[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
A61K 47/02
A61K 47/32
A61K 31/135
A61P 9/00
A61P 25/02

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99810756.5

[45] 授权公告日 2005 年 5 月 18 日

[11] 授权公告号 CN 1201822C

[22] 申请日 1999.9.9 [21] 申请号 99810756.5

[30] 优先权

[32] 1998. 9.10 [33] US [31] 60/099,712

[86] 国际申请 PCT/US1999/020708 1999.9.9

[87] 国际公布 WO2000/015261 英 2000.3.23

[85] 进入国家阶段日期 2001.3.9

[71] 专利权人 沃尼尔·朗伯公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 W·S·贝斯 W·M·尼科尔斯

审查员 王灵茹

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

代理人 陈文平

权利要求书 4 页 说明书 20 页

[54] 发明名称 含有拟交感神经胺盐的不适合非法使用的组合物

[57] 摘要

本发明使得非法药物生产中无法应用拟交感神经胺组合物。具体而言，阻止由所公开的盐酸伪麻黄碱制剂制备脱氧麻黄碱。本发明定义的药物组合物含有拟交感神经胺盐和至少一种联合抑制剂，联合抑制剂同时起干扰拟交感神经胺从组合物中的分离和干扰拟交感神经胺向另一药理活性化合物转化的作用。所述组合物还可以含有反应和分离抑制剂以确保最大程度地保护含拟交感神经胺组合物不被非法药物制造商利用。联合抑制剂、反应抑制剂和分离抑制剂的存在不明显改变拟交感神经胺从该组合物的释放。

ISSN1008-4274

1.一种抑制拟交感神经胺向其它药物活性剂转化或分离的药物组合物，含有：

拟交感神经胺的酸盐；和

至少一种联合抑制剂，所述联合抑制剂是一种氨基聚合物或选自铁、钴、铜、铬、锰、镍和锌的过渡金属的盐；

其中每种该联合抑制剂为单一组份，并以足够干扰该拟交感神经胺的分离和干扰该拟交感神经胺向其它药学活性化合物转化的量存在，同时与未变性组合物比较，不明显改变拟交感神经胺由该药物组合物的释放；

所述组合物中不含有醋氨酚和扑尔敏。

2.按照权利要求 1 的药物组合物，进一步含有至少一种反应抑制剂，其中该反应抑制剂以足够干扰该拟交感神经胺向其它药学活性化合物转化的量存在，并且与未变性组合物比较，不明显改变拟交感神经胺由该药物组合物的释放，所述反应抑制剂选自不溶于水的多羟基化合物，非聚合水溶性多羟基化合物和溶剂可溶性酯类化合物。

3.按照权利要求 1 的药物组合物，进一步含有至少一种分离抑制剂，其中该分离抑制剂以足够干扰该拟交感神经胺的分离的量存在，同时与未变性组合物比较，不明显改变该拟交感神经胺由该药物组合物的释放，所述分离抑制剂选自水溶性纤维素化合物，多糖胶类化合物，聚氧化乙烯聚合物类，丙烯酸聚合物类化合物，淀粉类化合物，硅酸镁铝盐类化合物，聚乙烯吡咯烷酮类和粘土类。

4.按照权利要求 2 的药物组合物，进一步含有至少一种分离抑制剂，其中该分离抑制剂以足够干扰该拟交感神经胺的分离的量存在，同时与未变性组合物比较，不明显改变拟交感神经由该药物组合物的释放，所述

分离抑制剂选自水溶性纤维素化合物，多糖胶类化合物，聚氧化乙烯聚合物类，丙烯酸聚合物类化合物，淀粉类化合物，硅酸镁铝盐类化合物，聚乙烯吡咯烷酮类和粘土类。

5.按照权利要求 1 的药物组合物，其中该拟交感神经胺选自盐酸伪麻黄碱、硫酸伪麻黄碱、盐酸麻黄碱和盐酸苯丙醇胺。

6.按照权利要求 5 的药物组合物，其中该拟交感神经胺是盐酸伪麻黄碱。

7.按照权利要求 1 的药物组合物，其中所述其它药学活性化合物选自脱氧麻黄碱、苯丙胺、去氧卡西酮和卡西酮。

8.按照权利要求 7 的药物组合物，其中所述其它药学活性化合物是脱氧麻黄碱。

9.按照权利要求 1 的药物组合物，其中所述氨基聚合物是中和盐形式。

10.按照权利要求 9 的药物组合物，其中所述氨基聚合物为 1％至 100％是中和盐形式。

11.按照权利要求 9 的药物组合物，其中所述氨基聚合物为 50％至 100％是中和盐形式。

12.按照权利要求 9 的药物组合物，其中所述氨基聚合物为 70％至 100％是中和盐形式。

13.按照权利要求 9 的药物组合物，其中所述氨基聚合物为 85％至 98％是中和盐形式。

14.按照权利要求 1 的药物组合物，其中所述氨基聚合物是甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯的共聚物。

15.按照权利要求 14 的药物组合物，其中所述氨基聚合物是甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯的共聚物的中和盐酸盐形式。

16.按照权利要求 15 的药物组合物，其中甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯的共聚物为 1％至 100％是中和盐酸盐形式。

17.按照权利要求 15 的药物组合物，其中甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯的共聚物为 50％至 100％是中和盐酸盐形式。

18.按照权利要求 15 的药物组合物，其中甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯的共聚物为 70％至 100％是中和盐酸盐形式。

19.按照权利要求 15 的药物组合物，其中甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯的共聚物为 85％至 98％是中和盐酸盐形式。

20.按照权利要求 14 的药物组合物，其中将甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯的共聚物与所述拟交感神经胺和该药物组合物的其它所有组分均匀混合在一起。

21.按照权利要求 14 的药物组合物，其中在与药物组合物的其它所有组分混合之前，用甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸二甲基

