

公告本

申請日期	86.4.10
案 號	86104620
類 別	A61K 31/35

Int. Cl⁶

A4
C4

522012

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	交感神經類似胺鹽之變性劑
	英 文	DENATURANTS FOR SYMPATHOMIMETIC AMINE SALTS
二、發明 創作人	姓 名	1.W. 邁可 尼可拉斯 2.威廉 貝斯 3.史丹利 萊奇
	國 籍	均美國
三、申請人	住、居所	1.美國紐及塞州芬伍市夏狄巷32號 2.美國紐及塞州艾迪森市綠威奇路31號 3.美國紐及塞州洛克威市恰若奇街46號
	姓 名 (名稱)	美商華納蘭茂公司
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國紐及塞州摩理士白蘭市德卜路201號
	代 表 人 姓 名	羅斯. 阿姆斯壯

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區)	申請專利，申請日期：	案號：	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無主張優先權
美	1996.4.10	60/015,239	
	1996.12.11	60/032,602	
	1997.3.13	60/040,550	

有關微生物已寄存於：，寄存日期：，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝訂線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

1. 發明範圍

一般相信合法的及隨處可購得的交感神經類似胺的酸鹽，如解除充血劑假麻黃鹼鹽酸鹽，假麻黃鹼硫酸鹽，麻黃鹼鹽酸鹽及去甲麻黃鹼鹽酸鹽，正使用於非法藥物，如去氧麻黃鹼，苯異丙胺，甲基阿茶酮(methcathinone)及阿茶酮(cathinone)，之化學合成。本發明藉了加入一或多種變性劑化合物，使商業上購得的含交感神經類似胺鹽的"櫃台"("OTC")藥物很不適於生產非法藥物的起始物質。此變性劑展現的化學或物理性質使由含變性劑及交感神經類似胺鹽混合物的產物中分離純交感神經類似胺鹽變得困難或實質上不可行。由於分離純交感神經類似胺鹽不可行，試圖用本發明設想的組合物作為起始物質來源以合成非法藥物會產生混雜的產物。

於一較佳具體實施例中，"變性劑"一詞是指這樣的化合物，很難或實質上不可能由交感神經類似胺鹽中分離，以致用本發明組合物合成非法藥物變得不可行及／或產生混雜形式的非法藥物。於另一較佳具體實施例中，"變性劑"一詞指這樣的物質，能對從醫藥產物中萃取交感神經類似胺鹽作物理干擾(即乳化及／或改變醫藥產物溶液的粘度)，以致使由醫藥產物中純化交感神經類似胺鹽變為不可行。由於此變性劑存在於櫃台藥物中，可理解到對哺乳動物是藥理學上及生物學上可接受的。

2. 發明背景

2.1 交感神經類似藥物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(2)

交感神經類似化合物，如其名稱所意涵，其表現的生物學效果類似於交感神經系統活化所產生的效果。例如，醫藥化合物假麻黃鹼的作用有如間接的擬交感神經劑，使腎上腺素能的神經末梢釋出去甲腎上腺素，由而刺激 α 及 β 去甲腎上腺素受體，特別是於上呼吸道血管。這樣，即導致竇及鼻道的血管收縮及腫脹組織退縮。

2.2 非法轉化的問題

去氧麻黃鹼是強力的破壞性藥物，以各種黑話在街上非法販售。去氧麻黃鹼的非法使用正日趨普遍。單在加州一地，過去十年中因濫用去氧麻黃鹼而至急診室住院者就增加了300%。

合成去氧麻黃鹼的最有效的起始物質之一便是麻黃鹼，此為嚴格管理不易取得的。因之使用假麻黃鹼，此為麻黃鹼的對映體，生產去氧麻黃鹼的日益增加。假麻黃鹼可由假麻黃鹼鹽，如假麻黃鹼鹽酸鹽，製得，而假麻黃鹼鹽酸鹽是櫃台藥物的普通成分。

假麻黃鹼鹽酸鹽可藉懸浮／溶解此商業產物於水內由櫃台藥物分離出。將形成的泥樣物／溶液過濾，再用鹼處理以中和此胺鹽，假麻黃鹼鹽酸鹽，即製得假麻黃鹼游離態的鹼。此游離態的鹼之水溶解度較低，可萃取入與水混溶的溶劑如醚內。此萃取為純化步驟。酸化在生成胺鹽酸鹽，在萃取入水內，即可製得適度純化的假麻黃鹼鹽酸鹽。

可以瞭解到，在維持櫃台仍可買到的同時，預防或破壞

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(3)

交感神經類似胺化合物的非法轉化是有益的。

3. 本發明概述

本發明係導向於將一或多種醫藥上及生物學上可接受的變性劑加於含交感神經類似胺鹽之醫藥產物中以使此等產物較不適於作為生產非法藥物的起始物質。此等變性劑及交感神經類似胺鹽展現相似的化學及／或物理性質，這使用習用的萃取技術純化交感神經類似胺變得困難或實質上不可行。因為使純交感神經類似胺鹽之分離不可行，試圖使用本發明設想的組合物作為起始物質來源以合成非法藥物，只會產生混雜的產物。

於一較佳具體實施例中，"變性劑"一詞是指這樣的化合物，很難或實質上不可能由交感神經類似胺鹽中分離，以致用本發明組合物合成非法藥物變得不可行及／或產生混雜形式的非法藥物。於另一較佳具體實施例中，"變性劑"一詞指這樣的物質，能對從醫藥產物中萃取交感神經類似胺鹽作物理干擾(即乳化及／或改變醫藥產物溶液的粘度)，以致使由醫藥產物中純化交感神經類似胺鹽變為不可行。由於此變性劑存在於櫃台藥物中，可理解到對哺乳動物是藥理學上及生物學上可接受的。

本發明導向於含變性劑的交感神經類似胺產物，也導向於其製備方法。含變性劑的交感神經類似胺的產物使用於以交感神經類似胺治療的適應症。

4. 本發明詳述

為說明清楚起見，且並非限制本發明，本發明詳述分成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(4)

下述幾次段：i) 變性劑；ii) 交感神經類似胺；及iii) 組合物。

4.1. 變性劑

此處所謂"變性劑"一詞意謂這樣的化合物，其(i)物理性質使其由交感神經類似胺分離出來變得困難或實質上不可行，及/或(ii)其化學性質干擾合法的以交感神經類似胺為基礎的藥物合成。

於各種溶劑內有不同的溶解度的物理性質，可使由交感神經類似胺分離變性劑變得複雜或不可能。例如，由櫃台製劑分離交感神經類似胺一般包括的步驟是：(i)將櫃台製劑溶於水溶液內；(ii)過濾；(iii)加鹼製成較不溶解的、疏水性的交感神經類似胺的游離態的鹼；(iv)過濾沉澱出的游離態的鹼；(v)將存留的游離態的鹼萃取入親脂溶劑內；(vi)蒸發去溶劑；及(vii)溶解游離態的鹼入酸內，再生成交感神經類似胺的酸鹽。在每一過程中，有相似溶解度的變性劑很難或不可能由交感神經類似胺分離出。由於變性劑的化學構造的關係，加鹼或酸或曝露於水或親脂溶劑內，此化學構造可能或不可能作改變。需要的是，在每一純化步驟中，變性劑(不管是甚麼形式的)的溶解度都與交感神經類似胺的溶解度平行。藉特定溶劑的溶解常數可定量出溶解度，例如於(The Handbook of Chemistry and Physics, 77th edition, copyright 1996)內所述者。於特定的非限制性具體實施例中，純化過程中每一步驟的變性劑的溶解常數可與交感神經類似胺的溶解常數差±50%或更

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明⁽⁵⁾

小，較佳是±30%或更小，更佳是±20%或更小，尤佳是±10%或更小。此一變化在純化過程中可每一步驟都不同。

或者，變性劑的物理性質可與交感神經類似胺的不同，但可使交感神經類似胺的純化難以達成。例如，變性劑可能是微溶於水性溶液的，這樣，含有變性劑及交感神經類似胺的組合物即難以溶解(例如，以變性劑塗覆的含交感神經類似胺的顆粒，及埋於變性劑基質內的交感神經類似胺)。

於本發明其他具體實施例中，變性劑可能有一或多種化學性質干擾非法藥物合成。此種干擾可發生於交感神經類似胺之純化過程中的任一步驟或數步驟，也可能發生於其轉化成非法藥物。"干擾"(動詞)及"干擾"(名詞)二詞意謂純化及/或轉化過程受變性劑化學反應的影響。例如，變性劑的化學反應可產生雖無毒性卻有令人不快的味道、氣味、令人嘔吐等作用的產物化合物。或者，變性劑的存在會耗費直接與交感神經類似胺反應的反應物，從而減低純化及轉化的效率。

