

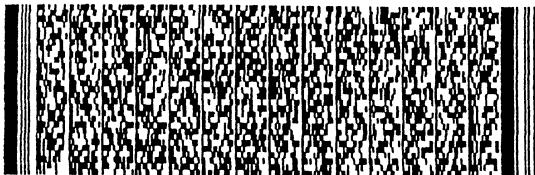
公告本

申請日期: 88.9.10	案號: 88115613
類別: A61K 31/135	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 550071

一、 發明名稱	中文	交感類似胺鹽之變性劑
	英文	DENATURANTS FOR SYMPATHOMIMETIC AMINE SALTS
二、 發明人	姓名 (中文)	1. 威廉 S. 貝斯 2. 威廉 麥克 尼可斯
	姓名 (英文)	1. WILLIAM S. BESS 2. WILLIAM MICHAEL NICHOLS
	國籍	1. 美國 2. 美國
	住、居所	1. 美國紐及塞州伊迪森市格林威許路31號 2. 美國紐及塞州蕃伍德市雪弟巷32號
三、 申請人	姓名 (名稱) (中文)	1. 美商華納蘭茂公司
	姓名 (名稱) (英文)	1. WARNER-LAMBERT COMPANY
	國籍	1. 美國
	住、居所 (事務所)	1. 美國紐及塞州摩理士白蘭市
	代表人 姓名 (中文)	1. 羅斯. 阿姆斯壯
代表人 姓名 (英文)	1. ROSE ARMSTRONG	



本案已向

國(地區)申請專利

申請日期

案號

主張優先權

美國 US

1998/09/10 60/099,712

有

有關微生物已寄存於

寄存日期

寄存號碼

無



五、發明說明 (1)

發明背景

發明領域

本發明係關於醫藥組合物包含一種擬交感神經作用胺鹽（下稱「擬交感胺鹽」）及至少一種組合抑制劑，組合抑制劑可作用於干擾由組合物單離擬交感胺且干擾擬交感胺被轉成另一種藥理活性化合物。

擬交感胺及非習知的使用問題

擬交感胺之酸鹽廣泛用於成藥(OTC)作為活性劑。如其名稱提示，此類化合物產生模擬交感神經系統活化的藥理作用。例如擬交感胺假麻黃鹼鹽酸鹽常用於解除鼻塞成藥作為有效成分。其作用係使腎上腺激性神經末梢釋放出新腎上腺素，因而刺激 α 及 β 新腎上腺素受體，特別上呼吸道的受體。如此又導致鼻竇及鼻道的血管收縮及腫脹的組織縮小。廣泛用於多種成藥因此易得且容易接近一般大眾。當以推薦方式用於核准的適應症時成藥假麻黃鹼鹽酸鹽安全有效。但出現一種問題當含假麻黃鹼鹽酸鹽之成藥係以非習知方式使用時。特別得自成藥的活性成分亦為製造藥理活性劑甲基安非它命的方便原料。

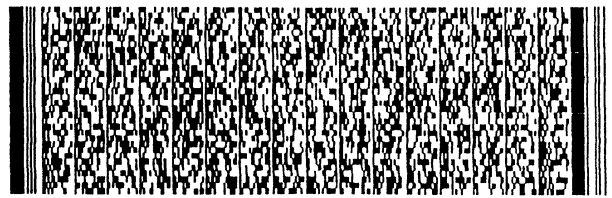
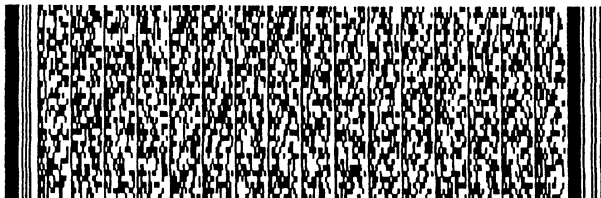
甲基安非它命是一種強力中樞神經系統(CNS)興奮劑。其主要藥理效果之一係釋放出高濃度神經傳遞物質多巴胺，多巴胺興奮腦細胞。核准的甲基安非它命治療用途極有限，核准的用途常與肥胖的治療有關。但甲基安非它命的藥理效果使其變成非法用作娛樂用藥的常見候選者而非用作合法治療劑。甲基安非它命有多個俗名包括「速

五、發明說明 (2)

度」，「甲基」及「快克」。於鹽酸鹽形式時外觀如同冰糖因此俗稱「冰」，「冰糖」及「玻璃」。當以靜脈注射或抽吸煙霧時，甲基安非他命爆發一種強烈的感覺被描述為高度愉快。口服或鼻內使用產生較不強力的欣快爽感。甲基安非他命成癮快速，成癮特徵為吸食藥物的頻率及劑量增加。藥物的中樞神經系統影響包括焦躁不安、失眠、困惑不解、震顫、體溫增高、抽搐、焦慮、妄想及激越。更為極端的案例，甲基安非他命造成心搏速率及血壓改變最終促成心血管衰竭而死亡。

隨著自然的進展，非法使用甲基安非他命將導致透過提引路徑來取得藥物。此等提引路徑又經常係由化合物的合法生產供應。用於非法合成甲基安非他命的主要方法之一稱作麻黃鹼還原法。此種程序相當簡單，僅需數個步驟以及少量化學劑來進行化學反應。此方法使用的原料為麻黃鹼或假麻黃鹼。過去麻黃鹼亦即假麻黃鹼之對映異構物為生產非法甲基安非命命的上選原料。但因美國的法規限制已經顯著降低取得麻黃鹼的容易度，因此得自成藥製品的假麻黃鹼或其對應鹽類變成生產提引甲基安非命命的較佳起點。假麻黃鹼鹽酸鹽於成藥中普遍易得因而使得提引藥物製造者變得容易且可大量取得非法甲基安非他命化學反應之適當原料。

甲基安非他命濫用於美國地理上逐漸擴大且年輕族群數目漸增。傳統非法使用此種化合物主要局限於美西及西南部。但今日於先前未見提引使用此種藥物問題的地區亦即



五、發明說明 (3)

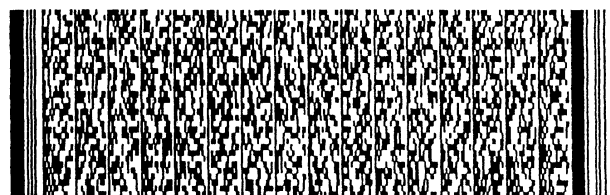
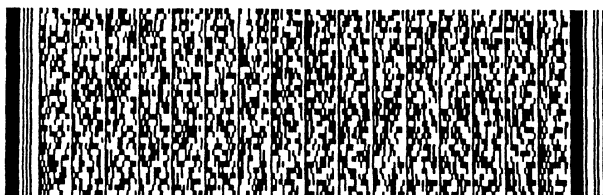
美國中西部也偵測到搶客活動。此外，於年輕成人族群非法使用甲基安非他命增加。例如1997年有4.4%高三學生於其生命中至少使用過一次結晶性甲基安非他命，比1990年的2.7%升高。

非法使用甲基安非命命的範圍增加與變寬加上取得麻黃鹼作為甲基安非他命製造上之合成原料的來源減少，表示由提引藥物製造者對成藥假麻黃鹼鹽酸鹽需求持續攀升。以非習常方式使用成藥假麻黃鹼可藉由限制此種製劑可由一般大眾取得來加以對治。但此種限制將對希望適當利用此種安全有效藥物的消費者造成不利的衝擊，消費者已經仰賴容易取得此種藥物而無健康照顧專業人士(例如醫生或藥師)的連續授權。本發明之目的係顯著改變成藥用於提引藥物製備而未有損此種產品之公諸大眾。

先前減少提引使用成藥的能力

嘗試使用活性成分於成藥來製備非法藥物並非不常見。響應於此，多方面努力改變藥劑俾便防止此型藥品的提引使用。例如可待因可由止痛藥錠中萃取出且轉成嗎啡及海洛英。申請案WO 96/08252揭示含可待因之固體劑型其包含可干擾活性成分單離的組成。

以含有擬交感胺之組合物為例，WO 97/37689對應於美國申請案第08/937,408號申請日1997年4月1日揭示改質醫藥製劑其包含變性成分，該成分將使此種配方用於非法合成藥物變複雜。此種變性劑系統的主要機轉係有效產生無法由配方中以物理方式分離擬交感胺；此種變性劑系統設