氨基乙酯的共聚物将拟交感神经胺包衣。

22.按照权利要求 1 的药物组合物，其中该过渡金属盐的阴离子选自氯化物、氧化物、硫酸盐和葡萄糖酸盐。

23.按照权利要求 1 的药物组合物，其中过渡金属盐选自氯化铁、氧化铁、硫酸亚铁、氯化亚铁、葡萄糖酸亚铁、氧化亚铁、葡萄糖酸锌和葡萄糖酸铜。

24.按照权利要求 23 所述的药物组合物，其中该过渡金属盐选自葡萄糖酸亚铁、葡萄糖酸锌和葡萄糖酸铜。

25.按照权利要求 2 所述的药物组合物，其中所述不溶于水的多羟基化合物选自乙基纤维素和微晶纤维素。

26.按照权利要求 2 所述的药物组合物，其中所述非聚合水溶性多羟基化合物选自果糖、甘油、山梨糖醇、乳糖醇、甘露糖醇、木糖醇、麦芽糖醇和半乳糖。

27.按照权利要求 2 所述的药物组合物，其中所述溶剂可溶性酯选自甘油酯类化合物，甘油聚合物的酯类化合物，山梨糖醇酯类化合物，丙二醇酯类化合物，聚乙二醇酯类化合物，蔗糖酯类化合物和乙氧基化脂肪醇的酯类化合物。

含有拟交感神经胺盐的不适合非法使用的组合物

发明背景

发明领域

本发明涉及含有拟交感神经胺盐和至少一种联合抑制剂的药物组合物，该联合抑制剂同时起着干扰拟交感神经胺盐从组合物的分离和干扰拟交感神经胺向另一种药理学活性化合物的转化的作用。

拟交感神经胺类化合物和非常规使用问题

拟交感神经胺的酸盐是广泛应用在非处方药物(OTC)中的活性成分。根据其名称可知，此类化合物产生模拟交感神经系统活化的药理学作用。譬如，交感神经胺伪麻黄碱的盐酸盐在 OTC 减充血产品中是最常使用的活性成分。其作用是通过诱导肾上腺素能神经末梢释放去甲肾上腺素，从而兴奋α和β去甲肾上腺素受体，特别是上呼吸道的这些受体。由此使鼻窦和鼻道内的肿胀组织血管收缩和皱缩。其在许多 OTC 产品中的普遍应用使其易于被公众接触并得到。当以推荐方式应用在批准的适应症时，OTC 盐酸伪麻黄碱类药物安全并且有效。然而，当含盐酸伪麻黄碱的 OTC 药物以非常规方式使用时就产生了问题。具体来说，OTC 产品中的该活性成分在药理活性剂脱氧麻黄碱的制备中也是方便的起始原料。

脱氧麻黄碱是强效中枢神经系统(CNS)刺激剂。其主要药理学作用之一是释放高水平的刺激脑细胞的神经递质多巴胺。脱氧麻黄碱被核准的治疗用途很有限，并且此类已核准的用途通常与肥胖有关。然而，脱氧麻黄碱的药理学作用使其成为非法作为娱乐性药物而不是合法治疗剂使用的对象。脱氧麻黄碱有多种俗称，其中包括“超速”(speed)、“麦刺”(meth)和“奇想”(crank)。对于其盐酸盐，它以结晶存在并且被称作“冰”、“结晶”和“玻璃”。当静脉内或通过吸烟摄入

时，脱氧麻黄碱引起一种爆发的强烈感觉，据称是高度欣快。口服或鼻内使用可引起次强的欣快感。脱氧麻黄碱成瘾可以很快出现，其特征是增加用药的次数和剂量。该药物的 CNS 作用包括易怒、失眠、精神错乱、震颤、高温、惊厥、焦虑、偏执和攻击性。在较严重的情况中，脱氧麻黄碱可导致心律和血压改变，这些可能最终导致心血管衰竭和死亡。

随着自然发展，脱氧麻黄碱的非法使用产生了对通过非法途径获取该药物的需求。这些非法途径常常是由该化合物的非法生产提供。已知非法合成脱氧麻黄碱的一种主要方法是麻黄碱还原法。这种方法相对简单，该化学过程只需要较少的步骤和少数的试剂。该方法中所用的起始原料不是麻黄碱就是伪麻黄碱。以前，作为伪麻黄碱对映体的麻黄碱是非法生产脱氧麻黄碱中选择的起始原料。然而，由于美国的管理努力使获得麻黄碱更加不容易，OTC 产品中的伪麻黄碱或其相应的盐成为非法制备脱氧麻黄碱的优选起始点。盐酸麻黄碱在 OTC 药物的普遍应用使非法药物制造商很容易且大量获得适合秘密脱氧麻黄碱化工的起始原料。

在美国，脱氧麻黄碱滥用地域性地蔓延并且主要在青年人群中。传通常上，这种化合物的非法使用主要位于美国西部和西南部。然而，目前非法买卖触及到美国早先没有发现非法使用该药物问题的地域，也就是中西部。此外，在年轻成人中，非法使用脱氧麻黄碱的人在增加。例如，在 1997 年中学高年级学生中在其生活期间至少使用过一次结晶脱氧麻黄碱的占 4.4%，而 1990 年只有 2.7%。

非法使用脱氧麻黄碱的增多和更加普遍，同时利用麻黄碱作为脱氧麻黄碱生产起始原料的减少，都表明非法药物制造商对盐酸伪麻黄碱的 OTC 制剂的需求将持续逐步扩大。通过限制公众对此类制剂的可得性来阻止 OTC 伪麻黄碱的非常规使用。然而，这种限制会不利于那些试图正常使用这些安全并有效的药物的使用者和依赖于现有途径获得此类药物而无需保健专业人员(例如医生或药剂师)的连续许可的使用者。本发明的目标是明显制止 OTC 产品在非法药物制备中的应用，

同时不影响公众对这些产品的获得。

减少 OTC 药物非法使用的现有方法

试图使用 OTC 药物产品中的活性成分来制备非法药物并不罕见。相应地，许多努力是改进药物制剂以防止此类产品的非法使用。例如，可以由镇痛剂中提取出可待因并且转化为吗啡和海洛因。国际专利申请 WO 96/08252 公开了含可待因的固体剂型，其中含有干扰该活性成分的分离的组分。