與交感神經類似胺一起萃取出變性劑的量可分析評估出來。在萃取是選用常用的所謂"meth cooks"(即由水中的游離態的交感神經類似胺萃取出與水混溶的溶劑(*Secrets of Methamphetamine Manufacture, Fourth Edition, 1996*))時，與交感神經類似胺一起萃取出游離態的變性劑的量可能大於變性劑起始量的50%，更佳是萃取出變性劑的量

五、發明說明(6)

於起始量的約60%至約100%；最佳是萃取出變性劑的量是變性劑起始量的約90%至約100%。與交感神經類似胺鹽一起萃取出變性劑的量還可期望隨萃取方法而異。

因所用萃取方法而異，一般而言，變性劑對由含交感神經類似胺的調配物回收交感神經類似胺鹽的難度及效率的影響，可定量出來。在萃取法是Uncle Fester於"The Secrets of Methamphetamine Manufacture" Fourth Edition，頁158 - 159所述方法時，幾個小時後，由調配物產出的交感神經類似胺鹽不多於調配物中交感神經類似胺鹽總量的70%。於本發明較佳具體實施例中，產出率不大於約50%，於更佳的本發明具體實施例中，產出率不大於約30%，於最佳的本發明具體實施例中，產出率不大於約10%。

下面敘述本發明所使用的變性劑的非限制性例。

4.1.1. 胺化合物

於第一系列非限制性具體實施例中，以實質上溶於水的親水性酸鹽存在的胺化合物及不溶於水的疏水性的游離態的鹼存在的胺化合物，都可作為本發明變性劑。此等胺化合物展現的物理化學性質與交感神經類似胺鹽相似。

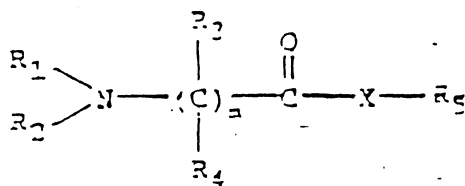
雖則此處討論較佳的胺化合物變性劑，但應了解任何以實質上溶於水的親水性酸鹽存在的胺化合物及不溶於水的疏水性的游離態的鹼存在的胺化合物，都可作為本發明變性劑。此類含胺的變性劑化合物可有不對稱中心，以外消旋物，外消旋混合物，個別的非鏡像立體異構物，或對映體出現，所有此等異構物都包括在本發明內。

五、發明說明(7)

於本發明非限制性具體實施例中，胺化合物變性劑及其游離態的鹼之溶解度分別約與交感神經類似胺鹽及其游離態的鹼的溶解度相同。變性劑及其游離態的鹼於水及親脂溶劑中與交感神經類似胺有相似的溶解度；變性劑較易於溶於水內，實際上不溶於親脂溶劑內，而其游離態的鹼不易溶於水內，易溶於親脂溶劑內。

符合前述標準的較佳的胺是奎寧的酸加成鹽(例如奎寧單鹽酸鹽或奎寧二硫酸鹽)。奎寧作為鹽時極易溶於水，而作為游離態的鹼時幾不溶於水。但其游離態的鹼易溶於各種有機溶劑內。此外，奎寧有機個官能基團，此等官能基團在一般用以由假麻黃鹼鹽酸鹽或去甲麻黃鹼生產非法藥物的還原條件下是易於反應的。此種額外的副反應使一般反應混合物更複雜，更難以純化產物。奎寧也列於美國"一般認為是安全的"("Generally Regarded as Safe" ("G.R.A.S."))表內，所以可認為是對哺乳動物為藥理學上及生物學上可接受的。

於本發明另一非限制性具體實施例中，此胺化合物變性劑是有式I構造的化合物的酸鹽：



五、發明說明(8)

其中 R_1 ， R_2 ， R_3 ， R_4 ，及 R_5 係選自：氫，取代的或未取代的 C_{1-12} 烷基；取代的或未取代的 C_{1-12} 烷氧基；羥基；鹵素；取代的或未取代的芳基；及取代的或未取代的雜環。 R_3 及 R_4 可以是 $-CH_2-SY$ ，其中 Y 是氫；取代的或未取代的 C_{1-12} 烷基；取代的或未取代的 C_{1-12} 烷氧基；羥基；鹵素；取代的或未取代的芳基；及取代的或未取代的雜環。 X 可以是氧，硫或氮- R_6 ，其中 R_6 與 R_1 相同。 M 是零至五的整數。雖如上述， R_1 及 R_2 不能是鹵素， R_3 及 R_4 不能是苯基，及 R_5 不能是氫或鹵素。當任何變數(如芳基，雜環， R_1 ， R_2 ， R_3 等)於本發明成分或任一式中出现一次以上時，其每次出現的定義都是與其他出現時的定義各自獨立的。而且只有在混合的結果成為安定的化合物時，才容許各成分及/或變數混合。除另有說明外，此處所謂"烷基"包括分支的及直鏈的、飽和的或飽和的有特定碳原子數目的脂肪族烴屬；"烷氧基"代表經由氧橋聯結的所示碳原子的烷基。"鹵素"或"鹵"意謂氟-，氯-，溴-或碘-。除非另有說明，此處"芳基"意謂任何安定的每環有達7員的單環、雙環或三環碳環，其中至少有一個環是芳香族的。雜環或雜環的一詞，除非另有說明，代表安定的5-至70員的單環或安定的8-至11-員的雙環雜環，此可為飽和的或不飽和的，並含碳原子及一至三個選自氮、氧及硫的雜原子，其中氮及硫雜原子是視需要被氧化的，而氮雜原子可能視需要為四級銨化的，並包括任何前述的雜環稠合於苯環上的雙環。此雜環可聯於任何雜原子或碳原子上，形成

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(9)

安定的構造。

較佳的構造式I化合物的酸鹽的胺化合物變性劑是胺基酸鹽胺的鹽。胺基酸酯及胺基酸鹽胺是精於此技藝者所熟知的。此等變性劑的較佳的例包括，但不限於，半胱胺酸乙基酯，甘胺酸三級丁基酯，亮胺酸鹽胺，甲硫胺酸乙基酯，甲基半胱胺酸，甲基甲硫胺酸，脯胺酸苄基酯，絲胺酸乙基酯，色胺酸甲基酯，及乙基甘胺酸。

另外適於本發明的變性劑包括水溶性維生素，包括但不限於，維生素B-1(硫胺素鹽酸鹽)，維生素B-6(吡哆素鹽酸鹽)及維生素K5的鹽。

4.1.2. 產生氣味的變性劑

於第二非限制性具體實施例系列中，根據本發明使用的變性劑可以是在非法藥物合成中純化及／或轉化交感神經類似胺時產生氣味的化合物。此氣味較佳是令人不快的、辛辣的。此氣味可在非法藥物的製備中釋出，從而使製備是令人不快的及／或對執法人員成為識別信號，知道於一特定地點在製備非法藥物。使用包括產生氣味的起始物質製成的非法藥物本身即可能有令人不快的氣味及／或味道。但含此變性劑的產物在合法使用時，該變性劑並不產生令人不快的味道和氣味。

於本發明特定具體實施例中，產生氣味的變性劑可含硫，這樣在純化／轉化中會產生硫的氣味。此種含硫的產生氣味的變性劑的例包括硫酸鎂，硫酸鈉，含硫的胺基酸的酸鹽，如甲硫胺酸HCl，乙基半胱胺酸HCl，乙基甲硫

五、發明說明(10)

胺酸HCl，甲基半胱胺酸HCl，及甲基甲硫胺酸HCl。在此等含硫的化合物使用於非法反應條件時，會產生有臭味的硫化氫，低分子量的硫醇及／或二氧化硫。

於本發明另一具體實施例中，產生氣味的變性劑可含氮。此種含氮的產生氣味的變性劑的例包括氯化銨，硫酸銨，鹽酸單、二及三烷基胺，丁二醯胺，及戊二酸醯胺。在此等含氮的化合物使用於非法反應條件時，會產生有臭味的氮，低分子量的胺及低分子量的二胺，如腐胺及屍胺。前述含氮的變性劑在鹼性萃取及轉化過程的分離步驟中會產生令人不快的氣味。

