



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103118667 B

(45) 授权公告日 2015. 09. 16

(21) 申请号 201180033422. 3

(22) 申请日 2011. 07. 05

(30) 优先权数据

1055491 2010. 07. 06 FR

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 01. 05

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/FR2011/051601 2011. 07. 05

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/007672 FR 2012. 01. 19

(73) 专利权人 埃迪制药公司

地址 法国圣克卢

(72) 发明人 C·埃里 P·孔塔曼 E·迪波

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 陈文平

(51) Int. Cl.

A61K 9/20(2006. 01)

A61K 9/26(2006. 01)

A61K 9/50(2006. 01)

G01N 33/52(2006. 01)

(56) 对比文件

W0 2008033351 A2, 2008. 03. 20, 说明书第 95、98、101、104-106、145、505、135-138、558-561 段、权利要求 25-34、40-45.

CN 101304752 A, 2008. 11. 12, 权利要求 8、47.

W0 2009043844 A2, 2009. 04. 09, 说明书第 5 页第 13-20 行, 实施例 1-6、权利要求 1-6、8、11.

审查员 马彦冬

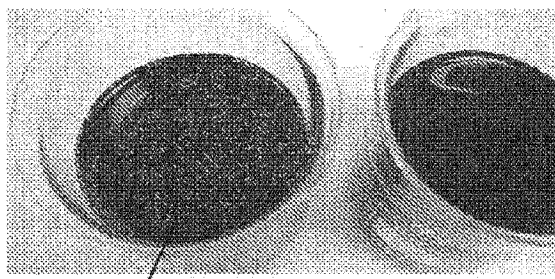
权利要求书2页 说明书13页 附图2页

(54) 发明名称

用于打击药物化学呈递的药物形式

(57) 摘要

本发明涉及一种用于打击化学呈递的药物形式,其包含活性成分和至少一种能够立即改变该药物形式所加入的饮料的感官特征的化合物,所述化合物选自不透明剂、荧光剂、漂浮颗粒、口中可察觉颗粒、泡腾微粒、和其混合物;其也涉及这些化合物用于打击化学呈递的用途和使用所述药物形式打击化学呈递的方法。



C1

1. 一种药物形式,其包含:
 - 一方面,改变患者状态的活性成分,和
 - 另一方面,漂浮颗粒和 / 或口中可察觉颗粒,其为由空白载体组成的微粒,其不溶于水或醇溶液或通过用不溶性聚合物包衣或通过用脂质材料包衣而变得不溶于水或醇溶液,所述漂浮颗粒和 / 或口中可察觉颗粒能够在小于一分钟内改变所述药物形式所加入的饮品的感官特性。
2. 如权利要求 1 所述的药物形式,其特征在于所述改变患者状态的活性成分选自:抗焦虑药、催眠药、镇静剂和止痛剂。
3. 如权利要求 1 所述的药物形式,其特征在于其进一步包含不透明剂,所述不透明剂为选自硅酸盐、二氧化钛和其混合物的无机化合物。
4. 如权利要求 3 所述的药物形式,其特征在于所述硅酸盐包括硅酸镁、硅酸铝、硅酸镁铝和硅酸钙。
5. 如权利要求 3 和 4 之一所述的药物形式,其特征在于所述不透明剂以至少 15mg 的量存在。
6. 如权利要求 5 所述的药物形式,其特征在于所述不透明剂以 15-100mg 的量存在。
7. 如权利要求 5 所述的药物形式,其特征在于所述不透明剂以 20mg-60mg 的量存在。
8. 如权利要求 5 所述的药物形式,其特征在于所述不透明剂以 25-40mg 的量存在。
9. 如权利要求 1 所述的药物形式,其特征在于其进一步包含选自荧光素和其衍生物和吖啶菁绿的荧光剂。
10. 如权利要求 9 所述的药物形式,其特征在于所述荧光剂以至少 0.1mg 的量存在。
11. 如权利要求 10 所述的药物形式,其特征在于所述荧光剂以至少 1mg 的量存在。
12. 如权利要求 10 所述的药物形式,其特征在于所述荧光剂以 0.2-5mg 的量存在。
13. 如权利要求 10 所述的药物形式,其特征在于所述荧光剂以 0.3-2mg 的量存在。
14. 如权利要求 1 所述的药物形式,其特征在于所述漂浮颗粒具有 50-500 μm 的直径。
15. 如权利要求 14 所述的药物形式,其特征在于所述漂浮颗粒具有 200-500 μm 的直径,以及所述口中可察觉颗粒具有大于 500 μm 的直径。
16. 如权利要求 1 和 15 之一所述的药物形式,其特征在于所述漂浮颗粒和 / 或口中可察觉颗粒以至少 25mg 的量存在。
17. 如权利要求 16 所述的药物形式,其特征在于所述漂浮颗粒和 / 或口中可察觉颗粒以至少 40mg 的量存在。
18. 如权利要求 1 所述的药物形式,其特征在于其进一步包含选自靛蓝胭脂红、赤藓红、亮蓝 FCF、 α 绿 FG、固绿 FCF、醌茜绿 SS、橙 II、酒石黄和日落黄 FCF 的水溶性着色剂。
19. 如权利要求 18 所述的药物形式,其特征在于所述着色剂以至少 0.05mg 的量存在于所述药物形式中。
20. 如权利要求 19 所述的药物形式,其特征在于所述着色剂以 0.2-5mg 的量存在于所述药物形式中。
21. 如权利要求 19 所述的药物形式,其特征在于所述着色剂以 0.3-2mg 的量存在于所述药物形式中。
22. 如权利要求 1 所述的药物形式,其特征在于其为常规片剂、吮吸片剂、舌下片、咀嚼