在含有拟交感神经胺类化合物的组合物情况中，WO 97/37689(相应于美国系列号 08/937，408，提交于 1997 年 4 月 1 日)公开了改进的药物制剂，其中含有使这些制剂在药物非法合成中的利用复杂化的变性组分。主要机理是，通过这样的变性剂体系可以有效地使得不易于由制剂物理分离拟交感神经胺；这种变性剂体系被设计为能够阻止由 OTC 产品制备非法药物的公知公用方法。相对地，本发明的拟交感神经胺药物组合物提供了独特的优越性，其中它含有一种联合抑制剂，当试图分离该药物组合物时，该联合抑制剂是保留在拟交感神经胺中的单一组分。这种组分不但能够有效对抗非法药物制造商常用的公知提取方法，而且也可以破坏其它的可能更高级的拟交感神经胺分离法。

本发明中的联合抑制剂提供了上述用于抑制由 OTC 伪麻黄碱制剂合成脱氧麻黄碱的变性体系所没有的第二个关键优越性；除了妨碍拟交感神经胺的分离之外，这些联合抑制剂还可以在化学上干扰此类胺转化为其它药理活性化合物。这种反应干扰作用发生在对原始制剂或对已被提取的组合物进行化学转化时；干扰作用对已提取的组合物有效，因为在宽范围的提取条件下至少一部分的联合抑制剂存在于拟交感神经胺中。理论上，联合抑制剂在化学上以多种途径反应以防止拟交感神经胺转化为另一种化合物。联合抑制剂不但可以与其自身和其它针对拟交感神经胺的试剂反应，而且可以与该胺反应。因为联合抑制剂与主要起始原料如伪麻黄碱反应，即使加入更多量的反应物似乎

也无法很大程度地克服抑制剂与拟交感神经胺的反应。而且，多种副产物的生成要求更高级的分离技术来分离任何可能产生的少量脱氧麻黄碱。

本发明解决了在非法药物制备中广泛应用 OTC 拟交感神经胺制剂的问题，这是由于新的药物组合物在非法药物合成中实际上无法作为起始原料使用。这些组合物有效阻止熟知的提取方法以及不同的和可能更高级的非法药物生产方法。而且，本发明的组合物与相应的消费者现在可以得到的未变性拟交感神经胺制剂相比并没有损害其释放、生物利用度或给药次数。

发明概述

作为本发明的主题，在拟交感神经胺的药物组合物中混合至少一种联合抑制剂在有关此类活性剂的药物制剂领域中代表了一个独特的发现。联合抑制剂的目的在于防止 OTC 拟交感神经胺药物在非法药物生产中的应用，特别是由伪麻黄碱合成脱氧麻黄碱。通过同时干扰由组合物中对拟交感神经胺的分离和拟交感神经胺向其它药理活性化合物的转化来达到上述目的。联合抑制剂以足够实现上述目标但不明显改变活性成分的释放、生物利用度或剂量的量存在。本发明的优越性在于用单一的组分阻止非法药物合成中所采用的传统提取条件以及其它更高级的分离技术。

发明详述

通用术语和定义

本发明所用的术语“抑制剂”是指加入含拟交感神经胺的组合物中的任何能够干扰拟交感神经胺的分离和/或该拟交感神经胺向另一种药理活性化合物的转化的组分。任何类型的单一抑制剂(即联合抑制剂，反应或分离抑制剂)或同一或不同类型抑制剂的不止一种抑制剂的任意混合物应不明显影响制剂与未变性组合物相比对拟交感神经胺的释放。术语抑制剂与术语“变性剂”是可互换的。“药理活性化合物”是指可作用于活组织、在机体中产生生物效应的任何化学物质。本发明中所用的术语“即时释放”和“改性释放”是它们在制药工业中的

普通含义。对于固体剂型(此类固体剂型包括但不限于片剂、胶囊、粉末和膜剂)的即时释放产品，释放被定义为拟交感神经胺的量，它是利用适当的 USP 溶出试验方法用蒸馏水作为介质测定。如果没有建成的法定 USP 溶出试验方法(例如在咀嚼片剂的情况中)，则应采用最适当的 USP 溶出试验，用蒸馏水作为介质，在适当的时间点直至并且包括末次给药间隔采集测量值。对于非固体剂型(此类非固体剂型包括但不限于液体、糖浆剂、酏剂、液体中心口服产品、霜剂、糊剂和凝胶)的即时释放产品，释放被定义为拟交感神经胺的量，其是在 37℃下与蒸馏水混合成为 1％的产物溶液 30 分钟后测量的量。对于固体剂型(此类固体剂型包括但不限于片剂、胶囊、粉末和膜剂)的改性释放产品，释放被定义为拟交感神经胺的量，它是利用适当的 USP 溶出试验方法用蒸馏水作为介质测定。如果没有建成的法定 USP 溶解试验方法(例如在咀嚼片剂的情况中)，则应采用最适当的 USP 溶解试验，用蒸馏水作为介质，在适当的时间点直至并且包括末次给药间隔采集测量值。对于非固体剂型(此类非固体剂型包括但不限于液体、糖浆剂、酏剂、液体中心口服产品、霜剂、糊剂和凝胶)的改性释放产品，释放被定义为拟交感神经胺的量，其是在 37℃下与蒸馏水混合成为 1％的产物溶液 1 小时后测量，并且直至和包括末次给药间隔在内至少采集一个附加测量值。

出于本发明的目的，术语“联合抑制剂”是指组合物的一种组分，其同时干扰由组合物对拟交感神经胺的分离并且阻止拟交感神经胺向另一药理活性化合物的转化。所述联合抑制剂能够干扰由初始制剂的直接转化，或在试图分离拟交感神经胺后的转化。该联合抑制剂的物理和化学性质使它们成为多方面阻止剂，来阻止其它药理活性化合物制备中使用这些组合物。已证实本发明的联合抑制剂的下列全部特征:(1)它们明显干扰拟交感神经转化为另一种药理活性化合物的化学反应;(2)不易与拟交感神经胺分离，分离程度无法达到使它们不再干扰拟交感神经胺转化为另一种药理活性化合物的化学反应;和(3)它们还可以干扰拟交感神经胺与组合物的其它组分的分离。在本发明的组