4.1.3. 膠及／或粘度改變劑

於第三非限制性具體實施例系列中，根據本發明使用的變性劑可以是膠及／或粘度改變劑的化合物。於具體實施例的特定系列中，此變性劑包括一或多種膠及粘度改變劑。

本發明中所使用的膠及粘度改變劑是這樣的化合物：(i) 有良好水溶性及／或可膨脹性；及(ii) 不易溶於有機溶劑，難以萃取。膠及粘度改變劑是精於此技藝者所熟知的，但於特定的非限制性實例中，所用物料為聚環氧乙烷化合物，此化合物有良好水溶性及不易溶於有機溶劑中，在水中呈粘土樣粘液樣膠。聚環氧乙烷以分子量為約2,000,000者為佳(例如Polyox N-60K, Union Carbide)。其他非限制性膠及粘度改變劑的例包括黃耆膠，瓜耳膠，及烷基纖維素，如羥基丙基纖維素，羥基丙基甲基纖維素及羥

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (11)

基乙基纖維素。

於特定具體實施例系列中，可使用變性劑的複合物，此複合物含一或多種膠／粘度改變劑及一或多種界面活性劑。不必為理論所束縛，界面活性劑及膠／粘度改變劑的複合物增加膠／粘度改變劑的水合率，於有機溶劑內萃取時會形成乳液。與膠／粘度改變劑一樣，界面活性劑有良好水溶性，不易溶於親脂性溶劑中。界面活性劑是精於此技藝者所熟知的，可以是非離子的，陽離子的，陰離子的，皂，皂前體及兩性界面活性劑。於特定非限制性實例中，界面活性劑是(a)聚(氧丙烯)聚(氧乙烯)共聚物，此為非離子界面活性劑／乳化劑／凝膠劑，有良好水溶性，於水中成為凝膠(例如Pluronic F127 (BASF))，於環氧乙烷取代量高時不易溶於親脂性溶劑；及／或(b)月桂基硫酸鈉，此為陰離子界面活性劑／濕潤劑，有良好水溶性，不易溶於親脂性溶劑中，可加速膠／粘度改變劑及某些界面活性劑的水合速度及程度。

於特定具體實施例系列中，可使用變性劑的複合物，此複合物含一或多種膠／粘度改變劑及一或多種界面活性劑，及一或多種乳化劑，此種混合物在純化過程中較任何使用單一變性劑時更難由交感神經類似胺分離。

例如，可使用二種非離子界面活性劑／乳化劑／增稠劑及陰離子界面活性劑／乳化劑／濕潤劑(每種都可認作是變性劑)。於特定非限制性實例中，合併使用的物料是(a)聚環氧乙烷化合物；(b)聚(氧丙烯)聚(氧乙烯)共聚物；及(c)

五、發明說明 (12)

月桂基硫酸鈉。

加於本發明組合物內的膠及／或粘度改變劑的量是足以產生變性效果的量。視調配物而不同，膠及／或粘度改變劑的量是足以使組合物產生變性效果的量，但不足以產生"控制的或延時釋出"。此一詞是精於此技藝者所了解的。換言之，膠及／或粘度改變劑的量是足以使組合物產生變性效果而不危及櫃台出售的含交感神經類似胺組合物立即釋出的性質，也不危及其生物利用率或給藥頻率的量。

此類以物理方法干擾交感神經類似胺純化的變性劑複合物可提供如下優點。第一，增加由含有此類變性劑的產物中分離交感神經類似胺的困難。此外，增加達成適宜純化交感神經類似胺所需的溶劑的量及純化時間。還有，變性劑混合物減少每一反應產出的交感神經類似胺的產出率。前述每一特點都會使由本發明產物合成非法藥物因效果不佳、高成本及被發現的危險而致不可行。

4.1.4. 包封的膠及／或粘度改變劑

於第四非限制性具體實施例系列中，根據本發明使用的變性劑可以是包封的膠及／或粘度改變劑化合物。於具體實施例的特定系列中，此變性劑包括一或多種包封的膠及／或粘度改變劑。

雖不願受理論的束縛，包封物料與膠及／或粘度改變劑的混合使用，使含變性劑的調配物內有大量的膠及／或粘度改變劑。如前段所述，膠及／或粘度改變劑於含交感神經類似胺的調配物內有變性劑的作用。不幸的是，調配物

(請先閱讀背面之注意事項再
寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (13)

內含大量的膠及／或粘度改變劑會干擾交感神經類似胺正常使用時的溶解。可能含大量膠及／或粘度改變劑的櫃台藥物不能通過USP的溶解試驗而引起管理上的問題。

現已發現，如果變性劑包封於可溶於非極性有機物內而不溶於水性溶液內的物質或是包封於疏水的且有低熔點(即約50°C至90°C)的物質內，含交感神經類似胺的調配物即可含大量的膠及／或粘度改變劑。簡言之，即在含交感神經類似胺的調配物錯用於非法操作時，膠及／或粘度改變劑即會釋出發揮變性劑的作用，但在調配物按規定正成使用時卻不會發生溶解及／或生物利用率受干擾的情形。此一觀念可以下述非限制性實例說明。

於多數非法操作中，是先將含交感神經類似胺的調配物在非極性有機物如甲苯內處理，除去調配物內的膠及／或粘度改變劑。設想將變性劑如聚環氧乙烷包封於溶於甲苯但不溶於水的物質內。如果產物按正常規定使用(即在人體內不曝露於非極性有機物內)，變性劑仍繼續被包封住，不會干擾溶解及生物利用率。如果產物被錯用(即非法藥物操作)，甲苯會萃取包封物料而釋出聚環氧乙烷，使由調配物純化出交感神經類似胺極端困難。

於另一實例中，可以設想，非法藥物操作可藉高溫減少膠及／或粘度改變劑的變性作用。溶液內物質的可過濾性可藉加熱溶液減少粘度而增進。如果膠及／或粘度改變劑包封於低熔的疏水的物質內，以減少其對溶解的干擾，再加於已含有變性量的膠及／或粘度改變劑內使水溶液過濾

(請先閱讀背面之注意事項再寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(14)

不可行，即會排除藉加熱方法以改進過濾性的可能。在溶液被加熱時，會釋出更多的膠及／或粘度改變劑，抵消溶液加熱所改進的可過濾性。此一觀念容許含交感神經類似胺的調配物內加較大量的膠及／或粘度改變劑而對活性藥物的溶解及生物利用率無任何影響。這可預防或減少藉加熱以改進含藥的水溶液的過濾性以阻遏粘度改變變性劑系統的可行性。

此種從物理學方面干擾交感神經類似胺純化的包封的變性劑的混合使用，提供如下的優點。第一，由含此種變性劑的產物中分離交感神經類似胺的困難度大為增加。而且，增加適度純化交感神經類似胺所需的溶劑及時間。還有，變性劑複合物減少每一反應產出的交感神經類似胺的產出率。前述每一特點都會使由本發明產物合成非法藥物因效果不佳、高成本及被發現的危險而致不可行。

本發明中所使用的膠及粘度改變劑是這樣的化合物：(i) 有良好水溶性及／或可膨脹性；及(ii) 不易溶於有機溶劑，難以萃取。膠及粘度改變劑是精於此技藝者所熟知的，但於特定的非限制性實例中，所用物料為聚環氧乙烷化合物，此化合物有良好水溶性及不易溶於有機溶劑中，在水中呈粘土樣粘液樣膠。聚環氧乙烷以分子量為約2,000,000者為佳(例如 Polyox N-60K, Union Carbide)。其他非限制性膠及／或粘度改變劑的例包括黃耆膠，瓜耳膠，及烷基纖維素，如羥基丙基纖維素，羥基丙基甲基纖維素及羥基乙基纖維素。

五、發明說明 (15)

於特定的具體實施例系列中，可使用變性劑複合物，其包括一或多種膠／粘度改變劑及一或多種界面活性劑。雖不必為理論所束縛，界面活性劑及膠／粘度改變劑的混合物增加膠／粘度改變劑的水合率，於有機溶劑內萃取時會形成乳化。與膠／粘度改變劑一樣，界面活性劑有良好水溶性，不易溶於親脂性溶劑中。界面活性劑是精於此技藝者所熟知的，可以是非離子的，陽離子的，陰離子的，皂，皂前體及兩性界面活性劑。於特定非限制性實例中，界面活性劑是(a)聚(氧丙烯)聚(氧乙烯)共聚物，此為非離子界面活性劑／乳化劑／凝膠劑，有良好水溶性，於水中成為凝膠(例如 Pluronic F127 (BASF))，於環氧乙烷取代量高時不易溶於親脂性溶劑；及／或(b)月桂基硫酸鈉，此為陰離子界面活性劑／濕潤劑，有良好水溶性，不易溶於親脂性溶劑中，可加速膠／粘度改變劑及某些界面活性劑的水合速度及程度。

於特定具體實施例系列中，可使用變性劑的複合物，此複合物含一或多種膠／粘度改變劑及一或多種界面活性劑，及一或多種乳化劑，此種混合物在純化過程中較任何使用單一變性劑時更難由交感神經類似胺分離。