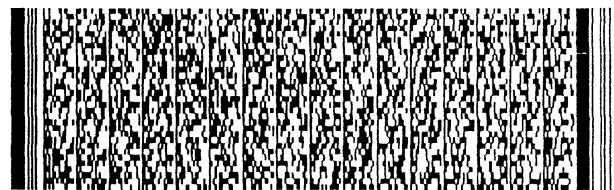
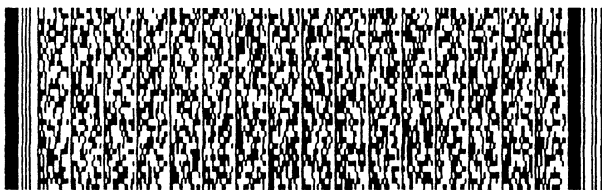


五、發明說明 (4)

計用於對抗廣為人知且廣為使用的由成藥製造非法藥物的方法。比較上，本發明之擬交感胺醫藥組合物提供之獨特優點為其包含一種組合抑制劑，其為單一成分，當組合物被嘗試分離時該成分保持結合於胺。此種成分不僅可有效對抗非法藥物製造者常用的眾所周知之萃取方法，同時也使取代之道變無效或可能使擬交感胺之單離手段變得更複雜。

本發明之組合抑制劑提供優於前述變性劑系統之第二關鍵性優點，該系統用以抑制由成藥假麻黃鹼製劑合成甲基安非他命；此外妨礙擬交感胺之單離，此種組合抑制劑也可以化學方式干擾胺轉成另一種藥理活性化合物。此種反應干擾係出現於對原先配方或對已經接受萃取的組合物進行化學轉化時；干擾對被萃取出來的組合物有效，原因為至少部分組合抑制劑仍於寬廣萃取條件下保持結合於擬交感胺。理論上，結合抑制劑以多種方式產生化學反應來防止擬交感胺轉成另一種化合物。組合抑制劑不僅可與本身以及其它針對擬交感胺的化學劑反應，同時也可與胺反應。因結合抑制劑係與主要原料例如假麻黃鹼反應，故加入增加量的反應物無法克服抑制劑與擬交感胺的反應至任何有意義程度。進一步，產生多種副產物需要複雜的分離技術才能單離出極少量可能產生的甲基安非他命。

本發明藉由揭示新穎醫藥組合物其使得作為非法藥物合成原料變不實際，因而解決普遍易得的成藥擬交感胺配方被用於非法藥物製造的問題。此等組合物可有效阻礙眾所



五、發明說明 (5)

周知的萃取方法以及不同的且可能更複雜的非法藥物製法。此外，本發明組合物比較目前消費者可取得之對應未經變性的擬交感神經作用胺製劑不會損及藥物之釋放、生物利用率或用藥頻率。

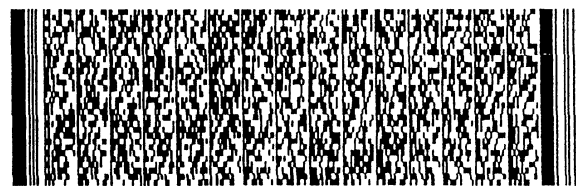
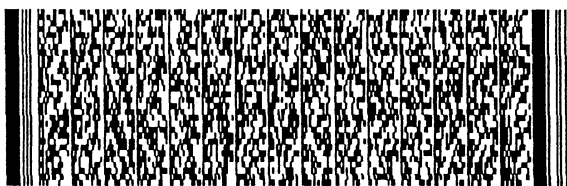
發明概述

攙混至少一種組合抑制劑於擬交感胺之醫藥組合物為本發明之主題，表示於有關此類活性劑之藥物配方領域上之一項獨特發現。組合抑制劑之目的係防止成藥擬交感胺藥品被用於非法藥物的製造上，特別由假麻黃鹼合成甲基安非他命。其係經由干擾由組合物分離擬交感胺以及擬交感胺轉成其它醫藥活性化合物而達成此項目的。組合抑制劑之存在量足夠完成目標而未顯著改變活性成分的釋放、生物利用率或劑量。本發明之優點為單一成分其可阻礙傳統用於非法藥物合成的萃取條件同時也可阻礙其它較為複雜的分離技術。

發明之詳細說明

一般用語及定義

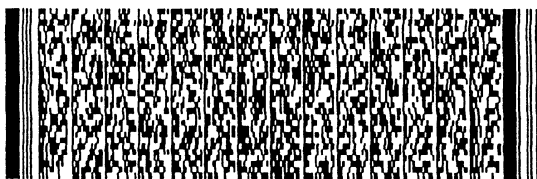
「抑制劑」一詞用於本發明為任一種成分當添加至含有擬交感胺之組合物時可干擾擬交感胺的單離，及/或干擾擬交感胺轉成另一種藥理活性化合物。任一類單一抑制劑（亦即組合、反應或分離）或任一種同類或多類抑制劑之多於一種抑制劑的混合物比較未經變性組合物，不會顯著影響擬交感胺由配方的釋放。抑制劑一詞可與「變性劑」一詞互換使用。「藥理活性化合物」為任一種化學物質其可



五、發明說明(6)

能影響活組織，於活有機體產生生物作用。「即刻釋放」及「經修改釋放」用於本發明係如一般藥界對此術語的瞭解。對固體劑型之即刻釋放產品(固體劑型包括但非限於錠劑、膠囊劑、散劑及膜劑)而言，釋放定義為使用適當美國藥典溶解試驗程序採用蒸餾水作為介質測量擬交感胺數量。若尚未建立官方美國藥典溶解試驗程序(例如以咀嚼錠為例)，則適用最合適的美國藥典溶解試驗，利用蒸餾水作為介質且於適當給藥時間點開始測量以及包括最終給藥間隔。對於非固體劑型(此等非固體劑型包括但非限於液劑、糖漿劑、酏劑、液體中心口服產品、乳膏劑、糊劑及膠漿劑)之即刻釋放產品而言，釋放定義為於37°C混合1%產物與蒸餾水溶液經歷30分鐘後測得之擬交感胺數量。對固體劑型(此等固體劑型包括但非限於錠劑、膠囊劑、散劑及膜劑)之修改釋放產品而言，釋放定義為使用適當美國藥典溶解試驗程序以蒸餾水作為介質測得之擬交感胺數量。若尚未建立官方美國藥典溶解試驗(例如咀嚼錠之例)，則使用最適當美國藥典溶解試驗，採用蒸餾水作為介質並於適當時間點作測量直到且包括最終給藥間隔。對非固體劑型(此種非固體劑型包括但非限於液劑、糖漿劑、酏劑、液體中心口服產品、乳膏劑、糊劑及膠漿劑)之修改釋放產品而言，釋放定義為於37°C混合1%產物於蒸餾水溶液經歷1小時後測得之擬交感胺數量，且另作一次測量直到且包括最終給藥間隔。

供本發明目的之用，「組合抑制劑」一詞表示組合物之

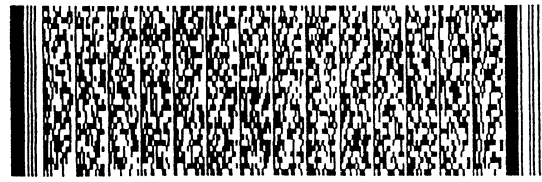
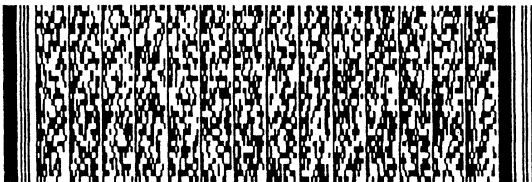


五、發明說明 (7)

一種成分，其可干擾由組合物單離擬交感神經胺以及干擾擬交感神經胺轉成另一種藥理活性化合物。組合抑制劑係干擾由原始配方直接轉化，或嘗試分離擬交感胺之後。組合抑制劑的物理及化學性質許可其作為多方面阻礙劑，阻礙此等組合物用於製備其它藥理活性化合物。本發明之組合抑制劑驗證全部下列特點：(1)顯著干擾由擬交感胺轉成另一種藥理活性化合物之化學反應；(2)不易由擬交感胺分離，直至無法顯著干擾將擬交感胺轉成另一種藥理活性化合物之化學反應的程度以及(3)也干擾擬交感胺由組合物中其它成分分離。可使用單一組合抑制劑或多重組合抑制劑可包括於本發明之組合物。

本發明中「反應抑制劑」為組合物成分其主要干擾擬交感胺轉成其它藥理活性化合物。不似組合抑制劑，於某些條件下，反應抑制劑方便由擬交感胺分離至其不再顯著影響擬交感胺轉成另一種藥理活性化合物之化學反應的程度。可使用單一反應抑制劑或可包括多種反應抑制劑於本發明之組合物。