片、泡腾片、分散片、口腔分散片、用于药囊或胶囊的粉末、或薄膜形式。

23. 一种察觉饮品中违法加入所述饮品中的药物形式的方法，其包括：

– 将所述药物形式溶解于饮品中，所述药物形式包含：

– 改变患者状态的活性成分，和

– 漂浮颗粒和 / 或口中可察觉颗粒，其为由空白载体组成的微粒，其不溶于水或醇溶液或通过用不溶性聚合物包衣或通过用脂质材料包衣而变得不溶于水或醇溶液，其能够立即改变所述药物形式所加入的饮品的感官特性，

– 通过饮品的感官特性的立即改变而在小于一分钟内察觉所述药物形式。

24. 漂浮颗粒和 / 或口中可察觉颗粒在包含改变患者状态的活性成分的药物形式中用于在小于一分钟内察觉饮品中违法加入所述饮品中的药物形式的用途，所述漂浮颗粒和 / 或口中可察觉颗粒为由空白载体组成的微粒，其不溶于水或醇溶液或通过用不溶性聚合物包衣或通过用脂质材料包衣而变得不溶于水或醇溶液，

所述漂浮颗粒能够立即改变所述药物形式所加入的饮品的感官特性。

用于打击药物化学呈递的药物形式

技术领域

[0001] 本发明主题是用于打击化学药品暗中给药的药物形式。

背景技术

[0002] 多年以来,违法者利用某些物质的催眠特性在某人不知情的情况下给他们下药。违法者毫不犹豫地向他们的受害人的饮品中暗中加入药物形式以改变他们的行为,或甚至致使他们完全无能力或失去记忆。一旦受害人失去全部意识,罪犯可利用他们:偷窃、强奸或勒索钱财。此外,不考虑处方剂量地摄取这种药物形式可导致严重后果,尤其是如果其与一定量的酒精一同吸收。该药物形式也可引起与受害人可能已事先摄取的其它药物的有害相互作用。

[0003] 由现有技术已知催眠药氟硝安定由于其易于溶解和不易察觉特性而广泛用于违法目的。该药物的制剂已被改变以得到一种片剂,其外部绿色及内部蓝色、包有薄膜衣并因此缓慢溶解、释放蓝色。然而,该蓝色仅在浸入液体一刻钟之后可见;因此如果受害人立即饮用他们的饮品,则无法察觉该偷偷加入的催眠药。

[0004] 由现有技术也已知文献 W02005/059541,其涉及一种用于检测暗中加入饮品中的药物的试剂盒。然而,该系统仅保护拥有该试剂盒的人。

[0005] 因此,找到一种如果暗中化学给药,能够不采用检测装置或试剂盒而立即察觉药物违法转移的方法是极重要的且紧迫的。

[0006] 发明概述

[0007] 因此,本发明的一个首要目的是提出一种药物形式,其包含至少一种使得能够立即察觉所述违法加入饮品中的药物形式的化合物。另一个目的是能够察觉药物形式而不管该饮品可能的特性和颜色。

[0008] 附图简要说明

[0009] 图 1 为显示含有 250ml 水的烧杯 (1) 和已加入含有 50mg 硅酸钙(不透明剂)的唑吡坦口腔分散片的烧杯 (2) 的照片。

[0010] 图 2 为显示一杯可口可乐和一杯已加入含有漂浮颗粒的唑吡坦口腔分散片 C1 的可口可乐的照片。

[0011] 图 3 为显示一杯已加入含有其它漂浮颗粒的唑吡坦口腔分散片 C2 的可口可乐的照片。

[0012] 本发明的目的是提供一种打击化学药品的暗中给药的新型药物形式。该目的通过一种包含活性成分和至少一种能够立即改变加入了药物形式的饮品的感官特性的化合物的药物制剂来实现,所述化合物选自:不透明剂、荧光剂、漂浮颗粒、口中可察觉颗粒、泡腾微粒、和其混合物。

[0013] 本发明也涉及一种打击化学药品的暗中给药的方法,包括:

[0014] - 将药物形式溶解于饮品中,所述药物形式包含活性成分和至少一种能够立即改变所述饮品的感官特性的化合物,所述化合物选自:不透明剂、荧光剂、漂浮颗粒、口中可察

觉颗粒、泡腾微粒、和其混合物,和

[0015] - 通过立即改变饮品的感官特性察觉该药物形式。

[0016] 本发明也涉及至少一种能够立即改变饮品的感官特性的化合物在药物形式中用于打击化学药品的暗中给药的用途,所述化合物选自:不透明剂、荧光剂、漂浮颗粒、口中可察觉颗粒、泡腾微粒、和其混合物。

[0017] 根据本发明,“化学药品的暗中给药”理解为指为犯罪或恶意目的、在受害人不知情的情况下给药精神活性物质。

[0018] 发明详述

[0019] 本发明详述同等地应用于本发明每一主题。

[0020] 根据本发明的药物形式包含活性成分和至少一种使得能够立即察觉所述违法加入饮品中的药物形式的化合物。根据本发明,该化合物选自:

[0021] - 不透明剂,和 / 或

[0022] - 荧光剂,和 / 或

[0023] - 漂浮颗粒,和 / 或

[0024] - 口中可察觉颗粒,和 / 或

[0025] - 泡腾微粒。

[0026] 在本发明的上下文中,该化合物可单独或组合地并入药物形式中。例如,可产生含有漂浮颗粒的药物形式,或者甚至可提出包含上述化合物的混合物的药物形式。

[0027] 该药物形式优选为口服药物形式。然而,其可以是违法者将由其首要目的转移的另一种类型的药物形式。

[0028] 在本发明中,“立即”理解为指自向饮品中加入该药物形式起小于 1 分钟、优选小于 30 秒、仍然更加优选小于 15 秒内发生的饮品的感官特性的改变。

[0029] 根据本发明的另一方面,术语“立即”也可被定义为自向饮品中加入并搅拌该药物形式起小于 1 分钟、优选小于 30 秒、仍然更加优选小于 15 秒内发生的饮品的感官特性的改变。“搅拌”理解为指使液体运动,例如依靠吸管、匙或通过容器的运动。

[0030] 不透明剂

[0031] 不透明剂为可使饮品浑浊的无机化合物。这些可为硅酸盐例如硅酸镁、硅酸铝(特别是高岭土)、硅酸镁铝、硅酸钙、二氧化钛和其混合物。这些化合物通常最低以至少 15mg、优选 15-100mg、更加优选 20mg-60mg 和仍然更加优选 25-40mg 的量存在。低于 15mg,不透明性可证实更加难以用肉眼察觉。

[0032] 有利地,并入口服药物形式的不透明剂可致使它们所加入的饮品浑浊。这些试剂特别用于致使透明和澄清的饮品浑浊,所述饮品例如水、白葡萄酒、苹果汁、和烈酒例如伏特加、白朗姆酒...