合物中可以采用单一的联合抑制剂，或含有多种联合抑制剂。

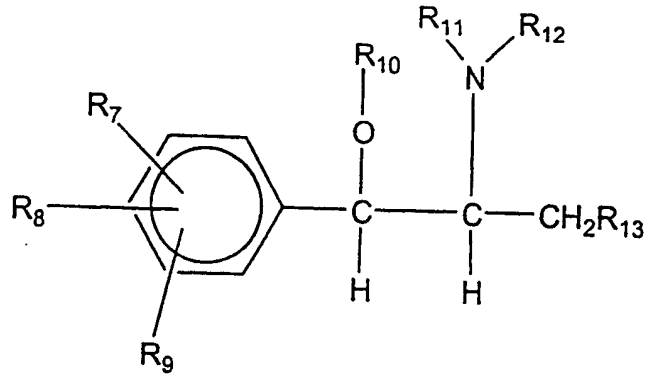
在本发明中“反应抑制剂”是组合物中主要干扰拟交感神经向其它药理活性化合物转化的组分。与联合抑制剂不同的是，在某些条件下，反应抑制剂很容易与拟交感神经胺分离，分离的程度达到使其不再某些影响拟交感神经胺向另一种药理活性化合物转化的化学反应。在本发明的组合物中可以采用单一的反应抑制剂，或含有多种反应抑制剂。

本发明中的“分离抑制剂”是指主要干扰由组合物分离出拟交感神经胺的组合物组分。对分离的干扰主要归因于无法通过物理方法分离出组合物中的拟交感神经。分离抑制剂主要有两类：水可溶的和溶剂可溶的。可受到分离抑制剂性质影响的典型分离技术的实例包括采用过滤法作为由组合物分离拟交感神经胺的分离方式。在过滤的情况中，分离抑制剂干扰过滤，并且导致被分离拟交感神经胺的收率降低。水溶性抑制剂干扰基于水的分离法，溶剂可溶性抑制剂干扰基于溶剂的分离法。本发明还可以采用第三种分离抑制剂。此类分离抑制剂包括可同时溶于水和有机溶剂中的化合物。在本发明的组合物中可以采用单一的分离抑制剂，或含有多种分离抑制剂。

OTC 药物中的拟交感神经胺类化合物和由拟交感神经胺类化合物制成的相应药理活性化合物

拟交感神经胺是在鼻粘膜的血管床中引起血管收缩的化合物，导致充血的粘膜皱缩。最终的生理反应是提高引流且改善鼻气流。这些作用的结果是，拟交感神经胺作为鼻减充血剂非常有效。除非另外指出，在此所用的术语“拟交感神经胺”可以与此类胺的可药用酸盐形式互换使用。胺及其酸盐可以具有不对称中心，并且存在外消旋体、外消旋混合物、单个非对映异构体或对映异构体，所有异构物均属于本发明。

在本发明的优选实施方案中，拟交感神经胺是那些具有式 I 结构的胺：



其中 R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}和 R_{13}选自：氢；取代或未取代 C_{1-12}烷基；取代或未取代 C_{1-12}烷氧基；羟基；和卤素。尽管上文所述，R_{11}和 R_{12}不是卤素。

本发明特别考虑那些在 OTC 鼻用减充血剂中广泛使用的拟交感神经胺；具体的优选实例包括：盐酸伪麻黄碱、硫酸伪麻黄碱、盐酸麻黄碱和苯丙醇胺盐酸盐。本发明也考虑拟交感神经胺苯福林盐酸盐。虽然说明书和实施例的含有联合抑制剂、反应抑制剂和分离抑制剂的组合物可能利用具体的拟交感神经胺，例如盐酸伪麻黄碱，但应理解所述抑制剂适用于含有拟交感神经胺及其相应酸盐形式的任何组合物。

OTC 制剂中的拟交感神经胺可以转化为多种其它药理活性化合物。在本发明中，药理活性化合物被视作是以非法方式用于消遣目的的化合物。由拟交感神经胺制备的药理活性化合物的实例包括但不限于：去氧麻黄碱、苯丙胺、去氧卡西酮(methacathinone)和卡西酮。所属领域技术人员普遍了解可通过不同的还原或氧化反应来生产这些非法药物。

本发明中拟交感神经胺的用量相对于抑制剂的用量

本发明任何组合物中拟交感神经胺盐与抑制剂组分的比例是约

1:100 至约 100:1，优选约 1:10 至约 10:1。更优选在本发明的任何组合物中，拟交感神经胺盐和抑制剂混合物的用量比例是约 1:5 至约 5:1。组合物中能够有效干扰拟交感神经胺的分离和拟交感神经胺向另一药理活性化合物的转化所需的抑制剂用量取决于单位剂量的大小。对于即时释放产品，常用拟交感神经胺减充血剂的典型剂量(毫克，mg)是盐酸伪麻黄碱 60mg，苯福林盐酸盐 10mg，苯丙醇胺盐酸盐 25mg 和盐酸麻黄碱 24mg。通常，每单位剂量制剂中抑制剂的总量可以改变，或根据特定用途和拟交感神经胺盐的效能在约 0.1mg 至约 750mg 之间调整。例如，当制备 30mg 盐酸伪麻黄碱片剂时，抑制剂组分的含量是约 0.3mg 至约 3000mg，更优选约 3mg 至约 300mg 并且首选约 6mg 至约 150mg。药物制剂领域的普通技术人员很容易确定组合物中的具体用量。

本发明的目标是在非法制剂中无法使用的拟交感神经胺的 OTC 药物组合物。本发明的药物组合物含有抑制剂的量足以同时干扰拟交感神经胺的分离和拟交感神经胺在化学反应中的应用，但不影响与未变性组合物有关的释放、生物利用度或给药次数。