例如，可使用二種非離子界面活性劑／乳化劑／增稠劑及陰離子界面活性劑／乳化劑／濕潤劑(每種都可認作是變性劑)。於特定非限制性實例中，合併使用的物料是(a)聚環氧乙烷化合物；(b)聚(氧丙烯)聚(氧乙烯)共聚物；及(c)月桂基硫酸鈉。

五、發明說明 (16)

本發明所用的包封物料是這樣的物料，易溶於非極性有機物如甲苯中，不溶於水及／或低熔點(即約50°C至90°C)疏水性物質中。包封物料是精於此技藝者縮已知的，但於特定的非限制性例中，所用包封物料包括脂肪酸，天然蠟，合成蠟等，及其混合物。

脂肪酸之一般定義見下段。特佳的脂肪酸包括氫化的棕櫚油，氫化的蓖麻油，氫化的棉子油，硬脂酸，棕櫚酸，及其混合物。

蠟為低熔的有機混合物或高分子量化合物，於室溫為固體，除臘不含甘油酯外，其組成與脂肪及油相似。本發明可用的蠟包括天然蠟，如動物蠟，植物蠟，及石油蠟(即石蠟，鯨蠟，巴西棕櫚蠟，日本蠟，巴貝蠟(baberry wax)，亞麻蠟，蜂蠟，中國蠟，紫膠蠟，羊毛蠟，蔗糖蠟，小燭樹蠟，微結晶蠟，礦脂蠟，聚乙二醇，等等，及其混合物)。

用於包封膠及／或粘度改變劑的量是在正常人攝取含變性劑的調配物時有效阻止或預防膠及／或粘度改變劑的釋出，但容許在錯用調配物時(即由交感神經類似胺生產非法藥物的秘密方法之非極性預浸相或經由加溫以阻遏粘度改變變性劑系統)有膠及／或粘度改變劑排出。於一具體實施例中，包封物料應是塗覆膠及／或粘度改變劑的物料，此物料可藉非極性有機物由膠及／或粘度改變劑萃取出其實質的量，即於甲苯預浸中約30至40分鐘。

4.1.5. 包封的溶劑溶解性皂前體／界面活性劑

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (17)

於第五非限制性具體實施例系列中，根據本發明使用的變性劑可以是包封於皂前體及／或界面活性劑化合物，此種化合物溶於非極性有機溶劑內，包括但不限於包封的脂肪酸。於特定具體實施例系列中，此變性劑包括一種以上的包封的溶劑溶解性皂前體／界面活性劑。

不擬受理論的束縛，包封物質及溶劑溶解性皂前體／界面活性劑的混合物可預防或阻止由含交感神經類似胺的調配物中萃取出皂前體及／或界面活性劑，如果在正常秘密方法中將此調配物以非極性有機物如甲苯作預浸由含交感神經類似胺的調配物生產非法藥物的話。皂前體及界面活性劑本身有變性劑的作用，但不能以非極性有機物預浸萃取。如果皂前體及界面活性劑包封於不易溶於非極性溶劑但溶於水的物料內，在溶劑洗中會保存於含交感神經類似胺的調配物內。後來，如果使調配物在水內成泥樣物，包封的物料即會溶解，釋出皂前體及／或界面活性劑，對交感神經類似胺的純化作物理干擾。

於本發明較佳的非限制性實例中，脂肪酸為溶於非極性有機物的甲苯內的皂前體。脂肪酸是由動物或植物脂肪或油衍生出來的或含於動物或植物脂肪或油內的羧酸。脂肪酸係由含4至22個碳原子的烷基鏈構成，其特點在於有一末端羧基。

本發明使用的脂肪酸選自包括癸酸，二十二烷酸，硬脂酸，棕櫚酸，月桂酸，肉桂酸，油酸，等，及其混合物。較佳的脂肪酸選自包括硬脂酸，棕櫚酸，油酸及其混合

五、發明說明(18)

物。最佳的脂肪酸是硬脂酸。

於本發明較佳的非限制性實例中，脂肪酸酯或脂肪醇有溶於非極性有機物如甲苯內的界面活性劑的作用。有約10至約31個碳原子的脂肪酸的酯及有約12至31個碳原子的脂肪醇有碳原子含量為約24至62個碳原子的酯，為最佳。

脂肪酸酯的例包括單酸甘油酯，二酸甘油酯，或三酸甘油酯，此為有約10至11個碳原子的脂肪酸與甘油所成的酯，其中甘油的一或多個羥基為脂肪酸所取代。有用的甘油酯的例包括單硬脂酸甘油酯，二硬脂酸甘油酯，三硬脂酸甘油酯，二棕櫚酸甘油酯，三棕櫚酸甘油酯，單棕櫚酸甘油酯，二月桂酸甘油酯，三月桂酸甘油酯，單月桂酸甘油酯，二二十二烷酸甘油酯，三二十二烷酸甘油酯，單二十二烷酸甘油酯，單己酸甘油酯，二己酸甘油酯，三己酸甘油酯，單肉桂酸甘油酯，二肉桂酸甘油酯，三肉桂酸甘油酯，單癸酸甘油酯，二癸酸甘油酯，三癸酸甘油酯，等，及其混合物。較佳的甘油酯係選自包括單硬脂酸甘油酯，二硬脂酸甘油酯，三硬脂酸甘油酯，及其混合物。

於較佳具體實施例中，溶劑溶解的皂前體及／或界面活性劑係選自包括硬脂酸，單油酸甘油酯及單硬脂酸甘油酯。更佳是，此溶劑溶解的皂前體及／或界面活性劑是硬脂酸。

本發明所使用的包封物料是這樣的物料，不易溶於非極性有機物如甲苯內，溶於水內。包封物料是精於此技藝者已知的，但於特定的非限制性實例中，所用的包封物料是

五、發明說明(19)

麥芽糖糊精，糊精，金合歡，及烷基纖維素，如羥基丙基甲基纖維素，羥基丙基纖維素，及羥基乙基纖維素。

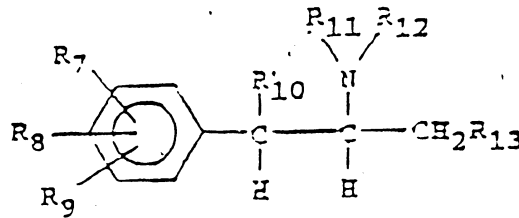
用以包封溶劑溶解性皂前體／界面活性劑的包封物料的量是這樣的量，能在由交感神經類似胺生產非法藥物的正常秘密方法的非極性預浸相有效阻止或預防由調配物移出皂前體及界面活性劑的量。一般而言，包封物料應是塗複皂前體及界面活性劑並預防藉非極性有機物由調配物萃取，即於甲苯內預浸約39至約40分鐘，實質量的皂前體及界面活性劑的物料。

此以物理學方式干擾交感神經類似胺純化的包封的變性劑有如下優點。第一，極大增加由產物分離交感神經類似胺的難度。而且，增加適度純化交感神經類似胺所需的溶劑及時間。還有，變性劑複合物減少每一反應產出的交感神經類似胺的產出率。前述每一因素都會使由本發明產物合成非法藥物因效果不佳、高成本及被發現的危險而致不可行。

4.2. 交感神經類似胺

交感神經類似胺是這樣的化合物，使鼻粘膜的血管床的血管收縮，導致充血的粘液膜退縮，從而促進引流並改善鼻氣流。於本發明較佳具體實施例中，本發明交感神經類似胺是有構造式II的交感神經類似胺：

五、發明說明(20)



II

其中 R_7 ， R_8 ， R_9 ， R_{10} ， R_{11} ， R_{12} 及 R_{13} 係選自：氫；取代的或未取代的 C_{1-12} 烷基；取代的或未取代的 C_{1-12} 烷氧基；羥基；鹵素。雖如上述， R_{11} 及 R_{12} 不是鹵素。此處所謂"交感神經類似胺"一詞指化合物的醫藥上可接受的酸加成鹽，可有不對稱中心，以外消旋物，外消旋混合物，個別的非鏡像立體異構物，或對映體出現，所有的異構物形式都包括在本發明內。

於本發明特佳具體實施例中，交感神經類似胺商業上用作鼻解除充血劑。交感神經類似胺解除充血劑的特定例普見於櫃台藥物的是：苯基麻黃鹼鹽酸鹽，去甲麻黃鹼鹽酸鹽，假麻黃鹼鹽酸鹽，假麻黃鹼硫酸鹽及麻黃鹼鹽酸鹽。