[0033] 饮品的不透明外观自向所述饮品中加入并搅拌药物形式之后的数秒起出现。

[0034] 荧光剂

[0035] 该药物形式也可含有至少 0.1mg 的量,优选至少 1mg 的量,更加优选 0.2-5mg,和仍然更加优选 0.3-2mg 的量的荧光剂。该试剂可为荧光素和其衍生物、或吖啶菁绿。

[0036] 该试剂在紫外线的存在下和在黑暗中在全部类型的饮品中可见。其可通过发射自掺杂饮品发射的荧光显示含有其的药物形式。该试剂特别用于当受害人处于容易向饮品中

暗中加入外来物体的暗区时警告受害人。

[0037] 漂浮颗粒和口中可察觉颗粒

[0038] 根据本发明的另一方面,该药物形式可含有漂浮颗粒和 / 或口中可察觉颗粒。这些颗粒为包含空白载体的微粒,其不溶于或通过用不溶性聚合物包衣或通过用脂质材料包衣而变得不溶于水或醇溶液。

[0039] 微粒

[0040] 变得不溶于水或醇溶液的微粒理解为由覆盖有至少一层不溶于水或醇溶液的材料的水或醇溶液的材料组成的空白载体,其功能为限制或甚至防止这些所述介质向载体核心的渗透。

[0041] 该不溶于水或醇溶液的空白载体有利地包含至少一种疏水性赋形剂,选自:纤维素、纤维素衍生物(微晶纤维素)、磷酸盐衍生物(磷酸钙)、二氧化硅和硅酸盐衍生物(硅酸镁、硅酸铝和其混合物)和巴西棕榈蜡。

[0042] 在本发明的上下文中,也可使用溶于水或醇溶液的空白载体。该可溶性空白载体可包含至少一种赋形剂,选自:淀粉、蔗糖、多元醇例如甘露醇或乳糖和其混合物。

[0043] 重要的是通过用以下任一种包衣层覆盖,该可溶性空白载体变得不溶于水或醇:

[0044] - 包含至少一种疏水聚合物并可能包含惰性填料和 / 或增塑剂和 / 或表面活性剂的聚合物特性,

[0045] - 或包含至少一种脂质材料的脂质特性。

[0046] 在本发明的上下文中,该不溶性空白载体也可覆盖有至少一种如上所述的包衣层,前提是这没有不利地增加颗粒的密度。

[0047] 包衣比代表组成包衣层的干质量与包衣前微粒总质量(以干质量表示)之间的比。该包衣比为 0.1% -50% m/m,优选 2% -30% m/m,和仍然更加优选 5% -40% m/m。

[0048] 该包衣比使所得颗粒的密度小于它们所加入的饮品的密度,优选密度小于 1,以致它们保持于它们所加入的饮品表面上。这种颗粒被称为漂浮颗粒。

[0049] 聚合包衣层:

[0050] 为确保微粒的不溶性,所使用的疏水聚合物选自以下产品:非水溶性纤维素衍生物、(甲基)丙烯酸系(共)-聚合物衍生物、聚乙酸乙烯酯衍生物和其混合物。更优选地,该疏水聚合物选自以下产品:乙基纤维素、乙酸丁酸纤维素、醋酸纤维素、A型和B型铵基甲基丙烯酸酯共聚物(以商标名 Eudragit® 销售,特别是 Eudragit® RS 30D、Eudragit® NE30D、Eudragit® RL 30D、Eudragit® RS P0 和 Eudragit® RL P0 的聚(丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯、三甲基铵基乙基甲基丙烯酸酯)系列)、聚乙酸乙烯酯和其混合物。

[0051] 疏水聚合物的量为包衣层干质量的 50% -100%,优选 70% -100%。

[0052] 惰性填料可以疏水包衣聚合物干质量的 0-50% m/m,优选 0-20% m/m 和仍然更加优选 5-20% 的比例存在于包衣层中。

[0053] 均匀分布于包衣中的惰性填料特别选自滑石、无水硅胶、硬脂酸镁、甘油单硬脂酸酯和其混合物。

[0054] 当包衣通过水性途径实现时,可以疏水包衣聚合物干质量的 0% -50% m/m,优选 2% -25% m/m 的比例向包衣分散体加入增塑剂。

[0055] 该增塑剂特别选自以下产品:甘油和其酯,优选自以下亚组:中链甘油三酸酯、乙

酰化甘油酯、单硬脂酸甘油酯、三乙酸甘油酯、三丁酸甘油酯；邻苯二甲酸酯，优选自以下亚组：邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二甲酯和邻苯二甲酸二辛酯；柠檬酸酯，优选自以下亚群：乙酰柠檬酸三丁酯、乙酰柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯和柠檬酸三乙酯；癸二酸酯，优选自以下亚组：癸二酸二乙酯和癸二酸二丁酯；己二酸酯；壬二酸酯；苯甲酸酯；氯丁醇；聚乙二醇；植物油；富马酯，优选富马酸二乙酯；苹果酸酯，优选苹果酸二乙酯；草酸酯，优选草酸二乙酯；琥珀酸酯，优选琥珀酸二丁酯；丁酸酯；十六烷醇酯；丙二酸酯，优选丙二酸二乙酯；蓖麻油（尤其优选后者）；和其混合物。