本發明之「分離抑制劑」為一種組合物成分，其主要干擾由組合物分離擬交感胺。干擾分離主要原因為無法以物理方式由組合物單離擬交感胺。分離抑制劑屬於兩大類：水溶性及溶劑溶性。典型受分離抑制劑性質影響的分離技術之例包括使用過濾作為由組合物分離擬交感胺之手段。以過濾為例，分離抑制劑干擾過濾，結果導致分離出的擬交感胺產量減低。水溶性抑制劑干擾基於水之分離，溶劑



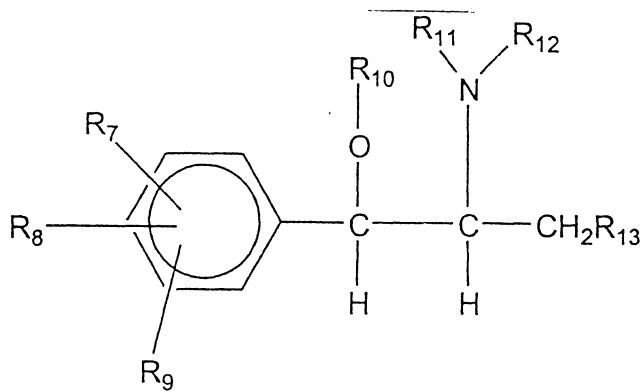
五、發明說明 (8)

溶性抑制劑干擾基於溶劑之分離。第三類分離抑制劑也可用於本發明。此類包括可溶於水溶劑及有機溶劑之化合物。可使用單一分離抑制劑或可含括多種分離抑制劑於本發明組合物。

成藥之擬交感胺及對應製自擬交感胺之藥理活性化合物

擬交感胺為可於鼻黏膜血管床引起血管收縮結果導致腫大的黏膜縮小之化合物。最終生理反應為排液增加及鼻道氣流改良。由於此等效應結果，擬交感胺高度有效作為解除鼻塞劑。除非另行陳述，否則用於此處「擬交感胺」一詞可與對應胺之藥理可接受性酸鹽形式互換使用且表示鹽形式。胺及其酸鹽形式具有非對稱中心且可能出現外消旋體、外消旋混合物、個別非對映異構物或對映異構物，全部異構形式皆含括於本發明之範圍。

本發明之較佳具體例中，擬交感胺具有結構式 I：



其中 R_7 ， R_8 ， R_9 ， R_{10} ， R_{11} ， R_{12} 及 R_{13} 係選自下列：氫；取代或無取代 C_{1-12} 烷基；取代或無取代 C_{1-12} -烷氧基；羥基及鹵原子。雖言如此但 R_{11} 及 R_{12} 非為鹵原子。

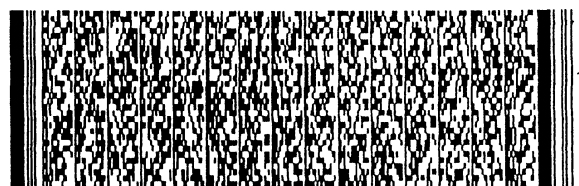
五、發明說明 (9)

廣泛易得作為成藥鼻塞解除劑的擬交感胺特別預期可用於本發明；特佳例包括：假麻黃鹼鹽酸鹽，假麻黃鹼硫酸鹽，麻黃鹼鹽酸鹽及苯基丙醇胺鹽酸鹽。擬交感胺芬尼伊夫玲(phenylephrine)鹽酸鹽也意圖含括於本發明。雖然包含組合抑制劑、反應抑制劑及分離抑制劑之組合物說明及舉例上使用特定擬交感胺例如假麻黃鹼鹽酸鹽，但須瞭解抑制劑可應用至任一種包含擬交感胺及其對應酸鹽形式之組合物。

成藥製劑之擬交感胺可被轉成多種其它藥理活性化合物。本發明中意圖含括之藥理活性化合物為用於以提引方式用在娛樂用藥目的者。此等由擬交感胺生產的藥理活性化合物範例包括但非限於：甲基安非它命，安非它命美絲卡西農(methcathinone)及卡西農(cathinone)。非法藥物之製造係藉業界人士廣為人知的多種還原或氧化反應。擬交感胺用量相對於本發明抑制劑用量

於本發明之任一種組合物，擬交感胺鹽對抑制劑成分之比由約1:100至約100:1，較佳約1:10至約10:1。更佳於本發明之任一種組合物之擬交感胺鹽對抑制劑混合物之比為約1:5至約5:1之比。

有效乾燥擬交感胺之分離以及得自組合物之擬交感胺轉成另一種藥理活性化合物之抑制劑需要量隨單位劑量大小決定。用於即刻釋放產物，常用擬交感胺鼻塞解除劑之典型劑量(毫克，mg)為假麻黃鹼鹽酸鹽60毫克，芬尼伊夫玲鹽酸鹽10毫克，苯基丙醇胺鹽酸鹽25毫克及麻黃鹼鹽酸鹽



五、發明說明 (10)

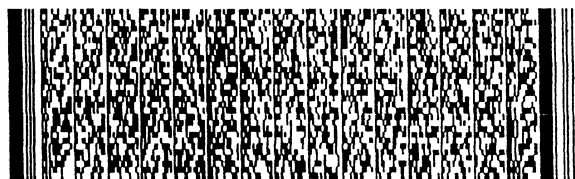
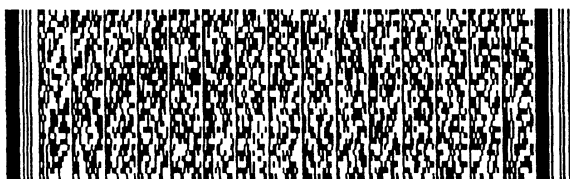
24 毫克。通常每單位劑量製劑的抑制劑總量隨特定用途及擬交感胺鹽強度由約 0.1 毫克調整至約 750 毫克。例如當製備 30 毫克假麻黃鹼鹽酸鹽錠時，抑制劑成分數量為約 0.3 毫克至約 3000 毫克，更佳約 3 毫克至約 300 毫克及最佳約 6 毫克至約 150 毫克之範圍。用於組合物之特定用量易由醫藥配方業界人士決定。

本發明之目的為一種擬交感胺之成藥醫藥組合物其無法應用於提引出藥物製劑。本發明之醫藥組合物包含定量抑制劑，其足夠干擾擬交感胺之單離以及擬交感胺之用於化學反應而未有損未經變性組合物關聯的釋放、生物利用率或投藥頻率。

組合抑制劑

組合抑制劑為藉由干擾由組合物單離擬交感胺，以及干擾擬交感胺轉成其它藥理活性化合物而干擾擬交感胺組合物用於製造其它藥理活性化合物之成分。存在有組合抑制劑比較未經變性組合物，不會顯著改變擬交感胺由組合物之釋放。

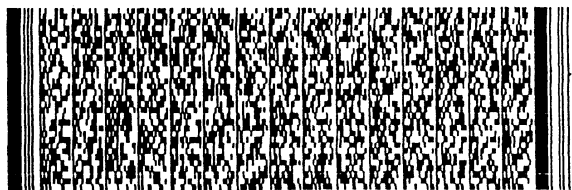
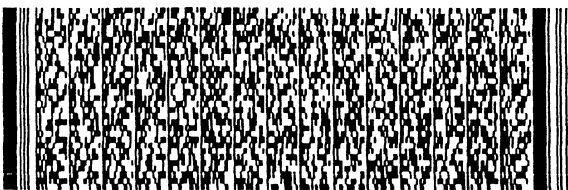
本發明中，較佳組合抑制劑為胺基聚合物或對應胺基聚合物之中和鹽形式。胺基聚合物於胺形式及中和鹽形式具有類似對應形式之多種擬交感胺的溶解度側錄(profile)，因而使其極為難以由含有胺基聚合物之組合物中分離胺。此外，胺基聚合物抑制擬交感胺化學轉化成為其它藥理活性化合物。先前技術教示使用未經中和之胺基聚合物作為擬交感胺(或其它藥理活性劑)之包衣劑。參考文獻



五、發明說明 (11)

中，未經中和之胺基聚合物用於組合物之目的係防止活性成分(例如交感胺)溶解於口腔造成不期望的味覺。如此未經中和之胺基聚合物係以特別意圖比較未包衣活性成分，修改包衣活性劑於水中之釋放的方式使用。本發明中，未經中和(及/或經中和)胺基聚合物之使用特別設計比較不含胺基聚合物之相同配方，對活性成分釋放於水不會造成顯著影響。