由交感神經類似胺轉化的非法藥物的例包括，但不限於，去氧麻黃鹼，苯異丙胺，甲基阿茶酮，及阿茶酮。

4.3. 組合物

於本發明任一組合物中變性劑及交感神經類似胺鹽的量是約100：1至約1：100的比例，較佳是約10：1至約1：10。更佳是，於本發明任一組合物中變性劑及交感神經類似胺鹽的量是約3：1至約1：3。最佳是，於本發明任一組

五、發明說明 (21)

合物中變性劑及交感神經類似胺鹽的量是約2:1至約1:2。

一般而言，於單位劑量製劑中變性劑的總量可於約0.1毫克至約750毫克間變化或調整，視交感神經類似胺鹽的使用及效力而異。在假麻黃鹼是交感神經類似胺鹽時，變性劑的濃度是在約0.3毫克至約300毫克範圍內；較佳是在約10毫克至約90毫克範圍內；最佳是在約15毫克至約60毫克範圍內。在去甲麻黃鹼是交感神經類似胺鹽時，變性劑的濃度是在約7.5毫克至約750毫克範圍內；較佳是在約25毫克至約225毫克範圍內；最佳是在約37.5毫克至約75毫克範圍內。

本發明也導向於變性劑／交感神經類似胺鹽複合物的製備方法。此複合物係藉將有效量的至少一種變性劑加於含交感神經類似胺鹽的醫藥組合物內。變性劑可個別加於或以混合物加於醫藥組合物內。本發明也導向於以此法製備的產物。

含變性劑及交感神經類似胺鹽的醫藥組合物(需要時還可含其他關係密切的醫藥活性成分及醫藥載劑)可以習用的醫藥化合物技術製備。此組合物可為各種形式，視給予，例如靜脈內、經口或非經腸給予，所需製劑形式而定。根據本發明的組合物可以是，例如，錠、膠囊、顆粒、散或糖衣錠的形式，或液體製劑如溶液及非水性懸浮液。

此等組合物可用習用的載劑或賦形劑及已確立的技術調配。此類習用載劑或賦形劑包括，但不限於，稀釋劑，結

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (22)

合劑及粘結劑(例如纖維素衍生物及丙烯酸衍生物)，滑潤劑(例如硬脂酸鎂或鈣，或植物油，聚乙烯二醇，滑石粉，月桂基硫酸鈉，單硬脂酸聚氧乙烯酯)，崩潰劑，增色劑，矯味劑，防腐劑，甘味劑，及其他物質如緩衝劑及吸附劑(其中有些可視為是變性劑)以製備特定的組合物。

非水性懸浮液可藉由將變性劑／交感神經類似胺組合物分散於適宜的非水性載體內製得，視需要可加合適的粘度增強劑(例如氫化的可食用的脂肪，硬脂酸鋁等)。合適的非水性載體包括，例如，杏仁油，花生油，大豆油，或分餾的植物油如分餾的椰子油。適宜時可加防腐劑(例如甲基、乙基、丙基或丁基-羥基苯甲酸酯，苯甲酸鈉或抗壞血酸等)。

於本發明變性劑／交感神經類似胺複合物還可含其他多種藥物。此等藥物可選自多種藥物或其酸加成鹽。可使用的適宜的藥物範圍很大。說明性的範圍及特定例子包括a)止咳劑，如右旋甲氧甲基嗎啡喃，右旋甲氧甲基嗎啡喃氫溴酸鹽，諾斯卡品(noscipine)，環戊烷檸檬酸鹽，氯苯達諾鹽酸鹽；b)抗組織胺，如氯苯那敏(chlorpheniramine)馬來酸鹽，苯苄達明(phenindamine)酒石酸鹽，新安特甘(pyrilamine)馬來酸鹽，吡苯甲醇胺(doxylamine)丁二酸鹽，苄苯醇胺(phenyltoloxamine)檸檬酸鹽，苯海拉明(diphenhydramine)鹽酸鹽，普魯米近(promethazine)及苯丙烯啉(triprolidine)；c)抗氣喘藥，J2-腎上腺素能藥，例如舒喘寧(salbutamol) (albuterol)，間羥舒喘寧(terbutaline

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (23)

)，尿喘寧(carbuterol)，補撒喘寧(broxaterol)，胺茶鹼，硫茶鹼；d)止痛藥，如醋胺酚；及e)非類固醇抗炎藥(NSAID)，如乙醯基水楊酸，消炎痛(indomethacin)，乙醯消炎痛(acemethacin)，速利痛(sulindac)，吡樂息痛(piroxicam)，布洛芬(ibuprofen)，那普新(naproxen)，酮洛芬(ketoprofen)。

此處所述任何複合物，組合物或產物係用以治療任何由交感神經類似胺治療的適應症。

以下非限制性實例說明發明人製備本發明變性的交感神經類似胺鹽組合物的方法。

實例

實例 1

以已知調配方法製備醫藥錠。此錠含30：25及30：12.5比例的假麻黃鹼鹽酸鹽及奎寧鹽酸鹽。

樣品 A		劑數：250		
物料	毫克/劑	/批量	%(重量/重量)	
1. 假麻黃鹼HCl	30.00	7.50	18.2927%	
2. 奎寧HCl	25.00	6.25	15.2439%	
3. 聚乙烯吡咯烷酮(K29-32)	2.00	0.50	1.2195%	
4. 微結晶纖維素PH102	50.00	12.50	30.4878%	
5. 玉米澱粉	5.00	1.25	3.0488%	
6. 乳糖，Fast Flo	50.00	12.50	30.4878%	
7. 硬脂酸	1.60	0.40	0.9756%	

五、發明說明 (24)

8. 硬脂酸鎂	0.40	0.10	0.2439%
總計	164.00	41.00	100.0000%

A. 合併物料 1-6

B. 加物料 7 及 8 於少量批量中並混合(滑潤混合物)

C. 將滑潤混合物加於批量內，徹底混合。

樣品 B

劑數：250

物料	毫克/劑	克/批量	%(重量/重量)
1. 假麻黃鹼HCl	30.00	7.50	18.2927%
2. 奎寧HCl	12.50	3.13	7.6200%
3. 聚乙烯吡咯烷酮(K29-32)	2.00	0.50	1.2195%
4. 微結晶纖維素PH102	56.25	14.06	34.2988%
5. 玉米澱粉	5.00	1.25	3.0488%
6. 乳糖，Fast Flo	56.25	14.06	34.2988%
7. 硬脂酸	1.60	0.40	0.9756%
8. 硬脂酸鎂	0.40	0.10	0.2439%
總計	164.00	41.00	100.0000%

A. 合併物料 1-6

B. 加物料 7 及 8 於少量批量中並混合(滑潤混合物)

C. 將滑潤混合物加於批量內，徹底混合。

實施例 2

五、發明說明(25)

作萃取研究以測定由根據實例1製備的錠中分離假麻黃鹼鹽酸鹽及奎寧鹽酸鹽的可能性。以此研究評估使用奎寧鹽酸鹽作為假麻黃鹼鹽酸鹽變性劑的適宜性。由此研究得到的結論是以習用萃取技術以醚作為有機溶劑不能由奎寧鹽酸鹽／假麻黃鹼鹽酸鹽複合產物中分離出純假麻黃鹼鹽酸鹽。

實驗

將二份含假麻黃鹼鹽酸鹽及奎寧鹽酸鹽的比為30：25及40：12.5的實例1的錠送呈測定分離此二成分的可能性。

每一份錠都是使用如下的萃取方法。

先將樣品溶於水內，任不溶解的賦形劑沉澱。以HPLC測定此溶液內假麻黃鹼鹽酸鹽及奎寧鹽酸鹽的含量。然後將整數份的上清液移至分離漏斗，加氫氧化鈉溶液，將此溶液搖動。有沉澱形成，溶液變混濁，表示有假麻黃鹼游離態的鹼形成。以乙醚萃取二次作為分離步驟以萃取假麻黃鹼游離態的鹼及奎寧入醚相內。最後將整數份的醚相用二份1.0當量的鹽酸萃取，再生成鹽酸鹽。然後用HPLC試驗鹽酸鹽萃取物，以測定萃取方法的效果。於樣品萃取前及後以色譜分析作假麻黃鹼鹽酸鹽及奎寧鹽酸鹽的峰純度測定顯示峰是純的。

五、發明說明(26)

	假麻黃鹼-HCl			奎寧鹽酸鹽		
	(%LC)			(%LC)		
	開始溶液	終溶液	回收%	開始溶液	終溶液	回收%
A	98.9	98.8	99.9	95.8	96.7	100.9
B	97.6	97.8	100.2	92.6	93.2	100.6