[0056] 更优选地，该增塑剂选自以下产品：乙酰化单甘油酯（特别是 Myvacet® 9-45）、柠檬酸三乙酯（TEC）、癸二酸二丁酯、甘油三醋酸酯、和其混合物。

[0057] 表面活性剂任选地以增塑剂干质量的 0-30% m/m，优选 0-20% m/m，和仍然更优选地 5-15% 的比例存在于包衣中。该表面活性剂优选自以下产品：脂肪酸的碱金属或碱土金属盐，优选十二烷基磺酸钠和多库酯钠；聚乙氧基化油，优选聚乙氧基化氢化蓖麻油；聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物；聚乙氧基化山梨聚糖酯；聚乙氧基化蓖麻油衍生物；硬脂酸盐，优选钙盐、镁盐、铝盐或锌盐；聚山梨醇酯；硬脂酰富马酸盐，优选钠盐；山嵛酸甘油酯；苯扎氯铵；乙酰基三甲基溴化铵；十六烷醇和其混合物。

[0058] 脂质包衣层：

[0059] 也可通过用脂质材料包衣来包衣该微粒。

[0060] 根据本发明的脂质材料特别选自以下产品：棕榈酸硬脂酸甘油酯、蜡、聚氧甘油酯和山嵛酸甘油酯。

[0061] 脂质材料的量为包衣层干质量的 50-100%，优选 80-100%。

[0062] 选择脂质材料的量以致所得颗粒的密度小于其所加入的饮品的密度，优选密度小于 1，以致它们保留在其待加入的饮品的表面。

[0063] 该漂浮颗粒具有 50-500 μm ，优选 200-500 μm 的总直径（空白载体，如果需要任选包衣），以避免口中可察觉并确保患者的些许舒适。另一方面，口中可察觉颗粒具有大于 500 μm ，优选大于 1mm 的总直径，以致被嘴唇和最重要地被味蕾所察觉。漂浮颗粒和口中可察觉颗粒的直径通过干法激光粒度测定法来测量（Malvern 激光颗粒测量仪：Mastersizer2000）。

[0064] 完全有利地，所述口中可察觉颗粒为漂浮颗粒。

[0065] 药物形式中所含的漂浮和 / 或口中可察觉颗粒的量为至少 25mg，优选 40mg。

[0066] 优选地，该漂浮颗粒和 / 或口中可察觉颗粒可通过至少一种以下着色剂来着色：靛蓝胭脂红、赤藓红、亮蓝 FCF、 α 绿 FG、固绿 FCF、靛茜绿 SS、橙 II、酒石黄、日落黄 FCF 和 / 或可通过选自荧光素和其衍生物和吖啶菁绿的荧光剂而变得荧光。

[0067] 有利地，活性成分也可用至少一种如前所述的着色剂来着色，以致防止活性成分和漂浮颗粒和 / 或口中可察觉颗粒之间可能的分类（sorting）。

[0068] 也有利地，漂浮和 / 或口中可察觉颗粒适用于全部类型的饮品。

[0069] 自向饮品中加入该药物形式，漂浮颗粒立即升至饮品表面并肉眼可见。这些颗粒保持于液体表面至少 5 分钟并优选至少 4 小时，更加优选至少 12 小时。

[0070] 该口中可察觉颗粒也可为漂浮颗粒。这些在受害人摄入第一口该掺杂饮品时即可被立即察觉。

[0071] 泡腾微粒

[0072] 该固体药物形式也可含有泡腾微粒。该泡腾微粒含有碱性赋形剂,当其存在于苏打或啤酒类的酸性饮品时将引起泡腾。

[0073] 根据第一方面,该微粒包含包衣有碱性试剂颗粒的空白载体(可溶性、不溶性或变得不溶性),所述碱性试剂选自碳酸氢钠、碳酸钙、和其混合物。

[0074] 碱性试剂的量为至少大于 5mg,优选大于 10mg 和仍然更加优选大于 20mg。

[0075] 当含有泡腾微粒的药物形式被加入酸性饮品中时,该碱性试剂颗粒与存在的酸接触,产生肉眼可见的泡腾。

[0076] 根据本发明的具体实施方案,该泡腾微粒可被包衣。该包衣为可充分渗透以允许在至少 30 分钟至 1 小时的时期内释放泡腾试剂颗粒。该包衣含有至少一种纤维素衍生物、乙烯基衍生物或丙烯酸系衍生物家族的不溶性聚合物。其可含有增塑剂和 / 或表面活性剂。其可通过加入可溶性致孔剂例如纤维素、聚维酮的可溶性衍生物或崩解剂而被渗透。

[0077] 药物形式中所含的泡腾微粒的量为至少 25mg,优选 40mg。

[0078] 优选地,该泡腾微粒可通过至少一种着色剂来着色和 / 或可通过荧光剂而变得荧光,所述着色剂选自靛蓝胭脂红、赤藓红、亮蓝 FCF、 α 绿 FG、固绿 FCF、靛茜绿 SS、橙 II、酒石黄、日落黄 FCF,所述荧光剂选自荧光素和其衍生物和吖啶菁绿。

[0079] 因此,有色泡腾和 / 或泡腾将在加入含有所述微粒的药物形式后显现于饮品表面。

[0080] 活性成分

[0081] 本发明适用于改变患者意识状态的任何活性成分。更具体地,该活性成分选自:抗焦虑药例如苯二氮卓类、催眠药、镇静剂、和止痛剂例如阿片类止痛剂。

[0082] 抗焦虑药是一类精神药物,优选自阿普唑仑、溴西洋、氯氮卓、氯巴占、氯硝西洋、氯噻西洋、氯拉卓酸、地西洋、艾司唑仑、氟硝西洋、劳拉西洋、氯甲西洋、咪达唑仑、硝西洋、去甲西洋、奥沙西洋、普拉西洋、替马西洋、四氢西洋、三唑仑、氯氮平、奥氮平、哌仑西平、唑吡坦、lezipiclone、扎来普隆、甲丙氨酯、艾替伏辛和其混合物。