联合抑制剂

联合抑制剂是干扰拟交感神经胺的组合物在生产其它药理活性化合物中的应用的组分，其干扰拟交感神经胺由组合物的分离并且干扰拟交感神经胺向其它药理活性化合物的转化。联合抑制剂的存在不会明显改变组合物中拟交感神经胺与未变性组合物相比的释放。

在本发明中，一种优选的联合抑制剂可以是氨基聚合物或该氨基聚合物的相应中和盐形式。胺和中和盐形式的氨基聚合物具有与许多相应形式的拟交感神经胺类似的溶解度曲线，使拟交感神经胺非常难以由含有氨基聚合物的组合物中分离。另外，氨基聚合物抑制拟交感神经胺向其它药理活性化合物的化学转化。现有技术提出利用未中和氨基聚合物作为拟交感神经胺(或其它药理活性剂)的包衣剂。在此类参考文献中，未中和氨基聚合物在组合物中的目的是防止活性成分(例

如拟交感神经胺)溶解在口腔中并且产生不良味道。所以，未中和氨基聚合物以特定方式使用，与未包衣活性剂相比改变了活性剂在水中的释放。在本发明中，未中和(和/或中和)氨基聚合物特别设计为与不含有氨基聚合物的相同制剂比较对活性成分在水中的释放没有限制影响。

本发明所述氨基聚合物的一个实例是甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯的共聚物，也称作甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 E，JP。优选的甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯的共聚物是 Rohm America，Somerset，N.J.销售的 Eudragit-E®。在本发明中，氨基聚合物可以约 0％至约 100％是中和盐的形式。在优选实施方案中，氨基聚合物约 50％至约 100％是中和盐的形式。更优选，氨基聚合物约 70％至约 100％是中和盐的形式，并且首选其约 85％至约 98％是中和盐的形式。本发明中氨基聚合物的中和形式可以是强酸或弱酸的盐。制备中和氨基聚合物所用的强酸实例是盐酸、硫酸、硝酸和磷酸类。制备中和氨基聚合物的弱酸包括柠檬酸、抗坏血酸和乙酸类。中和氨基聚合物优选形式的一个实例是氨基聚合物的盐酸盐形式。通过将游离碱悬浮在蒸馏水中并且加入盐酸可制备氨基聚合物的盐酸盐。将混悬液加热并且混合直至形成完全溶液。随后将所得粘稠溶液干燥得到澄清、脆性薄膜。研磨该薄膜生成适合掺混在片剂粉末混合物中的粉末。

在本发明的一个优选实施方案中，氨基聚合物是中和盐酸盐形式的甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯共聚物。甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯的共聚物可以约 0％至约 100％是中和盐酸盐形式。在一个优选实施方案中，甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯的共聚物约 50％至约 100％是中和盐酸盐形式。更优选甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯的共聚物约 70％至约 100％是中和盐酸盐形式，并且首选约 85％至约 98％是中和盐酸盐形式。例如，在即时释放产品中，氨基聚合物和该氨基聚合物的

相应酸性盐的用量(毫克，mg)可以是每单位剂量约 10 至约 100mg，更优选约 20 至约 50mg 并且更优选约 30mg 至约 40mg。

在本发明的一个实施方案中，氨基聚合物与拟交感神经胺和任何制备最终组合物所需的组分均匀混合在一起。在一个优选实施方案中，首先用氨基聚合物将拟交感神经胺包衣，随后将这两者组分与制剂所需的其它组分混合。

在本发明的另一实施方案中，联合抑制剂可以是一种或多种过渡金属盐。优选，过渡金属盐的过渡金属选自铁、铜、锌、钴、铬、锰和镍。在本发明的更优选实施方案中，过渡金属选自铁、铜和锌，并且过渡金属盐的阴离子选自氧化物、氯化物、硫酸盐和葡萄糖酸盐。本发明的一个尤其优选的实施方案采用了葡萄糖酸亚铁作为过渡金属盐。例如，在即时释放产品中，过渡金属盐的用量(毫克，mg)可以是每单位剂量约 0.1mg 至约 25mg，更优选 0.25mg 至约 15mg，首选约 0.5mg 至约 10mg。本发明中联合抑制剂的首选实施方案包括一种制剂，该制剂含有氨基聚合物的酸盐、铁盐、铜盐和锌盐。本发明的首选实施方案中含有至少一种联合抑制剂、至少一种反应抑制剂和至少一种分离抑制剂。

反应抑制剂

本发明的优选实施方案是一种含有拟交感神经胺的酸盐、至少一种联合抑制剂和至少一种反应抑制剂的药物组合物。联合抑制剂的含量足以干扰胺的分离和胺向另一种药理活性化合物的转化；反应抑制剂的含量足以干扰胺向另一种药理活性化合物的转化。联合抑制剂和反应抑制剂的存在不会显著改变组合物中拟交感神经胺与未变性组合物相比的释放。

适用于本发明的反应抑制剂包括下列种类的试剂，列出它们的优选化合物实例：(1)不溶于水的多羟基化合物，例如纤维素、乙基纤维素和微晶纤维素；(2)非聚合(三个或更少的重复单元)水溶性多羟基化合物，例如甘油，蔗糖，乳糖，果糖，山梨糖醇，乳糖醇，麦芽糖，

其它单糖和二糖和其它糖醇；和(3)溶剂可溶性酯，例如甘油酯，甘油聚合物的酯，山梨糖醇酯，丙二醇酯，聚乙二醇酯，蔗糖酯和乙氧基化脂肪酸的酯。

本发明的组合物可以含有一种反应抑制剂，它可溶于水、甲醇、氯仿和/或其它有机溶剂；另外，反应抑制剂可以是一组反应抑制剂的混合物，这些抑制剂各自可溶于一种或多种溶剂中，而该反应抑制剂混合物具有的组合溶解度曲线使它们覆盖水和有机溶剂溶解度的范围。应用此类反应抑制剂混合物非常可能使得至少一种反应抑制剂在如果分离成功时保留在拟交感神经胺中干扰随后的化学反应。一个在水、甲醇和氯仿中具有组合溶解度的反应抑制剂混合物实例可含有乳糖和乙基纤维素。在本发明的一个实施方案中，采用至少一种联合抑制剂和一种反应抑制剂。