奎寧鹽酸鹽係作為奎寧鹽酸鹽及二氫奎寧鹽酸鹽測定。二氫奎寧於奎寧鹽酸鹽內之百分比為<5%面積百分比。

實例3

此調配物為用膠/界面活性劑系統變性的錠，然後又作了糖塗覆。

#	物料	劑數 140,000		
		毫克/劑	克/批量	% (重量/重量)核
1.	普盧藍F127	5.00	700.00	6.9444%
2.	Polyox N-60K	2.00	280.00	2.7778%
3.	月桂基硫酸鈉， 洗過並乾燥的	0.50	70.00	0.6944%
4.	假麻黃鹼-HCl	30.00	4200.00	41.6667%
5.	乳糖	27.30	3822.00	37.9167%
6.	玉米澱粉	2.00	280.00	2.7778%
7.	硬脂酸	5.00	700.00	6.9444%
8.	硬脂酸鎂	0.20	28.00	0.2778%
核總重		72.00	10080.00	100.0000%

五、發明說明 (27)

方法：

- A. 於PK混合器內合併1-6。
- B. 混合15分鐘
- C. 由混合器抽出2公斤粉混合物
- D. 以2公斤C與7及8合併
- E. 混合5分鐘。

實例4

此為以膠／界面活性劑變性的錠的調配物。

#	物料	劑數 15,000		
		毫克／劑	克／批量	% (重量／重量)
1	假麻黃鹼-HCl	60.00	900.00	23.0769%
2	普盧藍F127	5.00	75.00	1.9231%
3	Polyox N-60K	2.00	30.00	0.7692%
4	月桂基硫酸鈉， 洗過並乾燥的	0.50	7.50	0.1923%
5	Emcompress	75.5	1132.50	29.0385%
6	反(式)2-[3-(1-吡咯烷基)對 甲苯丙烯基]吡啶鹽酸鹽	20.00	300.00	7.6923%
7	Cab-O-Sil M-5(SiO ₂)	0.50	7.50	0.1923%
8	Avicel PH102	45.00	675.00	17.3077%
9	交聯聚乙烯吡咯烷酮	8.00	120.00	3.0769%
10	澱粉1500	27.00	405.00	10.3846%
11	硬脂酸	16.00	240.00	6.1538%

五、發明說明(28)

12	硬脂酸鎂	0.50	7.50	0.1923%
	核總重	260.00	3,900.00	100.0000%
13	Opadry YS-1-7059	7.80	117.00	3.0000%**
14	小燭樹蠟	0.10	1.50	0.0385%**
	**核重%			

方法：

- A. 於P-K混合器內混合1-11 15分鐘。
- B. 加物料12至約200克混合物A內
- C. 加C至混合的物料內並混合5分鐘
- D. 將13號物料製成10%的蒸餾水溶液
- E. 核錠用D作塗覆
- F. 塗覆的錠用14號物料磨光

實例5

此為以膠／界面活性劑變性的核錠的調配物。

#	物料	毫克／劑	克／批量	劑數 3,000 % (重量／重量)
1	普盧藍F127	5.00	15.00	5.4348%
2	Polyox N-60K	1.80	5.40	1.9565%
3	月桂基硫酸鈉， 洗過並乾燥的	0.50	1.50	0.5435%
4	假麻黃鹼硫酸鹽	30.00	90.00	32.6087%

五、發明說明 (29)

5	甲基甲硫胺酸HCl	3.00	9.00	3.2609%
6	微晶纖維素PH102	2.00	6.00	2.1739%
7	乳糖	30.00	90.00	32.6087%
8	玉米澱粉	5.80	17.40	6.3043%
9	二氧化鈦USP	0.50	1.50	0.5435%
10	Cab-O-Sil M-5(SiO ₂)	0.20	0.60	0.2174%
11	澱粉1500	2.70	8.10	2.9348%
12	硬脂酸	10.00	30.00	10.8696%
13	硬脂酸鎂	0.50	1.50	0.5435%
核總重量		92.00	276.00	100.0000%

方法：

- A. 合併 1, 2, 3, 6, 9, 10 及 11, 混合, 用 30 網眼篩篩過
- B. 合併 5 及 8, 混合
- C. 於 C 中加 4, 混合, 加 7, 混合, 用 30 網眼篩篩過
- D. 將 B 加於 C 中
- E. 用 30 網眼篩篩過
- F. 合併 12 及 13, 用 30 網眼篩篩過
- G. 將 F 加於批量內, 混合
錠重 92 毫克 / 錠。

實例 6

此為以甲基甲硫胺酸 HCl 變性的核錠的調配物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(30)

#	物料	劑數 10,000		
		毫克/劑	克/批量	%(重量/重量)
1	假麻黃鹼硫酸鹽	30.00	300.00	37.5000%
2	甲基甲硫胺酸HCl	3.00	30.00	3.7500%
3	微晶纖維素PH102	2.00	20.00	2.5000%
4	乳糖	26.50	265.00	33.1250%
5	玉米澱粉	5.80	58.00	7.2500%
6	Cab-O-Sil M-5(SiO ₂)	0.20	2.00	0.2500%
7	澱粉1500	2.00	20.00	2.5000%
8	硬脂酸	10.00	100.00	12.5000%
9	硬脂酸鎂	0.50	5.00	0.625%
	核總重	80.00	800.00	100.0000%

方法：

- A. 於P-K混合器內混合物料1-8 15分鐘
 - B. 加物料9於約100克混合物A內
 - C. 加B於混合物料內並混合5分鐘
- 錠重量92毫克/錠

實例7

此為以甲基甲硫胺酸HCl變性的核錠的調配物。

五、發明說明 (31)

#	物料	劑量		10,000
		毫克/劑	克/批量	%(重量/重量)
1	Polyox N-60K	2.00	20.00	2.3529%
2	假麻黃鹼硫酸鹽	30.00	300.00	35.2941%
3	甲基甲硫胺酸HCl	3.00	30.00	3.5294%
4	微晶纖維素PH102	2.00	20.00	2.3529%
5	乳糖	28.80	288.00	33.8824%
6	玉米澱粉	5.80	58.00	6.8235%
7	Cab-O-Sil M-5(SiO ₂)	0.20	2.00	0.2353%
8	澱粉1500	2.70	27.00	3.1765%
9	硬脂酸	10.00	100.00	11.7647%
10	硬脂酸鎂	0.50	5.00	0.5882%
核總重		85.00	850.00	100.0000%

方法：

- A. 於P-K混合器內混合物料1-9 15分鐘
- B. 加物料10於約100克混合物A內
- C. 加B至混合物料內並混合5分鐘。

實例8

目的：生產包封的聚環氧乙烷

五、發明說明 (32)

#	物料	劑量		1,000
		毫克/劑	克/批量	%(重量/重量)
1	小燭樹蠟	15.00	15.00	75.0000%
2	聚環氧乙烷	5.00	5.00	25.0000%
	核重	20.00	20.00	100.0000%

將#1融化，加#2，冷至室溫。磨至於終調配物內和其他物料相容的大小。

實例9

目的：生產包封的黃耆膠

#	物料	劑數		1,000
		毫克/劑	克/批量	%(重量/重量)
1	巴西棕櫚蠟	15.00	15.00	85.7143%
2	黃耆膠	2.50	2.50	14.2857%
	核重	17.50	17.50	100.0000%

將#1融化，加#2，冷至室溫。磨至於終調配物內和其他物料相容的大小。

實例10

目的：生產包封的羥基丙基甲基纖維素

五、發明說明(33)

#	物料	劑數 1,000		%(重量/重量)
		毫克/劑	克/批量	
1	硬脂酸	20.00	20.00	80.0000%
2	羥基丙基甲基纖維素	5.0	5.00	20.0000%
	核重	17.50	17.50	100.0000%

將#1融化，加#2，冷至室溫。磨至於終調配物內和其他物料相容的大小。

實例11

目的：生產包封的瓜耳膠

#	物料	劑數 1,000		%(重量/重量)
		毫克/劑	克/批量	
1	石蠟	12.50	12.50	83.3333%
2	瓜耳膠	2.50	2.50	16.6667%
	核重	15.00	15.00	100.0000%

將#1融化，加#2，冷至室溫。磨至於終調配物內和其他物料相容的大小。

實例12

目的：生產包封的羥基乙基纖維素

五、發明說明 (34)

#	物料	劑數 1,000		
		毫克/劑	克/批量	%(重量/重量)
1	巴西棕櫚蠟	15.00	15.00	66.6667%
2	小燭樹蠟	5.00	5.00	22.2222%
3	羥基乙基纖維素	2.50	2.50	11.1111%
	核重	22.50	22.50	100.0000%