[0083] 阿片类优选自阿芬太尼、阿尼利定、布托啡诺、卡芬太尼、可待因、二乙酰吗啡(海洛因)、右旋丙氧芬、脑啡肽、内啡肽、芬太尼、氢可酮、氢吗啡酮、美沙酮、吗啡、纳布啡、羟考酮、羟吗啡酮、戊唑辛、哌替啶(哌替啶)、丙氧芬、瑞芬太尼、舒芬太尼、曲马多和丁丙诺啡、和其混合物。

[0084] 根据本发明的一个具体方面,该活性成分以固体形式存在于药物形式中。

[0085] 根据一个具体实施方案,该活性成分也可通过至少一种着色剂来着色。着色剂可为如前所述那些的一种和 / 或可通过加入如前所述的荧光剂而变得荧光。

[0086] 根据另一个实施方案,可将该活性成分包衣至漂浮和 / 或口中可察觉的颗粒上。

[0087] 根据本发明的一个具体方式和除如前所述的可打击化学药品的暗中给药的化合物之外,药物形式也可在其基质中含有至少一种选自以下的水溶性着色剂:靛蓝胭脂红或 E132、赤藓红或 E127、亮蓝 FCF、 α 绿 FG、固绿 FCF、靛茜绿 SS、橙 II、酒石黄和日落黄 FCF。该可用于本发明的水溶性着色剂为可溶于任何至少部分含水的液体并为药学上可接受的着色剂。

[0088] 着色剂以足够使着色强烈至足以用肉眼感知并可自将药物形式加入并搅拌所述

饮品后数秒起显现的量存在。因此，着色剂以至少 0.05mg，优选 0.2–5mg，和仍然更加优选 0.3–2mg 的比例存在于药物形式中。

[0089] 当着色剂为靛蓝胭脂红时，立即由药物形式释放强烈的蓝色，例如如果饮品为无色饮品如水或柠檬水，则将其染成蓝色，或者如果饮品为黄色饮品如橙汁，则将其染成绿色。

[0090] 另一种着色剂赤藓红将饮品染成红色。

[0091] 饮品

[0092] 在本申请中，术语饮品将用以指冷饮和热饮，例如水、苏打水、葡萄酒（红葡萄酒、白葡萄酒或桃红葡萄酒）、啤酒（棕色啤酒或低度啤酒）、利口酒、烈酒例如伏特加、朗姆酒、白兰地、龙舌兰酒、威士忌酒、鸡尾酒、果汁例如橙汁或葡萄汁、苏打例如可口可乐或柠檬水、咖啡或茶。这些饮品作为指示但不以限制性的方式给出。

[0093] 在本发明中，含有可加入药物形式的饮品的容器具有 3 厘升–1 升的容量。

[0094] 制备方法

[0095] 取决于活性成分的性质，其可为微晶、微粒或加入悬浮液中以及包衣到空白载体上的形式。

[0096] 当其包衣到空白载体上时，该活性成分为在水性溶剂或有机溶剂中的溶液或悬浮液的形式。也可加入粘合剂、稀释剂和 / 或抗静电剂。

[0097] 空白载体可为任何以颗粒、晶体或无定形式存在的化学和药学惰性的赋形剂。例如，引用糖衍生物例如乳糖或蔗糖、水解淀粉（麦芽糊精）或纤维素。混合物例如蔗糖和淀粉或基于纤维素的混合物也可用于制备球形空白载体。

[0098] 该活性成分也可通过本身已知的方法例如，挤出–成球、在穿孔叶轮式混合器、在流化床和其它设备中包衣活性成分来制成微粒形式。

[0099] 一旦获得，可能在叶轮式混合器或流化床中包衣这些微粒。

[0100] “Remington’s pharmaceutical Sciences，第 16 版，1980，Mack Publ.Co.of Easton,PA,USA”中提出的通过干法制粒或湿法制粒来制备微粒的多种方法可用于本发明。

[0101] 可用聚合物包衣该活性成分，所述聚合物根据期望的释放类型（立即、控制或延迟）或其掩味特性来选择。

[0102] 接下来将该活性成分与至少一种可以打击化学药品的暗中给药的试剂、以及和至少一种药学上可接受的赋形剂结合。

[0103] 有利地，本发明适用于任何药物形式，特别是用于口服形式，所述口服形式选自非包衣片剂例如常规片剂、吮吸片剂、舌下片、咀嚼片、泡腾片、分散片、口腔分散片、用于药囊（sachet）或胶囊的粉末、和薄膜。

[0104] 本发明更特别地用于立即释放的药物组合物，因为罪犯将想要尽可能快地丧失警惕性的效果。然而，其可适合控制释放形式。

[0105] 本领域技术人员知道如何根据药物形式和期望的释放来调整制剂。

[0106] 根据本发明的药物组合物中所用的药学上可接受的赋形剂为常规使用的赋形剂。

[0107] 例如可引用以下：

[0108] – 粘合剂：例如纤维素衍生物例如 HPMC，特别是 Pharmacoat® 603 和 Pharmacoat® 606 级；或羟丙基纤维素或羟乙基纤维素；微晶纤维素；聚乙烯吡咯烷酮衍生

物,特别是PVP K 30级;聚乙二醇衍生物,特别是分子量为600-7000的聚乙二醇,例如特别是PEG4000和PEG6000,和其混合物;和乙烯衍生物例如聚乙烯醇;

[0109] - 稀释剂:例如可溶性稀释剂例如乳糖或甘露醇、和纤维素衍生物例如微晶纤维素;

[0110] - 防腐剂:例如对羟基苯甲酸酯类、和抗氧化剂例如抗坏血酸;

[0111] - 增溶剂:例如泊洛沙姆和环糊精;

[0112] - 崩解剂:例如交联聚维酮和交联羧甲基纤维素钠;

[0113] - 甜味剂:例如阿斯巴甜和安赛蜜钾;

[0114] - 滑润剂:硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠和棉籽油;

[0115] - 调味剂:例如薄荷、柠檬、黑樱桃调味剂等;