本發明預期含括之胺基聚合物之例為甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸丁酯及甲基丙烯酸二甲基胺基乙酯之共聚物，也稱作甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物E，JP。較佳甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸丁酯及甲基丙烯酸二甲基胺基乙酯之共聚物為優拉吉(Eudragit)-E[®]其得自羅門美國公司，紐澤西州山莫斜。本發明中，胺基聚合物可由約0%至約100%係呈中和鹽形式。較佳具體例中胺基聚合物由約50%至約100%為中和鹽形式。更佳胺基聚合物為約70%至約100%呈中和鹽形式，及最佳為約85%至約98%係成中和鹽形式。本發明之胺基聚合物之中和形式為強酸或弱酸鹽。用於製備經中和之胺基聚合物之強酸例為氫氯酸，硫酸，硝酸及磷酸。意圖用於製備中和胺基聚合物之弱酸包括檸檬酸，抗壞血酸及乙酸。經中和之胺基聚合物之較佳形式之例為胺基聚合物之鹽酸鹽形式。胺基聚合物之鹽酸鹽係經由懸浮游離鹼於蒸餾水及添加鹽酸製備。懸浮液可經溫熱及混合至溶解完成為止。所得稠厚黏性溶液隨後經乾燥獲得澄清脆性薄膜。薄膜經研磨獲得適合攪混於錠劑粉末攪合物的



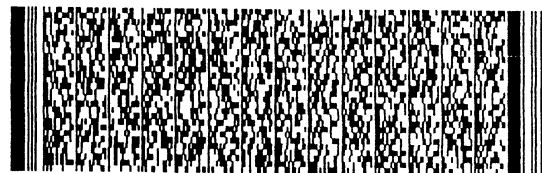
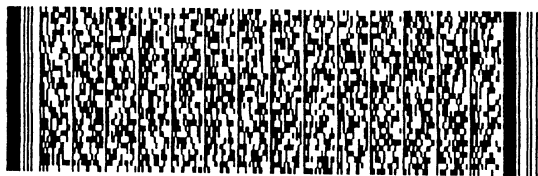
五、發明說明 (12)

粉末。

本發明之一較佳具體例中，胺基聚合物為甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸丁酯及甲基丙烯酸二甲基胺基乙酯共聚物之中和鹽酸鹽形式。甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸丁酯及甲基丙烯酸二甲基胺基乙酯共聚物可為約0%至約100%係呈中和鹽酸鹽形式。較佳具體例中，甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸丁酯及甲基丙烯酸二甲基胺基乙酯之共聚物係為約50%至約100%呈中和鹽酸鹽形式。更佳甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸丁酯及甲基丙烯酸二甲基胺基乙酯之共聚物有約70%至約100%係呈中和鹽酸鹽形式及最佳約85%至約98%係呈中和鹽酸鹽形式。舉例言之於即刻釋放產物中，胺基聚合物及胺基聚合物之對應酸鹽之每單位劑量用量(毫克，mg)為約10至約100毫克，更佳約20至約50毫克及又更佳約30至約40毫克。

本發明之一具體例中，預期胺基聚合物與擬交感胺及任何其它製備最終組合物所需組成成分均勻混合。較佳具體例中，擬交感胺首先以胺基聚合物包衣，隨後合併兩種成分與任何其它配方所需額外成分。

本發明之另一具體例中，組合抑制劑可為一或多種過渡金屬鹽。較佳過渡金屬鹽之過渡金屬係選自鐵，銅，鋅，鈷，鉻，錳及鎳。本發明之更佳具體例中，過渡金屬係選自包括鐵，銅及鋅，過渡金屬鹽陰離子係選自包括氧化物、氯化物、硫酸根及葡萄糖酸根。本發明之又更佳具體例利用葡萄糖酸亞鐵作為過渡金屬鹽。舉例言之，即刻釋



五、發明說明 (13)

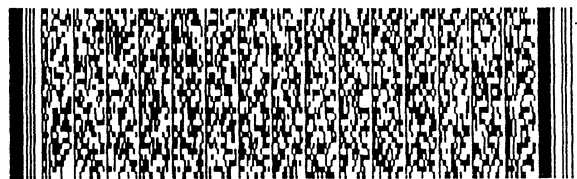
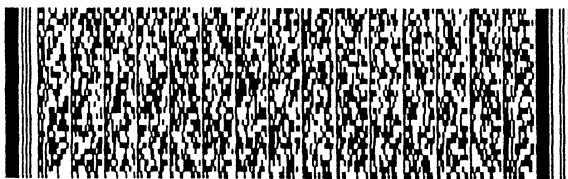
放產物中過渡金屬鹽之用量(毫克)相對於每單位劑量為約0.1毫克至約25毫克，更佳0.25毫克至約15毫克及最佳約0.5毫克至約10毫克。本發明之組合抑制劑之最佳具體例涵蓋一種配方包含胺基聚合物之酸鹽、鐵鹽、銅鹽及鋅鹽。本發明之最佳具體例包含至少一種組合抑制劑，至少一種反應抑制劑及至少一種分離抑制劑。

反應抑制劑

本發明之較佳具體例為一種醫藥組合物包含擬交感胺之酸鹽，至少一種組合抑制劑及至少一種反應抑制劑。組合抑制劑之存在量足夠干擾胺之單離以及胺轉成另一種藥理活性化合物；反應抑制劑之存在量係足夠干擾胺轉成另一種藥理活性化合物。組合與反應抑制劑的存在比較未變性組合物，並未顯著變更擬交感胺由組合物之釋放。

本發明有用的反應抑制劑包括下列各類藥劑列舉其較佳化合物為例：(1)水不溶性多羥基化合物如纖維素，乙基纖維素及微晶纖維素；(2)非聚合物(三或更少重複單位)水溶性多羥基化合物如甘油，蔗糖，乳糖，果糖，山梨糖醇，乳糖醇，麥芽糖，其它單糖及雙糖及其它糖醇類；以及(3)溶劑可溶性酯例如甘油酯，甘油聚合物酯，山梨糖醇酯，丙二醇酯，聚乙二醇酯，蔗糖酯及乙氧化脂肪酸酯。

根據本發明之組合物包括單一反應抑制劑其可溶於水，甲醇，氯仿及/或其它有機溶劑；另外反應抑制劑可為一組反應抑制劑之混合物，該等反應抑制劑個別可溶於一或



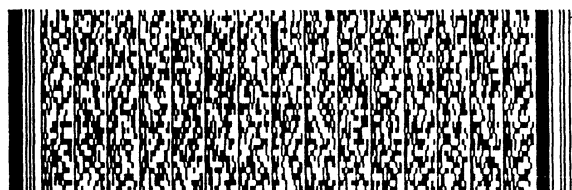
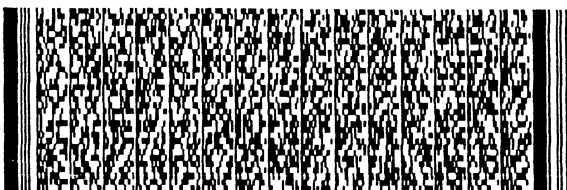
五、發明說明 (14)

多種溶劑，但具有組合溶解度側錄因而使其涵蓋一定範圍的水及有機溶解度。使用此種反應抑制劑混合物若分離步驟為成功則高度可能至少一種反應抑制劑保留以擬交感胺來干擾隨後的化學反應。於水、甲醇及氯仿具有組合溶解度的反應抑制劑混合物之例可含有乳糖及乙基纖維素。本發明之一具體例中，採用至少一種組合抑制劑及一種反應抑制劑。

分離抑制劑

本發明之具體例為一種醫藥組合物包含擬交感胺之酸鹽，至少一種組合抑制劑及至少一種分離抑制劑。更佳具體例中，含括至少一種反應抑制劑於配方。本發明有用的分離抑制劑包括下列各類藥劑其較佳化合物舉例如後：

- (1) 水溶性纖維素如羥丙基纖維素，甲基纖維素及羥乙基纖維素；
- (2) 多醣膠如瓜爾膠及黃膠；
- (3) 聚環氧乙烷聚合物如聚環氧乙烷，聚(氧伸丙基)-聚(氧伸乙基)嵌段聚合物及聚乙二醇類；
- (4) 丙烯酸聚合物如卡玻瑪(carbomers)；
- (5) 澱粉如預膠化澱粉，玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；
- (6) 鎂鋁矽酸鹽例如維甘(Veegum)；
- (7) 聚乙烯基吡咯啶酮類；
- 及(8) 黏土類如高嶺土及皂土。舉例言之，於即刻釋放產物中，分離抑制劑之每單位劑量用量(毫克)為約0.1毫克至約100毫克，更佳約0.5毫克至約75毫克及最佳約1毫克至約50毫克。本發明之分離抑制劑之最佳具體例包含分離抑制劑混合物包含羥丙基纖維素，羥乙基纖維素，羥丙基甲基纖維素，聚環氧乙烷及聚(氧伸丙基)-聚



五、發明說明 (15)