將#1融化，加#2，冷至室溫。磨至於終調配物內和其他物料相容的大小。

實例13

使用 Uncle Fester 於 "The Secrets of Methamphetamine Manufacture" 所述之方法，萃取各種含假麻黃鹼 HCl 的產物。萃取的是 SUDAFED 錠及有變性劑的 SUDAFED 錠，屬名 PSE 混合錠，及相同的然含變性劑的 PSE 錠。所用變性劑系統含有 2 毫克聚環氧乙烷 (Polyox)，5 毫克 poloxamer (Carbopol)，及 0.5 毫克月桂基硫酸鈉 (SLS)

SUDAFED 錠	A	89%	
SUDAFED，有變性劑	B	0%	(回收不可行)
屬名錠	E	98%	
屬名錠，有變性劑	F	0%	(回收不可行)

結論

完成一系列萃取實驗以測定變性劑對由終產物回收假麻

五、發明說明 (35)

黃鹼(PSE)的難易程度與效果的影響。使用Uncle Fester於 "The Secrets of Methamphetamine Manufacture" , Fourth Edition , 頁158-9所述之方法，萃取五種產物，每一種都含30毫克假麻黃鹼HCl(PSE HCl) / 錠作評估。產物是：

SUDAFED 30毫克錠

SUDAFED 30毫克錠，有變性劑

屬名30毫克錠，

屬名30毫克錠，有變性劑

不可能過濾含變性劑系統的二種產物。使用 "Uncle Fester" 方法未由遍性的產物回收PSE。可能由此等調配物分離PSE，但需大量時間，努力及專門技術。可不含變性劑的三種產物萃取得大量PSE。此物質不必進一步純化即有約95%的純度。二種以PSE HCl為唯一活性劑的產物幾乎可完全回收。SUDAFED 30毫克錠產生89%純度的PSE，而屬名30毫克錠產生98%純度的PSE。

此變性劑系統有效的預防從錠中分離PSE。

物料：

此有變性劑的屬名30毫克錠為磨細的屬名30毫克錠，於其中在開始甲苯萃取時加變性劑混合物。

實驗	產物	批號	供應商	效期
A	SUDAFED 30毫克錠			
B	SUDAFED 30毫克錠 有變性劑			

五、發明說明 (36)

E	屬名30毫克錠，	(10%)6HA095	CVS Pharm.	6/98
		(40%)6KA008	K-Mart	9/98
		(50%)5GO2096	Walgreen Co.	9/97
F	屬名30毫克錠，	(10%)6HA095	CVS Pharm.	6/98
		(40%)6KA008	K-Mart	9/98
		(50%)5GO2096	Walgreen Co.	9/97

甲苯為試劑級。20%的氫氧化鈉溶液是用去離子水及氫氧化鈉NF製備。所有的水都是去離子的。

設備：

所有萃取都用磁性攪拌棒攪拌。使用"室真空"("house vacuum")於22-25毫米汞柱作真空過濾。過濾是用Whatman #1過濾紙或Mr. Coffee咖啡過濾器過濾。真空過濾器漏斗是7.5公分或11公分直徑Coors陶瓷漏斗。液體/液體甲苯萃取是用500毫升分離漏斗完成，甲苯是於Buchi 011迴轉蒸發器上用"室真空"及800°C水浴蒸發。

工序：

1. 將錠於研鉢內磨細，用20網眼篩篩過
2. 模過的錠於300毫升甲苯內製成泥樣，攪拌一小時。
此步驟在試圖除去變性劑系統。
3. 將泥樣物作真空過濾。濾餅用另外的100毫升甲苯洗並氣乾。棄去甲苯溶液。
4. 將濾餅加於175毫升室溫的水內，攪拌1小時，再真空過濾。

五、發明說明 (37)

5. 濾餅用另外50毫升水洗。合併濾過物。
6. 合併之濾過物用20% NaOH溶液中中和至pH>12，攪拌1小時。
7. 將此批量作真空過濾移除沉澱的假麻黃鹼游離態的鹼。此固體游離態的鹼用50毫升水洗，氣乾。合併濾過物及洗液，用2×100毫升甲苯萃取。蒸發去甲苯至乾，生成的游離態的鹼加於過濾所得鹼內。
8. 理論上產出12.29克假麻黃鹼游離態鹼。

結果：

A：SUDAFED 30毫克錠

磨過的錠的甲苯萃取物很快過濾(<30秒)。磨過的錠的水性泥樣物粘性極小，可能是由於糖的關係，過濾無困難。經沖洗後，濾餅為淺紅色，濾過物為深紅色。在加氫氧化鈉時，形成大量絮狀物。此固體物質，假麻黃鹼游離態鹼，易於藉真空過濾及氣乾收取。此固體為淺紅色。回收10.56克固體。甲苯萃取後再蒸發又收取0.9克固體。總產出為11.468克粗製物質。色譜分析顯示此物質為96.3%的PSE。實際PSE產出為11.04克，理論上的90%。

B：SUDAFED 30毫克錠，有變性劑

磨過的錠的甲苯萃取物很快過濾(<30秒)。磨過的錠的水性泥樣物有粘性，而且很粘稠。這是因為糖與Polyox的關係。靜置24小時後無明顯沉澱。泥樣物於7.5公分的有#1紙的漏斗或11公分有Mr. Coffee過濾器的漏斗內都不能過濾。在開始將泥樣物置於漏斗內時，有少量水濾出。10

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (38)

分鐘內流速減至少於每15秒一滴，並繼續變慢。在停止流前沒一過濾器流出20毫升以上的濾過物。以過濾從產物分離游離態的鹼是不可行的。

E：屬名30毫克錠

磨過的錠的甲苯萃取物很快過濾(<30秒)。磨過的錠的水性泥樣物過濾無困難。經沖洗後，濾餅為淺紅色，濾過物為深紅色。在加氫氧化鈉時，形成大量絮狀物。此固體物質，游離態鹼，易於藉真空過濾及氣乾收取。此固體為淺紅色。回收10.04克固體。甲苯萃取後再蒸發又收取0.27克固體。總產出為12.74克粗製物質。色譜分析顯示此物質為94.75%的PSE。實際PSE產出為12.07克，理論上的98%。

F：屬名30毫克錠，有變性劑

磨過的錠的甲苯萃取物很快過濾(<30秒)。磨過的錠的水性泥樣物有粘性，而且很粘稠。這是因為Polyox的關係。靜置24小時後有少許沉澱。泥樣物於7.5公分的有#1紙的漏斗或11公分有Mr. Coffee過濾器的漏斗內都不能過濾。在開始將泥樣物置於漏斗內時，有少量水濾出。10分鐘內流速減至少於每15秒一滴，並繼續變慢。在停止流前沒一過濾器流出20毫升以上的濾過物。以過濾從產物分離游離態的鹼是不可行的。

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (39)

實驗	粗製產物	產出純度	產出PSE	%產出率
A SUDAFED 30毫克錠	11.47克	96.3%	11.04克	90%
B SUDAFED 30毫 克錠，有變性劑	無	N/A	無	0%
E 屬名30毫克錠	12.74克	94.75%	12.74克	98%
F 屬名30毫克錠 ，有變性劑	無	N/A	無	0%

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱:

交感神經類似胺鹽之變性劑)

本發明係有關添加一種或多種醫藥上及生物學上可接受的變性劑至含交感神經類似胺鹽之醫藥產物中，使此等產物較不適於作為生產非法藥物的起始物質。於一項較佳具體實施例中，此等變性劑及交感神經類似胺鹽展現相似的化學及／或物理性質，以致很難或基本上根本無法採用習用的萃取技術純化交感神經類似胺。於另一項較佳具體實施例中，變性劑從物理方面干擾由醫藥產物中萃取交感神經類似胺鹽(即乳化及／或改變醫藥產物溶液的粘度)。由於無法從交感神經類似胺鹽分離變性劑，因此無法成功地從本發明組合物分離交感神經類似胺鹽，或所轉化產生之製劑為品質低劣的非法藥物。

英文發明摘要(發明之名稱:

DENATURANTS FOR SYMPATHOMIMETIC AMINE SALTS)

The present invention is directed to the addition of one or more pharmaceutically and biologically acceptable denaturants to sympathomimetic amine salt-containing pharmaceutical products to make these products less suitable as starting materials for the production of illegal drugs. In one preferred embodiment, the denaturant(s) and the sympathomimetic amine salt exhibit similar chemical and/or physical properties, so that purification of sympathomimetic amine by conventional extraction techniques is rendered difficult or essentially infeasible. In another preferred embodiment, the denaturant physically interferes with the extraction of the sympathomimetic amine salt from the pharmaceutical products (i.e., emulsifies and/or alters the viscosity of the pharmaceutical products in solution). Because the

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

本發明係有關含變性劑的交感神經類似胺產物及其製備方法。含變性劑的交感神經類似胺的產物係用於以交感神經類似胺治療的適應症。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

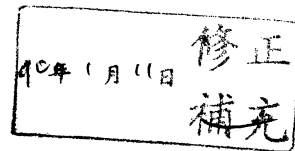
訂

線

英文發明摘要(發明之名稱:)

separation of denaturant(s) from the sympathomimetic amine salts is rendered impracticable, attempts to isolate the sympathomimetic amine salts from compositions of the invention are unsuccessful or results in preparations that are converted into adulterated illegal drug products.