[0116] - 表面活性剂:脂肪酸的碱金属或碱土金属盐、十二烷基磺酸钠和多库酯钠、聚乙氧基化油(优选聚乙氧基化氢化蓖麻油)、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物、聚乙氧基化山梨聚糖酯、聚乙氧基化蓖麻油衍生物、硬脂酸盐(优选钙盐、镁盐、铝盐或锌盐)、聚山梨醇酯、硬脂酰富马酸盐(优选钠盐)、山嵛酸甘油酯、苯扎氯铵、乙酰基三甲基溴化铵、十六烷醇和其混合物;和

[0117] - 助流剂:例如二氧化硅、滑石和其混合物。

[0118] 在本发明的上下文中,口腔分散片理解为指“与唾液接触在小于40秒之内在口中崩解的多颗粒片剂”。根据一个具体实施方案,本发明涉及这样一种片剂,其基于赋形剂与包衣活性成分的颗粒的混合物,具有固有片剂特性。赋形剂相对于包衣活性成分的颗粒的混合比为0.4-6,优选1-4重量份。赋形剂的混合物包含:

[0119] - 崩解试剂或崩解剂,

[0120] - 具有粘合特性的可溶性稀释剂,

[0121] - 滑润剂,

[0122] - 使其可能打击化学药品的暗中给药的化合物,选自不透明剂、荧光剂、漂浮颗粒、口中可察觉颗粒、泡腾微粒、和其混合物,

[0123] - 可能地,渗透剂、甜味剂和调味剂,

[0124] - 和可能地使其可能打击化学药品的暗中给药的着色剂。

[0125] 崩解剂相对于片剂质量的比例为1-15wt%,优选2-7wt%,和可溶性试剂相对于片剂质量的比例为30-90wt%,优选40-70wt%。

[0126] 具有粘合特性的可溶性稀释剂由具有少于13个碳原子的多元醇组成,其采取颗粒平均直径为100-500微米的直接可制片剂的产品形式、或者为颗粒平均直径小于100微米的粉末形式,该多元醇优选自甘露醇、木糖醇、山梨醇和麦芽糖醇,该山梨醇不单独使用。

[0127] 崩解试剂特别选自交联羧甲基纤维素钠(商业中以术语交联羧甲基纤维素为人所知)、交联聚维酮和其混合物。通过该崩解试剂的选择和比例,当将它们保持于高达至少30°C温度的密封包装中,该片剂保留了用于普通片剂处理条件的可接受硬度。

[0128] 优选用于该赋形剂混合物的滑润剂选自硬脂酸镁、硬酯酰富马酸钠、硬脂酸、微粉化聚氧乙二醇(微粉化Macrogol 6000)和其混合物。其可以相对于片剂总质量的0.05-2%的比例使用。

[0129] 就渗透剂而言,使用特别选自对水性溶剂具有高亲和性的二氧化硅(例如沉淀二

氧化硅（以商标名 Syloid 而更为人所知）、麦芽糊精、1-环糊精和其混合物的化合物。

[0130] 该渗透剂能够产生亲水网络，其有助于唾液的渗透并因此有助于片剂更好的崩解。

[0131] 描述于 FR2785538、W00027357、FR2679451、W093/01805、FR2766089、W000/51568、FR2790387、W003/039520 和 FR2831820 中的多种用于口腔分散片的化合物和制备方法可用于本发明。

[0132] 以下将更加详细地，特别是通过经由阐述而单独给出的实施例来描述本发明。

实施例

[0133] 实施例 1

[0134] 制备含有 10mg 唑吡坦和不透明剂并具有以下组成的口腔分散片：

[0135]

组成	%	mg/ 单位
唑吡坦颗粒	32.8	82.1
微晶纤维素	9.6	23.90
甘露醇	30.0	75.00
交联聚维酮	5.0	12.50
硅酸钙	20.0	50.00
阿斯巴甜	1.0	2.50
调味剂	0.1	0.25
二氧化硅	1.0	2.50
硬脂酸镁	0.5	1.25
总计	100.0	250.0

[0136] 如下制备该口腔分散片。

[0137] 首先制备具有如下百分比组成的唑吡坦颗粒：

[0138]

NPTAB 190 (180–220 μm)	56
唑吡坦酒石酸盐	13
羟丙甲纤维素 603	7
1N HCl	2

Aquacoat ECD30	13
羟丙甲纤维素 603	6
柠檬酸三乙酯	3

[0139] 借助于 HCl, 将唑吡坦酒石酸盐溶于水, 然后通过加入羟丙甲纤维素 603 制备分散体。将 NPTAB 190 糖球和如上所制备的分散体引入 GPCG1 流化床 (Glatt) 中。然后加入 aquacoat ECD30、柠檬酸三乙酯和羟丙甲纤维素 603 的水性分散体以获得掩味包衣。

[0140] 然后将唑吡坦颗粒与压片赋形剂混合。然后在装配有圆形、凸形冲头的旋转式压片机 (SVIAC PR12) 上, 以 5kN 的压缩力将粉末混合物压片。

[0141] 获得 250mg 的 8.5mm 直径的片剂, 其具有以下特性:

[0142] 硬度: 38N

[0143] 崩解 (根据欧洲药典 6.1 专论 2.9.1 测量): 15 秒

[0144] 易碎性 (根据欧洲药典 6.1 专论 2.9.7 测量): 0.32%

[0145] 该片剂具有宜人口感。

[0146] 向含有 250ml 水的透明容器中加入一片片剂。片剂一崩解就显现浑浊, 如图 1 所示。

[0147] 图 1 为显示含有 250ml 水的烧杯 (1) 和已加入该实施例中所制备片剂的烧杯 (2) 的照片。

[0148] 实施例 2

[0149] 制备含有不透明剂并具有以下一般配方的常规唑吡坦片剂:

[0150]

	%	Mg/ 单位
唑吡坦颗粒	32.8	82.0
微晶纤维素	10.0	25.0
乳糖	32.7	81.75
硅酸钙	20.0	50.0
聚维酮	3.0	7.5
二氧化硅	1.0	2.50
硬脂酸镁	0.5	1.25
总计	100.0	250.0