(氧伸乙基)嵌段聚合物。

本發明之醫藥形式

本發明組合物可呈寬廣多變的形式依據預定投藥途徑而定。例如根據本發明之組合物可呈錠劑，膠囊劑，粒劑，散劑，舌下錠或液體製劑如溶液劑及懸浮液劑形式。又本發明之醫藥組合物可為呈前述各種形式之持續釋放產物。此處所述任一種組合、組合物或產物係用於藉擬交感胺治療之已知適應症。

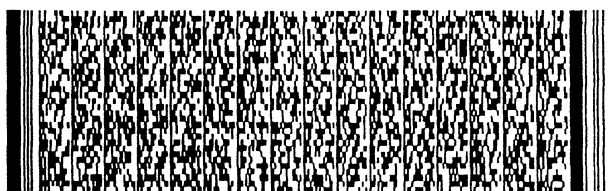
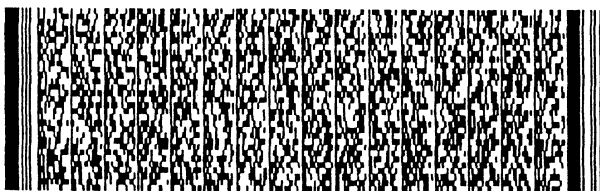
本發明組合物可選擇性使用明確建立的技術以習知載劑或賦形劑配方。絕非囿限於此，此等習知載劑或賦形劑包括稀釋劑，黏結劑及黏著劑(例如纖維素衍生物及丙烯酸系衍生物)，潤滑劑(例如硬脂酸鎂，硬脂酸鈣，植物油，聚乙二醇，滑石，硫酸月桂酯鈉，聚氧伸乙基一硬脂酸酯)，崩散劑，著色劑，矯味劑，保藏劑，甜味劑及多種材料例如緩衝劑及吸附劑。呈錠劑形式之本發明組合物可包衣，包衣可包括一或多種本發明之抑制劑。例如優拉吉-E[®]，乙基纖維素，羥丙基纖維素及羥乙基纖維素皆曾經以可有效於錠劑形成膜衣之數量使用。膜衣之用途係為了減少錠劑的氧化，防止使用者嚐到藥物，輔助使用高速包裝設備，或提供活性成分之「選擇性釋放」。選擇性釋放表示為了防止活性成分於部分胃腸道系統溶解，俾便使活性成分可釋放於胃腸系統的預定部分。又選擇性釋放配方可防止活性成分釋放於口如此可遮蓋活性成分的味覺。選擇性釋放配方係與「延長釋放」配方成對比，後者係長時

五、發明說明 (16)

間釋放活性成分來提供長期功效，如此減少給藥次數。達成膜衣用途之膜衣成分需要量為約0.5%至約10%。此種成分用於成膜用途與相同成分於本發明之用途的區別在於成分、用量、用途及錠劑部分有別。此外，錠劑之糖衣也意圖屬於本發明之範圍。

本發明組合物可呈非水性配方形式，其係經由將擬交感胺及抑制劑溶解於適當基於非水性之媒劑或非水溶液，例如用於軟明膠膠囊配方獲得。適用於此等配方之非水性媒劑包括例如杏仁油、花生油、大豆油或分餾植物油如分餾椰子油。非水性配方可選擇性包括適當黏度促進劑(例如氫化食用脂肪，硬脂酸鋁)及保藏劑(例如甲基-，乙基-，丙基-或丁基-羥苯甲酸酯，苯甲酸鈉或山梨酸)。非水溶液使用的溶劑包括二醇，多元醇及甘油。

其它活性成分之大型集合可選擇性存在於本發明之擬交感胺及抑制劑組合物。可採用之選擇性活性成分之適當類別有寬廣變化；一類中之各化合物可包括其酸加成鹽。此等選擇性活性成分之類別及特例說明包括但非限於：(a) 止咳劑例如美沙芬(dextromethorphan)，美沙芬氫溴酸鹽，諾斯卡賓(noscapine)，卡貝片檀(carbetapentane)檸檬酸鹽及可洛菲諾(chlophedianol)鹽酸鹽；(b) 抗組織胺類如可洛菲明(chlorpheniramine)馬來酸鹽，菲寧達明(phenindamine)酒石酸鹽，霹靂拉明(pyrilamine)馬來酸鹽，布隆菲明(brompheniramine)馬來酸鹽，狄絲可洛(dexchlorpheniramine)馬來酸鹽，狄絲布隆



五、發明說明 (17)

(dexbromphenitamine) 馬來酸鹽，朵西拉明 (doxylamine) 丁二酸鹽，菲尼妥明 (phenyltoloxamine) 檸檬酸鹽，黛芬海明 (diphenhydramine) 鹽酸鹽，普羅美金 (promethazine) 及翠普羅定 (triprolidine) 鹽酸鹽；

(c) 抗氣喘藥物例如 $\alpha 2$ -腎上腺激性劑(例如沙布塔莫 (salbutamol))[阿布特柔 (albuterol)]，特布塔林 (terbutaline)，卡布特柔 (carbuterol)，布洛沙柔 (broxaterol)，胺基菲林及茶鹼；(d) 止痛劑例如普拿疼 (acetaminophen)；(e) 非類固醇抗炎藥 (NSAIDs) 例如乙醯基水楊酸，印朵美沙 (indomethacin)，阿瑟美沙 (acemethacin)，沙林達 (sulindac)，琵柔西侃 (piroxicam)，衣布普芬 (ibuprofen)，拿普羅森 (naproxen)，基多普芬 (ketoprofen)；及(f) 祛痰劑例如 癒創木酚甘油醚及甲醯半胱胺酸。

實例

本發明係針對包含擬交感胺之酸鹽及至少一種組合抑制劑之組合物。組合物也包括反應抑制劑及分離抑制劑之任一種混合物來確保對含有擬交感胺組合物被用於非法製造藥物得到最大保護。

本發明組合物：實例A-H

下列非限制性例為含假麻黃鹼組合物之芯錠。全部成分係以每錠毫克數表示。全部錠劑皆未經包衣或使用業界人士已知成分及方法包衣。

實例A



五、發明說明 (18)

A. 組合30毫克假麻黃鹼鹽酸鹽USP/EP, 5毫克保羅山瑪(poloxamer) 407 NF, 5毫克一硬脂酸甘油酯NF, 3毫克聚環氧乙烷N-60K NF, 5毫克羥丙基纖維素NF及30毫克乙基纖維素NF且徹底混合。然後混合物加熱擠壓生產粒狀物。

B. 加入30毫克甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物E, JP與99毫克1當量鹽酸, USP。混合此等成分及乾燥。

C. 粉碎2毫克二氧化矽NF/EP, 30毫克乳糖NF, 30毫克果糖及5毫克克普維隆(crospovidone) NF。

D. 組合步驟B生產的材料與步驟A之顆粒以及經由適當磨機研磨。

E. 將粉碎材料添加至經過研磨篩選的材料以及攪混至均質。

F. 過篩添加2.5毫克硬脂酸NF及0.5毫克硬脂酸鎂NF至步驟E製造的攪合物。

G. 於標準壓機將所得攪合物打錠成為預定重量及厚度。
實例B

A. 組合60毫克假麻黃鹼鹽酸鹽USP/EP, 10毫克保羅山瑪407 NF, 10毫克一硬脂酸甘油酯NF, 6毫克聚環氧乙烷N-60K NF, 10毫克羥丙基纖維素NF及60毫克乙基纖維素NF且徹底混合。然後混合物加熱擠壓生產粒狀物。

B. 加入60毫克甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物E, JP與100毫克1當量鹽酸, USP。混合此等成分及乾燥。

C. 粉碎4毫克二氧化矽NF/EP, 60毫克乳糖NF, 60毫克果糖NF, 4毫克硫酸亞鐵USP, 0.5毫克氯化鈷, 2.5毫克克普



五、發明說明 (19)

維隆NF，1毫克羥乙基纖維素NF，1毫克羥丙基甲基纖維素USP，1毫克羧甲基纖維素鈉USP，1毫克黃膠NF，2毫克微晶纖維素NF，1毫克鹿角菜膠NF，1毫克瓜爾膠NF，1毫克褐藻酸鈉NF，1毫克卡玻瑪NF，1毫克西黃蓍膠NF，1毫克阿拉伯膠NF及1毫克甲基纖維素USP。