The present invention is directed to denaturant-containing sympathomimetic amine products and to methods for their preparation. The denaturant-containing sympathomimetic amine products are used for known indications treated by sympathomimetic amines.



六、申請專利範圍

1. 一種醫藥組合物，包括：
 - 一水溶性交感神經類似胺酸鹽；及
 - 一變性劑，包括(i)至少一種膠或粘度改變劑，以及(ii)至少一種界面活性劑，
 其中該膠或粘度改變劑以及該界面活性劑的量係足夠對該交感神經類似胺產生變性效果，但不足以有效提供自該組合物中持續釋放該交感神經類似胺。
2. 根據申請專利範圍第 1 項之組合物，其中該界面活性劑為聚(氧丙烯)聚(氧乙烯)共聚物。
3. 根據申請專利範圍第 2 項之組合物，其中該聚(氧丙烯)聚(氧乙烯)共聚物具有式

$$\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_{101}(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_{56}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_{101}。$$
4. 根據申請專利範圍第 1 項之組合物，其中該膠或黏度改變劑為一聚環氧乙烷化合物。
5. 根據申請專利範圍第 1 項之組合物，其中該界面活性劑為一聚(氧丙烯)聚(氧乙烯)共聚物，且該膠或黏度改變劑為一聚環氧乙烷化合物。
6. 根據申請專利範圍第 5 項之組合物，其中該聚(氧丙烯)聚(氧乙烯)共聚物具有式

$$\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_{101}(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_{56}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_{101}。$$
7. 根據申請專利範圍第 1 項之組合物，其中該界面活性劑包括至少一種離子性界面活性劑及至少一種非離子性界面活性劑。
8. 根據申請專利範圍第 7 項之組合物，其中該膠或黏

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

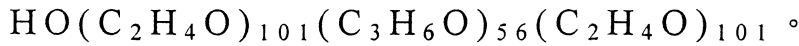
- 度改變劑為一聚環氧乙烷化合物。
9. 根據申請專利範圍第 7 項之組合物，其中該離子性界面活性劑為月桂基硫酸鈉。
10. 根據申請專利範圍第 7 項之組合物，其中該非離子性界面活性劑為聚(氧丙烯)聚(氧乙烯)共聚物。
11. 根據申請專利範圍第 10 項之組合物，其中該聚(氧丙烯)聚(氧乙烯)共聚物具有式
- $$\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_{101}(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_{56}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_{101}。$$
12. 根據申請專利範圍第 7 項之組合物，其中該膠或黏度改變劑為一聚環氧乙烷化合物，該非離子性界面活性劑為聚(氧丙烯)聚(氧乙烯)共聚物，而該離子性界面活性劑為月桂基硫酸鈉。
13. 一種以物理方式干擾由一包括水溶性交感神經類似胺酸鹽醫藥組合物中萃取該交感神經類似胺酸鹽之方法，包括藉由將一變性劑併入該醫藥組合物，而以物理方式干擾自該醫藥組合物中萃取交感神經類似胺酸鹽，該變性劑包括至少一種醫藥上或生物學上可接受之膠或黏度改變劑以及至少一種界面活性劑，該膠或黏度改變劑以及界面活性劑的量係足夠對該交感神經類似胺產生變性效果，但不足以有效提供自該組合物中持續釋放該交感神經類似胺。
14. 根據申請專利範圍第 13 項之方法，其中該界面活性劑為一聚(氧丙烯)聚(氧乙烯)共聚物。
15. 根據申請專利範圍第 14 項之方法，其中該聚(氧丙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

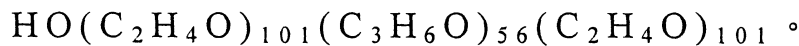
烯)聚(氧乙烯)共聚物具有式



16. 根據申請專利範圍第 13 項之方法，其中該膠或黏度改變劑為一聚環氧乙烷化合物。

17. 根據申請專利範圍第 13 項之方法，其中該至少一種界面活性劑為一聚(氧丙烯)聚(氧乙烯)共聚物而該膠或黏度改變劑為一聚環氧乙烷化合物。

18. 根據申請專利範圍第 17 項之方法，其中該聚(氧丙烯)聚(氧乙烯)共聚物具有式



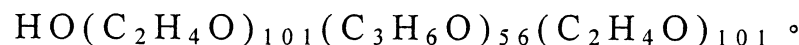
19. 根據申請專利範圍第 13 項之方法，其中該界面活性劑包括至少一種離子性界面活性劑及至少一種非離子性界面活性劑。

20. 根據申請專利範圍第 19 項之方法，其中該膠或黏度改變劑為一聚環氧乙烷化合物。

21. 根據申請專利範圍第 19 項之方法，其中該離子性界面活性劑為月桂基硫酸鈉。

22. 根據申請專利範圍第 19 項之方法，其中該非離子性界面活性劑為聚(氧丙烯)聚(氧乙烯)共聚物。

23. 根據申請專利範圍第 22 項之方法，其中該聚(氧丙烯)聚(氧乙烯)共聚物具有式



24. 根據申請專利範圍第 19 項之方法，其中該該膠或黏度改變劑為一聚環氧乙烷化合物，該非離子性界面

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

活性劑為聚(氧丙烯)聚(氧乙烯)共聚物，而該離子性界面活性劑為月桂基硫酸鈉。

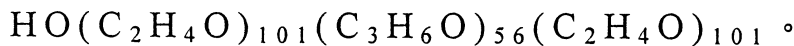
25. 一種醫藥組合物，包括：

- 一水溶性交感神經類似胺酸鹽；及
- 一變性劑，包括足夠量之聚環氧乙烷以對該交感神經類似胺產生變性效果，但不足以有效提供自該組合物中持續釋放該交感神經類似胺。

26. 根據申請專利範圍第 25 項之組合物，尚包括至少一種界面活性劑。

27. 根據申請專利範圍第 26 項之組合物，其中該界面活性劑包含一聚(氧丙烯)聚(氧乙烯)共聚物。

28. 根據申請專利範圍第 27 項之組合物，其中該聚(氧丙烯)聚(氧乙烯)共聚物具有式



29. 根據申請專利範圍第 26 項之組合物，其中該界面活性劑包括至少一種離子性界面活性劑及至少一種非離子性界面活性劑。

30. 根據申請專利範圍第 29 項之組合物，其中該離子性界面活性劑為月桂基硫酸鈉。

31. 根據申請專利範圍第 29 項之組合物，其中該非離子性界面活性劑為聚(氧丙烯)聚(氧乙烯)共聚物。

32. 根據申請專利範圍第 29 項之組合物，其中該離子性界面活性劑為月桂基硫酸鈉，而非離子性界面活性劑為聚(氧丙烯)聚(氧乙烯)共聚物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

33. 一種以物理方式干擾由一包括水溶性交感神經類似胺酸鹽醫藥組合物中萃取該交感神經類似胺酸鹽之方法，包括藉由將一變性劑併入該醫藥組合物，而以物理方式干擾自該醫藥組合物中萃取交感神經類似胺酸鹽，該變性劑包含足夠量聚環氧乙烷，以對該交感神經類似胺產生變性效果，但不足以有效提供自該組合物中持續釋放該交感神經類似胺。
34. 根據申請專利範圍第 33 項之方法，其中該醫藥組合物尚包括至少一種界面活性劑。
35. 根據申請專利範圍第 34 項之方法，其中該界面活性劑包含一聚(氧丙烯)聚(氧乙烯)共聚物。
36. 根據申請專利範圍第 35 項之方法，其中該聚(氧丙烯)聚(氧乙烯)共聚物具有式
- $$\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_{101}(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_{56}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_{101}。$$
37. 根據申請專利範圍第 34 項之方法，其中該界面活性劑包括至少一種離子性界面活性劑及至少一種非離子性界面活性劑。
38. 根據申請專利範圍第 37 項之方法，其中該離子性界面活性劑為月桂基硫酸鈉。
39. 根據申請專利範圍第 37 項之方法，其中該非離子性界面活性劑為聚(氧丙烯)聚(氧乙烯)共聚物。
40. 根據申請專利範圍第 37 項之方法，其中該離子性界面活性劑為月桂基硫酸鈉，而非離子性界面活性劑為聚(氧丙烯)聚(氧乙烯)共聚物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