[0151] 以与上述实施例 1 相同的方式制备唑吡坦颗粒。然后, 将其与赋形剂混合并随后将该粉末混合物压片。

[0152] 从而,将所制备的一片片剂加入一杯水中,其于其中溶解,形成对肉眼非常明显的浑浊。

[0153] 实施例 3

[0154] 制备含有漂浮颗粒并具有以下配方的两类口腔分散片:

[0155]

组成	%	mg/ 单位
唑吡坦颗粒	32.8	82.1
微晶纤维素	9.6	23.90
甘露醇	30.0	75.00
交联聚维酮	5.0	12.50
漂浮颗粒	20.0	50.00
阿斯巴甜	1.0	2.50
调味剂	0.1	0.25
二氧化硅	1.0	2.50
硬脂酸镁	0.5	1.25
总计	100.0	250.0

[0156] 如实施例 1 制备这些片剂,除了用漂浮颗粒代替硅酸钙。

[0157] 对于第一系列片剂 (C1),如下制备漂浮颗粒:

[0158] 用乙基纤维素、甘油三醋酸酯和滑石的水性分散体包衣 NPTAB 190 (180-220 μm) 空白。包衣系数为干质量的 30%,且滑石 / 聚合物比为 1 : 2。

[0159] 对于第二系列片剂 (C2),漂浮颗粒为包衣有棕榈酸硬脂酸甘油酯的磷酸氢钙二水合物颗粒。棕榈酸硬脂酸甘油酯 / 磷酸氢钙二水合物比为 1 : 4。

[0160] 两个系列的片剂均在小于 30 秒内崩解,并具有宜人口感。

[0161] 将每一类型的一片片剂加入一杯可口可乐中。崩解立即发生,并且用肉眼可看见可口可乐表面存在的颗粒。这些漂浮颗粒在表面上可见超过 3 小时。

[0162] 该结果示于图 2 和 3,其分别显示一杯可口可乐和一杯已加入一片片剂 C1 或一片片剂 C2 的可口可乐的照片。照片拍摄于加入片剂后 5 分钟。但可更加快速地察觉漂浮颗粒的存在,于加入片剂后约 30 秒。

[0163] 实施例 4

[0164] 如下制备含有漂浮颗粒的立即释放吗啡胶囊:

[0165] 将 SP 糖空白 (400-600 μm) 加入 GPCG1 流化床 (Glatt) 中并将硫酸吗啡和羟丙甲纤维素 603 的水性分散体喷雾于其上以获得以下百分比组成:43% 的 SP 空白、42% 的硫酸

吗啡和 15% 的羟丙甲纤维素。

[0166] 另外,如实施例 3 所述制备包衣有棕榈酸硬脂酸甘油酯的磷酸氢钙二水合物的漂浮颗粒。

[0167] 将 40mg 漂浮颗粒和获得期望剂量 10mg、20mg 或 30mg 吗啡所必需的吗啡颗粒的量加入胶囊中。

[0168] 存在于胶囊中的两种颗粒肉眼无法区分。

[0169] 当将这些胶囊中的一个的内容物加入饮品中时,漂浮颗粒立即在饮品表面变得明显。

[0170] 实施例 5

[0171] 如前述实施例制备硫酸吗啡胶囊,但使用 250-300 μm 直径的空白并用如下制备的漂浮颗粒代替所述漂浮颗粒:用乙基纤维素、甘油三醋酸酯和滑石的水性分散体包衣 NPTAB 空白 (300-350 μm)。包衣系数为干质量的 40% 且滑石 / 聚合物比为 1 : 2。

[0172] 将这两种颗粒加入胶囊中。该两种颗粒肉眼无法区分。

[0173] 将一个胶囊的内容物加入一瓶可口可乐中。漂浮颗粒立即升至表面,人们一将该瓶子靠近嘴边就感觉到该微粒的存在,这是物质已被加入该瓶的标志。

[0174] 实施例 6

[0175] 制备含有 5mg 唑吡坦和荧光剂并具有以下组成的口腔分散片:

[0176]

	%	Mg/ 单位
唑吡坦颗粒	32.8	41.05
微晶纤维素	10.0	12.50
甘露醇	43.7	54.57
交联聚维酮	10.0	12.50
阿斯巴甜	1.0	1.25

[0177]

调味剂	0.1	0.13
荧光素	0.4	0.50
二氧化硅	1.0	1.25
硬脂酸镁	1.0	1.25
总计	100.0	125.0

[0178] 如下制备该口腔分散片。

[0179] 首先,制备具有以下组成的唑吡坦颗粒:

[0180]

NPTAB 190 (180–220 μm)	56
唑吡坦酒石酸盐	13
羟丙甲纤维素 603	7
1N HCl	2
Aquacoat ECD30	13
羟丙甲纤维素 603	6
柠檬酸三乙酯	3

[0181] 借助于 HCl, 将唑吡坦酒石酸盐溶于水, 然后通过加入羟丙甲纤维素 603 制备分散体。将 NPTAB 190 糖球和如上所制备的分散体加入 GPCG1 流化床 (Glatt) 中。然后加入 aquacoat ECD30、柠檬酸三乙酯和羟丙甲纤维素 603 的水性分散体以获得掩味包衣。

[0182] 然后将唑吡坦颗粒与压片赋形剂混合。然后在装配有圆形、凸形冲头的旋转式压片机 (SVIAC PR12) 上, 以 5kN 的压缩力将粉末混合物压片。

[0183] 获得 125mg 的 7mm 直径的片剂, 其具有以下特性:

[0184] 硬度: 24N

[0185] 崩解 (根据欧洲药典 6.1 专论 2.9.1 测量): 15 秒

[0186] 易碎性 (根据欧洲药典 6.1 专论 2.9.7 测量): 0.03%

[0187] 该片剂具有宜人口感。

[0188] 向含有 250ml 水的透明容器中加入一片片剂。片剂一崩解, 水表面就变得荧光。

[0189] 实施例 7

[0190] 制备含有 10mg 唑吡坦、漂浮颗粒和荧光剂并具有以下组成的口腔分散片:

[0191]

	mg/单位	%
唑吡坦酒石酸盐颗粒*	80.0	26.7
Avicel PH 200	30.0	10.0
甘露醇 SD 200	99.7	33.2
漂浮颗粒	50.0	16.7
科利当 (Kollidon)CL	30.0	10.0
阿斯巴甜	3.0	1.0
黑樱桃调味剂	0.3	0.1
荧光素钠	1.0	0.33
Syloid 244 FP	3.0	1.0
硬脂酸镁	3.0	1.0
总计	300.0	100.0

[0192] 如实施例 1 制备这些片剂,除了用漂浮颗粒和荧光素钠代替硅酸钙。

[0193] 如下制备漂浮颗粒:用乙基纤维素和 Myvacet® (乙酰化甘油一酸酯) 9-45 的水性分散体包衣 NPTAB 190 (180-220 μ m) 空白。包衣系数为干质量的 30% 且增塑剂/聚合物比为 24%。

[0194] 片剂在小于 15 秒内崩解,并具有宜人口感。

[0195] 将一片片剂加入一杯可口可乐中。崩解立即发生且用肉眼可察觉可口可乐表面存在的颗粒。这些漂浮颗粒在表面上可见超过 3 小时。

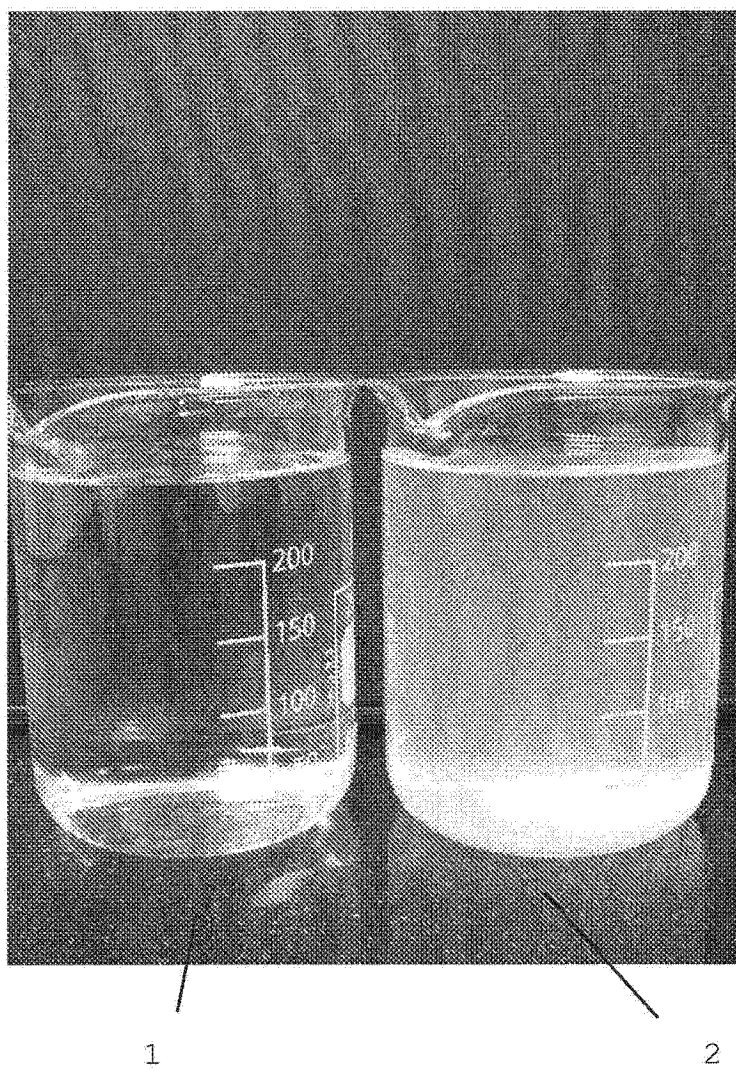


图 1

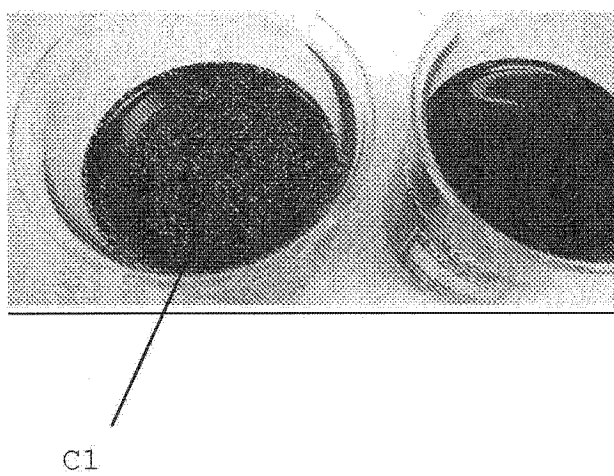


图 2

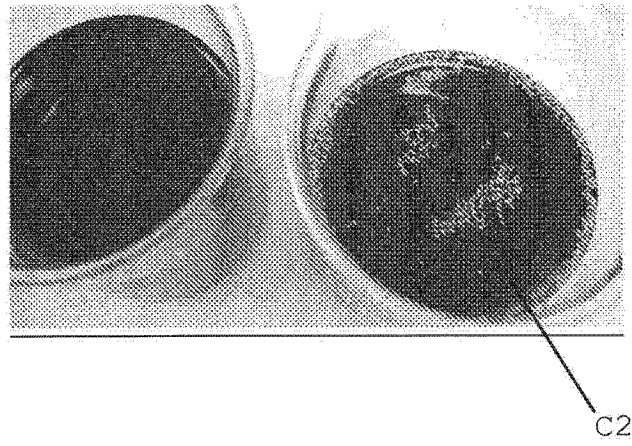


图 3