D. 組合步驟B生產的材料與步驟A之顆粒以及經由適當磨機研磨。

E. 將粉碎材料添加至經過研磨篩選的材料以及攪混至均質。

F. 過篩添加2.5毫克硬脂酸NF及1毫克硬脂酸鎂NF至步驟E製造的攪合物。

G. 於標準壓機將所得攪合物打錠成為預定重量及厚度。
實例C

A. 組合30毫克假麻黃鹼鹽酸鹽USP/EP，5毫克保羅山瑪407 NF，5毫克一硬脂酸甘油酯NF，3毫克聚環氧乙烷N-60K NF，5毫克羥丙基纖維素NF及5毫克乙基纖維素NF且徹底混合。然後混合物加熱擠壓生產粒狀物。

B. 加入5毫克甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物E，JP與15毫克1當量鹽酸，USP。混合此等成分及乾燥。

C. 粉碎2毫克二氧化矽NF/EP，20毫克乳糖NF，30毫克果糖NF，1毫克硫酸銅，1毫克葡萄糖酸鋅，5毫克克普維隆NF，5毫克羥乙基纖維素NF及5毫克微晶纖維素NF。

D. 組合步驟B生產的材料與步驟A之顆粒以及經由適當磨機研磨。



五、發明說明 (20)

E. 將粉碎材料添加至經過研磨篩選的材料以及攪混至均質。

F. 過篩添加3.5毫克硬脂酸NF及0.5毫克硬脂酸鎂NF至步驟E製造的攪合物。

G. 於標準壓機將所得攪合物打錠成為預定重量及厚度。
實例D

A. 組合30毫克假麻黃鹼鹽酸鹽USP/EP, 20毫克乙基纖維素NF, 20毫克果糖USP及5毫克克普維隆NF及徹底混合。

B. 溶解5毫克羥丙基纖維素NF於水及於步驟A使用該等材料造粒。乾燥此顆粒。

C. 添加50毫克甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物E, JP與100毫克1當量鹽酸, USP。混合此等成分及乾燥。

D. 粉碎2毫克二氧化矽NF/EP, 1毫克氯化鉻, 0.5毫克硫酸亞鎳, 5毫克保羅山瑪407 NF, 3毫克聚環氧乙烷N-60K NF及5毫克羥乙基纖維素NF。

E. 組合步驟C及D生產的材料及通過適當磨機研磨。

F. 將粉碎材料添加至經研磨材料以及攪混至均質。

G. 將3.5毫克硬脂酸NF及0.5毫克硬脂酸鎂NF過篩添加至步驟F製造的攪合物。

H. 於標準壓機將所得攪合物打錠成為預定重量及厚度。
實例E

A. 混合20毫克乙基纖維素NF, 10毫克克普維隆NF及30毫克果糖USP。

B. 研磨60毫克假麻黃鹼鹽酸鹽USP/EP及10毫克保羅山瑪



五、發明說明 (21)

407 NF。然後與得自步驟A之混合物共同研磨。

C. 添加40毫克甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物E，JP與106毫克1N鹽酸，USP。混合此等成分及乾燥。

D. 粉碎4毫克二氧化矽NF/EP，20毫克乳糖NF，5毫克一硬脂酸甘油酯NF，4毫克氯化鐵USP，0.5毫克硫酸亞鎳，1毫克硫酸鋅，6毫克聚環氧乙烷N-60K NF，10毫克羥乙基纖維素NF，10毫克羥丙基纖維素NF，1毫克羥丙基甲基纖維素USP，1毫克羧甲基纖維素鈉USP，1毫克黃膠NF，1毫克微晶纖維素NF，1毫克鹿角菜膠NF，1毫克瓜爾膠NF，1毫克褐藻酸鈉NF，1毫克卡玻瑪NF，1毫克西黃蓍膠NF，1毫克阿拉伯膠NF及1毫克甲基纖維素USP。

E. 合併步驟C及D生產的材料及通過適當磨機研磨。

F. 添加粉碎材料至經過研磨的材料及攪混至均質。

G. 將7毫克硬脂酸NF及1毫克硬脂酸鎂NF過篩添加至步驟F製造之攪合物及徹底混合。

H. 於標準壓機將所得攪合物打錠成預定重量及厚度。

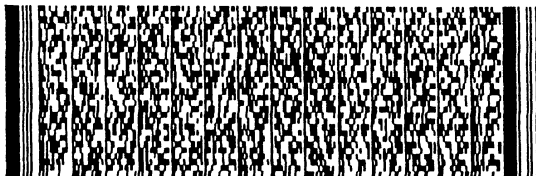
實例F

A. 混合20毫克乙基纖維素NF，10毫克克普維隆NF及30毫克果糖USP。

B. 研磨60毫克假麻黃鹼鹽酸鹽USP/EP及10毫克保羅山瑪407 NF。然後與得自步驟A之混合物共同研磨。

C. 添加40毫克甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物E，JP與119毫克1N鹽酸，USP。混合此等成分及乾燥。

D. 粉碎4毫克二氧化矽NF/EP，2毫克葡萄糖酸亞鐵，1毫



五、發明說明 (22)

克葡萄糖酸銅，1毫克葡萄糖酸鋅，6毫克聚環氧乙烷N-60K NF，10毫克羥乙基纖維素NF，4毫克微晶纖維素及10毫克羥丙基纖維素NF。

E. 合併步驟C及D生產的材料及通過適當磨機研磨。

F. 添加粉碎材料至經過研磨的材料及攪混至均質。

G. 將7毫克硬脂酸NF及1毫克硬脂酸鎂NF過篩添加至步驟F製造之攪合物及徹底混合。

H. 於標準壓機將所得攪合物打錠成預定重量及厚度。

實例G

A. 混合30毫克假麻黃鹼鹽酸鹽USP/EP，5毫克保羅山瑪407 NF，10毫克乙基纖維素NF，20毫克果糖US及10毫克黃膠。

B. 添加20毫克甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物E，JP與50毫克1N鹽酸，USP。混合此等成分及乾燥。

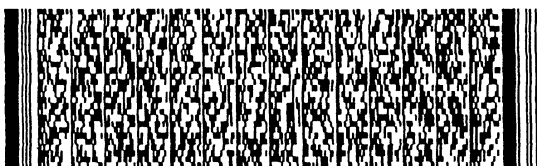
C. 合併步驟A及B生產的材料，徹底混合及通過適當磨機研磨。

D. 粉碎2毫克二氧化矽NF/EP，2毫克硫酸鎂，2毫克氧化鋅，3毫克聚環氧乙烷N-60K NF，5毫克羥乙基纖維素NF，1毫克羥丙基甲基纖維素USP，1毫克羧甲基纖維素鈉USP，1毫克鹿角菜膠NF，1毫克瓜爾膠NF，1毫克卡玻瑪NF，1毫克阿拉伯膠NF，5毫克甲基纖維素NF及5毫克克普維隆。

E. 合併步驟C及D生產的材料及通過適當磨機研磨。

F. 添加粉碎材料至經過研磨的材料及攪混至均質。

G. 將3.5毫克硬脂酸NF及0.5毫克硬脂酸鎂NF過篩添加至



五、發明說明 (23)

步驟F製造的攪合物及徹底混合。

H. 於標準壓機將所得攪合物打錠成預定重量及厚度。

實例H

A. 混合60毫克假麻黃鹼鹽酸鹽USP/EP，10毫克保羅山瑪407 NF，15毫克乙基纖維素NF，45毫克果糖USP及1毫克黃膠。

B. 添加45毫克甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物E，JP與100毫克1N鹽酸，USP。混合此等成分及乾燥。

C. 合併步驟A及B生產的材料，徹底混合及通過適當磨機研磨。

D. 粉碎3毫克二氧化矽NF/EP，2毫克硫酸銅，4毫克聚環氧乙烷N-60K NF，5毫克羥乙基纖維素NF，5毫克羥丙基甲基纖維素USP，2毫克羧甲基纖維素鈉USP，2.5毫克一硬脂酸甘油酯NF，10毫克羥丙基纖維素NF，15毫克乳糖NF，3毫克硫酸亞鐵USP，7.5毫克克普維隆NF，5毫克微晶纖維素NF，5毫克卡玻璃NF及5毫克甲基纖維素USP。

E. 合併步驟C及D生產的材料及通過適當磨機研磨。

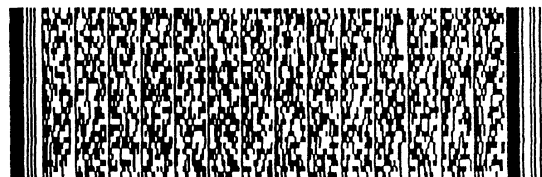
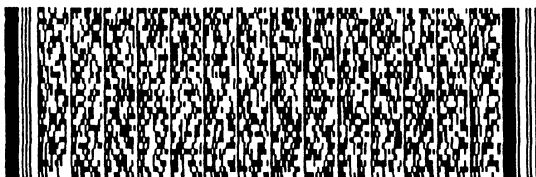
F. 添加粉碎材料至經過研磨的材料及攪混至均質。

