187 A	07-07-2010
			US 2010297031 A1	25-11-2010
			WO 2009043844 A2	09-04-2009
-----				

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード ( 参考 )
A 6 1 K 47/20	(2006.01)	A 6 1 K 47/20	
A 6 1 K 47/16	(2006.01)	A 6 1 K 47/16	
A 6 1 K 9/20	(2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/48	(2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 9/68	(2006.01)	A 6 1 K 9/68	
A 6 1 K 9/10	(2006.01)	A 6 1 K 9/10	
A 6 1 K 31/437	(2006.01)	A 6 1 K 31/437	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, T M), EP(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, R S, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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, I D, 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

(72)発明者 カトリーヌ・エリー  
フランス・F - 2 7 6 7 0 ・サン - トゥーアン - デュ - ティヤール・リュ・デ・エカモー・5 ア

(72)発明者 ボリーヌ・コンタマン  
フランス・F - 7 6 2 2 0 ・ラ・フィリー・リュ・デュ・サントル・1 0

(72)発明者 エマニュエル・デュボ  
フランス・F - 7 6 1 0 0 ・ルーアン・リュ・パヴェ・1 6 ・ラ・プレイアード・アパルトマン・  
1 5 2 ・5 ウ・エタージュ

F ターム(参考) 4C076 AA29 AA36 AA56 AA69 BB01 CC01 DD27 DD29 DD59U DD60U  
FF70 GG09 GG14  
4C084 AA16 AA17 MA05 MA35 MA36 MA37 MA43 MA52 ZA052 ZA082  
ZA122  
4C086 AA10 CB05 MA03 MA05 MA52 ZA05 ZA08 ZA12