分离抑制剂

本发明的一个实施方案是含有拟交感神经胺的酸盐、至少一种联合抑制剂和至少一种分离抑制剂的药物组合物。在一个更优选的实施方案中，制剂中还含有至少一种反应抑制剂。适用于本发明的分离抑制剂包括下列类型的试剂，其优选化合物实例如所列：(1)水溶性纤维素，例如羟丙基纤维素，甲基纤维素和羟乙基纤维素；(2)多糖胶，例如瓜耳胶和黄原胶；(3)聚氧化乙烯聚合物，例如聚氧化乙烯，聚(氧化丙烯)－聚(氧化乙烯)嵌段聚合物类和聚乙二醇类化合物；(4)丙烯酸聚合物，例如卡波姆类（carbomer）；(5)淀粉，例如预胶凝淀粉，玉米淀粉和马铃薯淀粉；(6)硅酸镁铝类，例如胶体镁铝硅酸盐(Veegum)(7)聚乙烯吡咯烷酮类化合物；和(8)粘土，例如高岭土和膨润土。例如，在即时释放产品中，分离抑制剂的用量(毫克，mg)可以是每单位剂量约 0.1mg 至约 100mg，更优选约 0.5mg 至约 75mg，首选约 1mg 至约 50mg。本发明中分离抑制剂的首选实施方案含有分离抑制剂混合物，该混合物含有羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚氧化乙烯和聚(氧化丙烯)－聚(氧化乙烯)嵌段聚合物。

本发明的药物剂型

本发明的组合物可以采取多种不同的形式，取决于预期给药途径。例如，本发明的组合物可以是片剂、胶囊、颗粒剂、散剂、锭剂或液体制剂，例如溶液和混悬液。另外，本发明的组合物可以是上述形式的缓释产品。任何此处所述的混合物、组合物或产品适用于通过拟交感神经胺治疗的已知适应症。

本发明的组合物可以任选地与常规载体或赋形剂利用公知技术来制备。非限制性地，此类常规载体或赋形剂包括稀释剂、粘合剂和粘附剂(例如纤维素类衍生物和丙烯酸衍生物)、润滑剂(例如硬脂酸镁、硬脂酸钙、植物油、聚乙二醇、滑石、十二烷基硫酸钠、聚氧乙烯一硬脂酸酯)、崩解剂、着色剂、矫味剂、防腐剂、甜味剂和其它物质，例如缓冲剂和吸附剂。本发明片剂形式的组合物可以被包衣，包衣层可以含有一种或多种本发明所述的抑制剂。例如，Eudragit-E®、乙基纤维素、羟丙基纤维素和羟乙基纤维素均以有效量使用，形成涂布在片剂上的薄膜。这些薄膜涂层的目的是减少片剂的氧化，防止使用者品尝药物，便于高速包装设备的使用或为活性成分提供“选择性释放”。选择性释放是指防止活性物质在胃肠道的一个部分溶出而使活性成分可以释放在胃肠道的预定部分。另外，选择性释放制剂可以防止活性成分释放在口腔中，由此掩蔽活性成分的味道。选择性释放制剂与“延迟释放”制剂形成对照，延迟释放制剂长时间释放活性物质以产生长效作用，由此减少所需剂量的数量。达到包衣目的所需成膜成分的量是约 0.5% 至约 10%。这些组分的成膜应用不同于同样的组分在本发明中的应用，其中组分的用量、目的和片剂部分有区别。此外，本发明可以利用糖包衣片剂。

本发明的组合物可以是非水制剂的形式，其可以通过将拟交感神经胺和抑制剂分散在适当的非水基赋形剂中或在非水溶液中，例如软明胶胶囊制剂中所用的那些。适用于这些制剂的非水赋形剂包括，例如杏仁油、花生油、大豆油或分馏植物油，例如分馏椰子油。这些非

水制剂可以任选地含有适当的增粘剂(例如氢化食用脂肪、硬脂酸铝)和防腐剂(例如羟基苯甲酸甲酯、乙酯、丙酯或丁酯，苯甲酸钠，或山梨酸)。非水溶液中所用的溶剂可以包括二醇类、多元醇和甘油。

多种附加活性成分可以任选地存在于本发明的拟交感神经胺和抑制剂组合物中。可以采用不同类型的适当的任选活性成分；每类中的各种化合物可以包括其酸加成盐。这些任选活性成分的举例种类和具体实例包括但不限于：(a)镇咳药，例如右美沙芬，氢溴酸右甲吗南、那可丁、咳必清和盐酸氯苯达诺；(b)抗组胺药，例如马来那敏、酒石酸苯茚胺、马来酸美鼻拉敏、马来酸溴苯那敏、马来酸右氯苯那敏、马来酸右溴苯那敏、琥珀酸多西拉敏、柠檬酸苯托沙敏、盐酸苯海拉明、异丙嗪和盐酸曲普利啶；(c)平喘药，例如α2－肾上腺素能药物(例如沙丁胺醇[舒喘宁]、特布他林、卡布特罗、溴恶特罗、氨茶碱和茶叶碱；(d)镇痛剂，例如对乙酰氨基酚；(e)非甾类抗炎药(NSAID)，例如乙酰水杨酸，消炎痛，阿西美辛，舒林酸，吡罗昔康，布洛芬，萘普生，酮洛芬；和(f)祛痰药，例如愈木创酚甘油醚和羧甲半胱氨酸。

实施例

本发明涉及含有拟交感神经胺的酸盐和至少一种联合抑制剂的组合物。该组合物还可以含有反应抑制剂和分离抑制剂以确保最大保护作用，防止含拟交感神经胺的组合物用于非法药物制造。