G. 將5毫克硬脂酸NF及1毫克硬脂酸鎂NF過篩添加至步驟F製造的攪合物及徹底混合。

H. 於標準壓機將所得攪合物打錠至預定重量及厚度。

溶解試驗

若干用於本發明作為抑制劑的成分先前曾經用於醫藥組合物作為控制釋放劑例如聚環氧乙烷，羥乙基纖維素及羥



五、發明說明 (24)

丙基纖維素曾經用於錠劑提供控制釋放或長期釋放的活性成分。相反地，本發明使用此等成分於即刻釋放組合物作為防止該組合物被用於非法製造藥理活性劑之抑制劑。表1及2顯示本發明範圍內之二實例，其平均於45分鐘內釋放88.5%至91.7%假麻黃鹼。

容器	5 分鐘		15 分鐘		30 分鐘		45 分鐘	
	毫克/錠	%釋放	毫克/錠	%釋放	毫克/錠	%釋放	毫克/錠	%釋放
1	1.5	5.0	9.8	32.7	20.9	70.1	27.2	91.9
2	1.5	5.0	11.6	38.7	25.9	86.8	26.3	89.1
3	1.9	6.3	11.2	37.4	24.8	83.2	28.9	97.8
4	1.6	5.3	11.4	38.1	26.9	90.2	27.4	92.8
5	2.0	6.7	12.1	40.4	24.8	83.2	25.7	87.1
6	2.2	7.3	13.5	45.1	26.5	88.9	26.9	91.3
平均		5.9		38.7		83.7		91.7

容器	5 分鐘		15 分鐘		30 分鐘		45 分鐘	
	毫克/錠	%釋放	毫克/錠	%釋放	毫克/錠	%釋放	毫克/錠	%釋放
1	0.0	0.0	9.5	31.7	20.0	67.0	25.0	84.4
2	0.0	0.0	7.7	25.7	15.8	53.0	25.5	85.9
3	0.0	0.0	5.6	18.7	14.4	48.2	27.1	91.1
4	0.0	0.0	8.8	29.3	20.0	67.0	25.8	87.1
5	1.6	5.3	12.4	41.4	23.0	77.2	27.3	92.4
6	0.0	0.0	10.4	34.7	22.4	75.1	26.6	89.9
平均		0.9		30.2		64.6		88.5

雖然已經就細節且參照特例說明本發明，但業界人士顯然易知可未悖離其精髓及範圍作出多種變化及修改。

萃取試驗

本發明範圍內之配方含有假麻黃鹼鹽酸鹽，保羅山瑪，



五、發明說明 (25)

甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物E，JP，鹽酸，聚環氧乙烷，羥丙基纖維素，乙基纖維素，羥乙基纖維素，二氧化矽，纖維素，果糖，氯化亞鐵，克普維隆，硬脂酸及硬脂酸鎂經加工處理及打錠。錠劑使用市售含羥丙基甲基纖維素之膜衣溶液包膜衣。

膜成品研磨成細粉及將粉末加至特定溶劑。假麻黃鹼鹽酸鹽溶解於溶劑及隨後藉蒸發去除溶劑回收假麻黃鹼。所得萃取物採用兩種由假麻黃鹼鹽酸鹽秘密生產甲基安非它命的技術。表3說明於特定萃取及轉化方法後由錠劑回收之甲基安非它命數量。

表 3

溶劑	反應技術	甲基安非它命產率 (%)
甲醇	氫碘酸+紅磷	0.7
	鋰+無水銨	<0.1
氯仿	氫碘酸+紅磷	0.2
	鋰+無水銨	0.1
熱水	氫碘酸+紅磷	0.1
	鋰+無水銨	<0.1

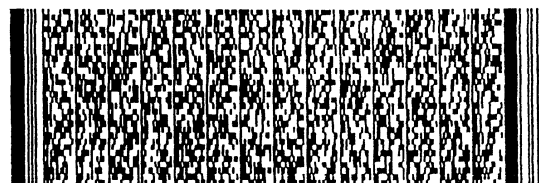
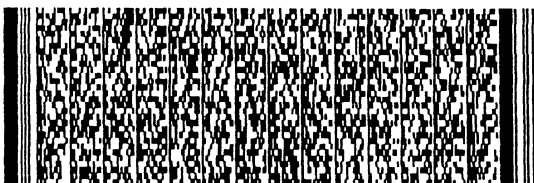


四、中文發明摘要 (發明之名稱：交感類似胺鹽之變性劑)

本發明使得使用擬交感神經作用胺組合物用於提引出藥物的製造上變成不合實際。特別防止由此處揭示的假麻黃鹼鹽酸鹽配方製造甲基安非他命。本發明定義醫藥組合物包含一種擬交感神經作用胺鹽及至少一種組合抑制劑，組合抑制劑可用於干擾由組合物單離擬交感神經作用胺，以及干擾擬交感神經作用胺轉成另一種藥理活性化合物。預期之組合物也包括於任何混合物之反應及分離抑制劑俾便確保防止含擬交感神經作用胺之組合物被用於非法藥物製造。該組合、反應及分離抑制劑的存在不會顯著改變擬交感神經作用胺由組合物之釋放。

英文發明摘要 (發明之名稱：DENATURANTS FOR SYMPATHOMIMETIC AMINE SALTS)

The instant invention makes impractical the use of sympathomimetic amine compositions in illicit drug production. More specifically, the preparation of methamphetamine from the disclosed pseudoephedrine hydrochloride formulations is inhibited. The present invention defines pharmaceutical compositions comprising a sympathomimetic amine salt and at least one combination inhibitor, the combination inhibitor which acts both to interfere with the isolation of



四、中文發明摘要 (發明之名稱：交感類似胺鹽之變性劑)

英文發明摘要 (發明之名稱：DENATURANTS FOR SYMPATHOMIMETIC AMINE SALTS)

the sympathomimetic amine from the composition and to interfere with the conversion of the sympathomimetic amine to another pharmacologically active compound. The contemplated compositions may also include reaction and separation inhibitors in any mixture to assure maximum protection against the use of the sympathomimetic amine-containing compositions for illegal drug manufacture. The presence of the combination, reaction and separation inhibitors does not



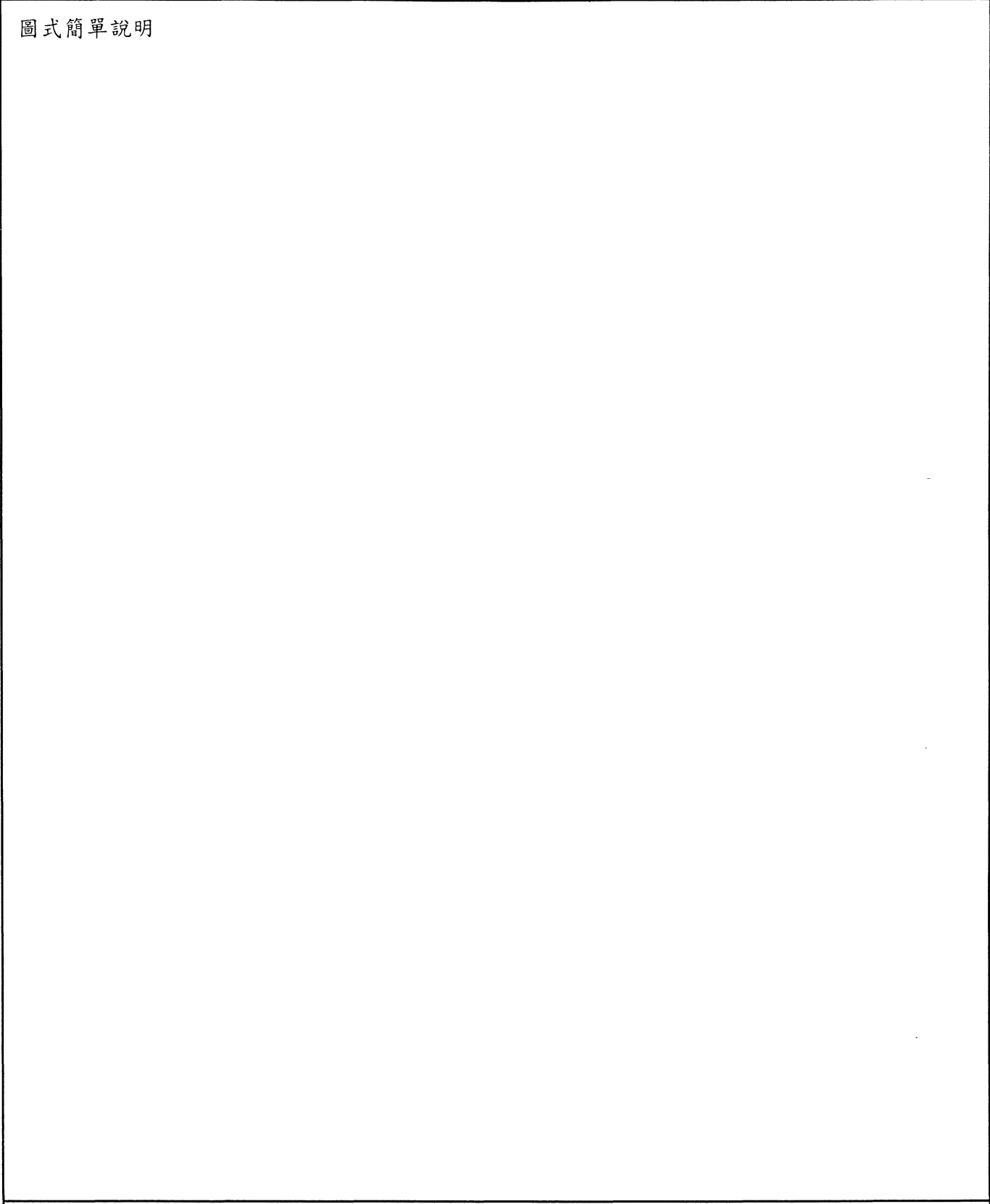
四、中文發明摘要 (發明之名稱：交感類似胺鹽之變性劑)