本发明的组合物：实施例 A－H

下列非限定实施例是含伪麻黄碱组合物的中心片。所有成分是每片中的 mg 数。所有片剂未包衣或利用所属领域专业人员已知的成分和方法将所有片剂包衣。

实施例 A

A. 将 30mg 盐酸伪麻黄碱 USP/EP、5mg Poloxamer 407 NF、5mg 甘油基一硬脂酸酯 NF、3mg 聚氧化乙烯 N－60K NF、5mg 羟丙基纤维素 NF

和 30mg 乙基纤维素 NF 掺混并且充分混合。随后将此混合物热挤出，制成颗粒。

B.加入 30mg 甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 E，JP 和 99mg 盐酸(标准 USP)。混合这些成分并且干燥。

C.粉碎(delump)2mg 二氧化硅 NF/EP，30mg 乳糖 NF，30mg 果糖 NF 和 5mg 聚乙烯聚吡咯烷酮 NF。

D.将步骤 B 制得的物料与步骤 A 的颗粒混合并且通过适当碾磨机分级。

E.将粉碎的物料加入分级的物料并且混合至均匀。

F.将 2.5mg 硬脂酸 NF 和 0.5mg 硬脂酸镁 NF 筛入步骤 E 制得的混合物中。

G.将所得混合物在标准压床上压缩为预定重量和厚度。

实施例 B

A.将 60mg 盐酸伪麻黄碱 USP/EP、10mg Poloxamer 407 NF、10mg 甘油基一硬脂酸酯 NF、6mg 聚氧化乙烯 N-60K NF、10mg 羟丙基纤维素 NF 和 60mg 乙基纤维素 NF 掺混并且充分混合。随后将此混合物热挤出，制成颗粒。

B.加入 60mg 甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 E，JP 和 100mg 盐酸(标准 USP)。混合这些成分并且干燥。

C.粉碎 4mg 二氧化硅 NF/EP、60mg 乳糖 NF、60mg 果糖 NF、4mg 硫酸亚铁 USP、0.5mg 氯化钴、2.5mg 聚乙烯聚吡咯烷酮 NF、1mg 羟乙基纤维素 NF、1mg 羟丙基甲基纤维素 USP、1mg 羧甲基纤维素钠 USP、1mg 黄原胶 NF、2mg 微晶纤维素 NF、1mg 角叉菜胶 NF、1mg 瓜尔胶 NF、1mg 藻酸钠 NF、1mg Carbomer NF、1mg 黄蓍胶 NF、1mg 阿拉伯胶 NF 和 1mg 甲基纤维素 USP。

D.将步骤 B 制得的物料与步骤 A 的颗粒混合并且通过适当碾磨机分级。

E.将粉碎的物料加入分级的物料并且混合至均匀。

F.将2.5mg硬脂酸NF和1mg硬脂酸镁NF筛入步骤E制得的混合物中。
G.将所得混合物在标准压床上压缩为预定重量和厚度。

实施例C

A.将30mg盐酸伪麻黄碱USP/EP、5mg Poloxamer 407 NF、5mg甘油基一硬脂酸酯NF、3mg聚氧化乙烯N-60K NF、5mg羟丙基纤维素NF和5mg乙基纤维素NF掺混并且充分混合。随后将此混合物热挤出，制成颗粒。
B.加入5mg甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物E，JP和15mg盐酸(标准USP)。混合这些成分并且干燥。
C.粉碎2mg二氧化硅NF/EP、20mg乳糖NF、30mg果糖NF、1mg硫酸铜、1mg葡萄糖酸锌、5mg聚乙烯聚吡咯烷酮NF、5mg羟乙基纤维素NF和5mg微晶纤维素NF。
D.将步骤B制得的物料与步骤A的颗粒混合并且通过适当碾磨机分级。
E.将粉碎的物料加入分级的物料并且混合至均匀。
F.将3.5mg硬脂酸NF和0.5mg硬脂酸镁NF筛入步骤E制得的混合物中。
G.将所得混合物在标准压床上压缩为预定重量和厚度。

实施例D

A.将30mg盐酸伪麻黄碱USP/EP、20mg乙基纤维素NF、20mg果糖USP和5mg聚乙烯聚吡咯烷酮NF掺混并且充分混合。
B.将5mg羟丙基纤维素NF溶解在水中并且与步骤A中的物料制粒。干燥这种颗粒。
C.加入50mg甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物E，JP和100mg盐酸(标准USP)。混合这些成分并且干燥。
D.粉碎2mg二氧化硅NF/EP、1mg氯化铬NF、0.5mg硫酸镍、5mg poloxamer 407 NF、3mg聚氧化乙烯N-60K NF和5mg羟乙基纤维素

NF。

E.将步骤C和步骤D制得的物料混合并且通过适当碾磨机分级。

F.将粉碎的物料加入分级的物料并且混合至均匀。

G.将3.5mg硬脂酸NF和0.5mg硬脂酸镁NF筛入步骤F制得的混合物中。

H.将所得混合物在标准压床上压缩为预定重量和厚度。

实施例E

A.混合20mg乙基纤维素NF、10mg聚乙烯聚吡咯烷酮NF和30mg果糖USP。

B.碾磨60mg盐酸伪麻黄碱USP/EP和10mg poloxamer 407NF。随后与步骤A的混合物一起碾磨。

C.加入40mg甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物E, JP和106mg盐酸(标准USP)。混合这些成分并且干燥。

D.粉碎4mg二氧化硅NF/EP、20mg乳糖NF、5mg甘油基一硬脂酸酯NF、4mg氯化铁USP、0.5mg硫酸镍、1mg硫酸锌、6mg聚氧化乙烯N-60K NF、10mg羟乙基纤维素NF、10mg羟丙基甲基纤维素USP、1mg羧甲基纤维素钠USP、1mg黄原胶NF、1mg微晶纤维素NF、1mg角叉菜胶NF、1mg瓜尔胶NF、1mg藻酸钠NF、1mg Carbomer NF、1mg黄著胶、1mg阿拉伯胶NF和1mg甲基纤维素USP。

E.将步骤C和步骤D制得的物料混合并且通过适当碾磨机分级。

F.将粉碎的物料加入分级的物料并且混合至均匀。

G.将7mg硬脂酸NF和1mg硬脂酸镁NF筛入步骤F制得的混合物中。

H.将所得混合物在标准压床上压缩为预定重量和厚度。

实施例F

A.混合20mg乙基纤维素NF、10mg聚乙烯聚吡咯烷酮NF和40mg果糖USP。

B.碾磨60mg盐酸伪麻黄碱USP/EP和10mg poloxamer 407NF。随后

与步骤A的混合物一起碾磨。

C.加入40mg甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物E，JP和119mg盐酸(标准USP)。混合这些成分并且干燥。

D.粉碎4mg二氧化硅NF/EP、2mg葡萄糖酸亚铁、1mg葡萄糖酸铜、1mg葡萄糖酸锌、6mg聚氧化乙烯N-60K NF、10mg羟乙基纤维素NF、4mg微晶纤维素和10mg羟丙基纤维素NF。

E.将步骤C和步骤D制得的物料混合并且通过适当碾磨机分级。

F.将粉碎的物料加入分级的物料并且混合至均匀。

G.将7mg硬脂酸NF和1mg硬脂酸镁NF筛入步骤F制得的混合物中。

H.将所得混合物在标准压床上压缩为预定重量和厚度。

实施例G

A.混合30mg盐酸伪麻黄碱USP/EP、5mg poloxamer 407NF、10mg乙基纤维素NF、20mg果糖USP和10mg黄原胶。

B.加入20mg甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物E，JP和50mg盐酸(标准USP)。混合这些成分并且干燥。

C.将步骤A和B制得的混合物掺混并且通过适当碾磨机分级。

D.粉碎2mg二氧化硅NF/EP、2mg硫酸锰、2mg氧化锌、3mg聚氧化乙烯N-60K NF、5mg羟乙基纤维素NF、1mg羟丙基甲基纤维素USP、1mg羧甲基纤维素钠USP、1mg角叉菜胶NF、1mg瓜耳胶NF、1mg Carbomer NF、1mg阿拉伯胶、5mg羟丙基纤维素NF和5mg聚乙烯聚吡咯烷酮。

E.将步骤C和步骤D制得的物料混合并且通过适当碾磨机分级。

F.将粉碎的物料加入分级的物料并且混合至均匀。

G.将3.5mg硬脂酸NF和0.5mg硬脂酸镁NF筛入步骤F制得的混合物中。

H.将所得混合物在标准压床上压缩为预定重量和厚度。

实施例H

A.混合60mg盐酸伪麻黄碱USP/EP、10mg poloxamer 407NF、15mg

乙基纤维素 NF、45mg 果糖 USP 和 1mg 黄原胶。

B. 加入 45mg 甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 E, JP 和 100mg 盐酸(标准 USP)。混合这些成分并且干燥。

C. 将步骤 A 和 B 制得的混合物掺混并且通过适当碾磨机分级。

D. 粉碎 3mg 二氧化硅 NF/EP、3mg 硫酸铜、4mg 聚氧化乙烯 N-60K NF、5mg 羟乙基纤维素 NF、5mg 羟丙基甲基纤维素 USP、2mg 羧甲基纤维素钠 USP、2.5mg 甘油基一硬脂酸酯、10mg 羟丙基纤维素 NF、15mg 乳糖 NF、3mg 硫酸亚铁 USP、7.5mg 聚乙烯聚吡咯烷酮 NF、5mg 微晶纤维素 NF、5mg Carbomer NF 和 5mg 甲基纤维素 USP。

E. 将步骤 C 和步骤 D 制得的物料混合并且通过适当碾磨机分级。

F. 将粉碎的物料加入分级的物料并且混合至均匀。

G. 将 5mg 硬脂酸 NF 和 1mg 硬脂酸镁 NF 筛入步骤 F 制得的混合物中。

H. 将所得混合物在标准压床上压缩为预定重量和厚度。

溶出试验

本发明中用作抑制剂的若干组分以前已在药物组合物中作为控释剂。例如，聚氧化乙烯、羟乙基纤维素和羟丙基纤维素已用在片剂中为活性物质提供控释或延迟释放。相反，本发明利用此类组分在即时释放组合物中作为利用该组合物非法生产药理活性剂的抑制剂。表 1 和 2 显示了本发明的两个实例，其中伪麻黄碱在 45 分钟内的平均释放率是 88.5% 至 91.7%。

表 1

容器	5 分钟		15 分钟		30 分钟		45 分钟	
	mg/片	%释放	mg/片	%释放	mg/片	%释放	mg/片	%释放
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	24.9	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
平均值		5.9		38.7		83.7		91.7

表 2

容器	5 分钟		15 分钟		30 分钟		45 分钟	
	mg/片	%释放	mg/片	%释放	mg/片	%释放	mg/片	%释放
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
平均值		0.9		30.2		64.6		88.5

虽然本发明已详细并且参照具体实施例作了说明，所属领域技术人员明了，可以在不脱离本发明的实质和范围下进行许多改变和改进。

提取试验

本发明的一种制剂含有盐酸伪麻黄碱、poloxamer、甲基丙烯酸

氨基烷基酯共聚物E,JP、盐酸、聚氧化乙烯、羟丙基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、二氧化硅、纤维素、果糖、氯化亚铁、聚乙烯聚吡咯烷酮、硬脂酸和硬脂酸镁，将其加工并且压缩为片剂。利用市售膜包衣溶液将片剂包衣，包衣溶液含有羟丙基甲基纤维素。

将最终的片剂研磨为微细粉末并且将这种粉末加入特定溶剂中。盐酸伪麻黄碱溶于该溶剂中并且随后通过蒸发溶剂回收。利用由盐酸伪麻黄碱秘密生产脱氧麻黄碱中所用的两个工艺对所得提取物加工。表 3 举例说明在具体提取和转化处理后由片剂回收的脱氧麻黄碱的量。

表 3

溶剂	反应技术	脱氧麻黄碱收率(%)
甲醇	氢碘酸 + 红磷	0.7
	锂 + 无水氨	<0.1
氯仿	氢碘酸 + 红磷	0.2
	锂 + 无水氨	0.1
热水	氢碘酸 + 红磷	0.1
	锂 + 无水氨	<0.1