英文發明摘要 (發明之名稱：DENATURANTS FOR SYMPATHOMIMETIC AMINE SALTS)

significantly alter the release of the
sympathomimetic amine from the composition.



圖式簡單說明



六、申請專利範圍

1. 一種醫藥組合物，包含：

一種擬交感神經作用胺之酸鹽；以及

至少一種組合抑制劑，該組合抑制劑係胺基聚合物或選自由鐵、鈷、銅、錳、鎳及鋅所組成之群之過渡金屬鹽，

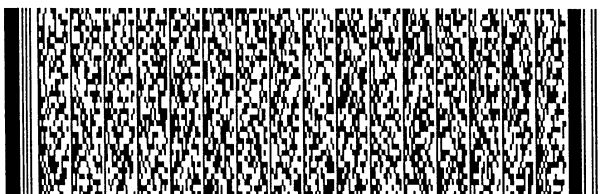
其中該組合抑制劑之存在量係足夠干擾擬交感神經作用胺之單離，以及干擾擬交感神經作用胺之轉成其它藥理活性化合物，而比較未經變性組合物，不致於顯著改變擬交感神經作用胺由醫藥組合物的釋放。

2. 如申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其進一步包含至少一種反應抑制劑，其中該反應抑制劑之存在量係足夠干擾擬交感神經作用胺轉變成其它藥理活性化合物，而比較未經變性組合物，不致於顯著改變擬交感神經作用胺由醫藥組合物的釋放。

3. 如申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其進一步包含至少一種分離抑制劑，其中該分離抑制劑之存在量係足夠干擾擬交感神經作用胺之單離，而比較未經變性組合物，不致於顯著改變擬交感神經作用胺由醫藥組合物的釋放。

4. 如申請專利範圍第2項之醫藥組合物，其進一步包含至少一種分離抑制劑，其中該分離抑制劑之存在量係足夠干擾擬交感神經作用胺之單離，而比較未經變性組合物，不致於顯著改變擬交感神經作用胺由醫藥組合物的釋放。

5. 如申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中該擬交感神經作用胺係選自包括假麻黃鹼鹽酸鹽，假麻黃鹼硫酸



六、申請專利範圍

鹽，麻黃鹼鹽酸鹽及苯基丙醇胺鹽酸鹽。

6. 如申請專利範圍第5項之醫藥組合物，其中該擬交感神經作用胺為假麻黃鹼鹽酸鹽。

7. 如申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中該其它藥理活性化合物係選自包括甲基安非它命，安非它命，美沙卡西農(methacathinone)及卡西農(cathinone)。

8. 如申請專利範圍第7項之醫藥組合物，其中該種其它藥理活性化合物為甲基安非它命。

9. 如申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中該胺基聚合物係呈中和鹽形式。

10. 如申請專利範圍第9項之醫藥組合物，其中該胺基聚合物有約1%至約100%係呈中和鹽形式。

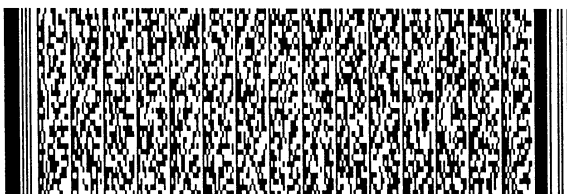
11. 如申請專利範圍第9項之醫藥組合物，其中該胺基聚合物有約50%至約100%係呈中和鹽形式。

12. 如申請專利範圍第9項之醫藥組合物，其中該胺基聚合物有約70%至約100%係呈中和鹽形式。

13. 如申請專利範圍第9項之醫藥組合物，其中該胺基聚合物有約85%至約98%係呈中和鹽形式。

14. 如申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中該胺基聚合物為甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸丁酯及甲基丙烯酸二甲基胺基乙酯之共聚物。

15. 如申請專利範圍第14項之醫藥組合物，其中該胺基聚合物為甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸丁酯及甲基丙烯酸二甲基胺基乙酯之共聚物之經中和的鹽酸鹽形式。



六、申請專利範圍

16. 如申請專利範圍第15項之醫藥組合物，其中該甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸丁酯及甲基丙烯酸二甲基胺基乙酯之共聚物有約1%至約100%係呈經中和之鹽酸鹽形式。

17. 如申請專利範圍第15項之醫藥組合物，其中該甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸丁酯及甲基丙烯酸二甲基胺基乙酯之共聚物有約50%至約100%係呈經中和之鹽酸鹽形式。

18. 如申請專利範圍第15項之醫藥組合物，其中該甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸丁酯及甲基丙烯酸二甲基胺基乙酯之共聚物有約70%至約100%係呈經中和之鹽酸鹽形式。

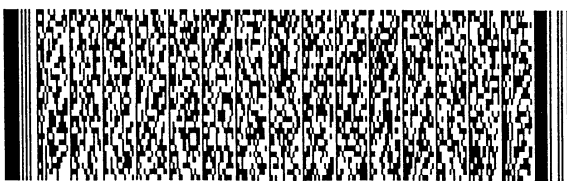
19. 如申請專利範圍第15項之醫藥組合物，其中該甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸丁酯及甲基丙烯酸二甲基胺基乙酯之共聚物有約85%至約98%係呈經中和之鹽酸鹽形式。

20. 如申請專利範圍第14項之醫藥組合物，其中該甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸丁酯及甲基丙烯酸二甲基胺基乙酯之共聚物係與擬交感神經作用胺以及該醫藥組合物之所有其它成分均質混合。

21. 如申請專利範圍第14項之醫藥組合物，其中該甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸丁酯及甲基丙烯酸二甲基胺基乙酯之共聚物係包衣於擬交感神經作用胺隨後才混合該醫藥組合物之所有其它成分。

22. 如申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中該過渡金屬鹽之陰離子係選自包括氯陰離子、氧陰離子、硫酸根及葡萄糖酸根。

23. 如申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中該過渡金



六、申請專利範圍

屬鹽係選自包括氯化鐵，氧化鐵，硫酸亞鐵，氯化亞鐵，葡萄糖酸亞鐵，氧化亞鐵，葡萄糖酸鋅及葡萄糖酸銅。

24. 如申請專利範圍第23項之醫藥組合物，其中該過渡金屬鹽係選自包括葡萄糖酸亞鐵，葡萄糖酸鋅及葡萄糖酸銅。

25. 如申請專利範圍第2或4項之醫藥組合物，其中該反應抑制劑係選自包括水不溶性多羥基化合物，非聚合物水溶性羥基化合物及溶劑可溶性酯化合物。

26. 如申請專利範圍第25項之醫藥組合物，其中該水不溶性多羥基化合物係選自包括乙基纖維素及纖維素。

27. 如申請專利範圍第25項之醫藥組合物，其中該非聚合物水溶性多羥基化合物係選自包括甘油，山梨糖醇，乳糖醇，甘露糖醇，木糖醇，麥芽糖醇及半乳糖。

28. 如申請專利範圍第25項之醫藥組合物，其中該溶劑可溶性酯係選自包括甘油酯類，甘油聚合物酯類，山梨糖醇酯類，丙二醇酯類，聚乙二醇酯類，蔗糖酯類及乙氧化脂肪醇酯類。

29. 如申請專利範圍第3或4項之醫藥組合物，其中該分離抑制劑係選自包括水溶性纖維素化合物，多醣膠，聚環氧乙烷聚合物，丙烯酸聚合物，澱粉，鎂鋁矽酸鹽，聚乙烯基吡咯啉酮類及黏土類。

