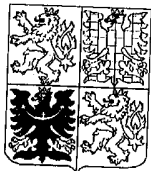


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 03.02.1998

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 14.02.1997

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1997/19705537

(33) Země priority: DE

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 16.02.2000
(Věstník č. 2/2000)

(86) PCT číslo: PCT/EP98/00556

(87) PCT číslo zveřejnění: WO98/35679

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 2896

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/485

A 61 K 47/02

A 61 K 47/06

A 61 P 25/04

(71) Přihlašovatel:

GÖDECKE AKTIENGESELLSCHAFT,
Berlin, DE;

(72) Původce:

Raffelsberger Bernd, Gundelfingen, DE;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1,
110 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob stabilizace naloxonhydrochloridu

(57) Anotace:

Řešení se týká způsobu stabilizace naloxonu a jeho solí
zabráněním naloxonu na 2,2'-dinaloxon pomocí vhodných
stabilizátorů, zejména oxidu siřičitého a siřičitanu sodného.

01-1850-99-Če

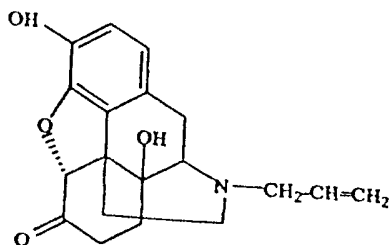
Způsob stabilizace naloxonhydrochloridu

Oblast techniky

Předložený vynález se týká způsobu stabilizace naloxonu v roztocích, obzvláště v kyselých vodných roztocích, jakož i v tuhých nebo polotuhých směsích látek, zejména v léčivech. Vynález se týká dále směsí látek, zejména lékových forem, které obsahují stabilizátor, který zabraňuje dimeraci naloxonu na bisnaloxon.

Dosavdní stav techniky

Naloxon, {(-)-12-allyl-7,7a,8,9-tetrahydro-7,3a-dihydroxy-4aH-8,9c-iminoethanofenantro[4,5-bcd]furan-5,6H-on}, je antagonist morfinu (Narcanti®) vzorce



ze skupiny fenantrenových alkaloidů.

Dosud se vycházelo z toho, že naloxon a jeho soli, jako například hydrochlorid, jsou značně stabilní sloučeniny, které také v kyselých roztocích a za působení látek vytvářejících radikály, jako například kyslíku, nepodléhají žádnému rozkladu (oxidaci, dimeraci, přesmyku atd.) hodnému zmínky.

Novější dlouhodobé výzkumy však ukázaly, že naloxon v protikladu k etablovanému názoru odborného světa je látkou, která za nepříznivých podmínek, například za takových, které podporují tvorbu radikálů, má sklon zejména k nežádoucím intramolekulárním reakcím, ale také může reagovat s příměsmi. Chemický průběh těchto reakcí ještě není přesněji prozkoumán, takže jejich zamezování se musí zatím opírat o empirické formulace a pokusy.

Toho času se předpokládá, že se v selektivně probíhající reakci podle reakčního schématu I vytvářejí dimerní deriváty naloxonu a přitom zejména 2,2'-bisnaloxon. Tuto reakci podle nezveřejněných výzkumů podporují dusíkaté organické sloučeniny dodatečně přítomné v roztoku. Tuto dimeraci způsobují pravděpodobně oxidačně působící látky a/nebo radikály, které jsou vždy k dispozici v malých množstvích. Spontánně a selektivně probíhající tvorba bisnaloxonu není dosud v literatuře popsána a je speciálně v kyselém vodném roztoku překvapující, protože tvorba dimerních sloučenin příbuzných tříd látek vyžaduje zpravidla značně drastické reakční podmínky a alkalické prostředí, popřípadě použití silně oxidačně působících enzymů.

Z WO 97/33566 je již známe přidávání antioxidantů k určitým léčivům, které kromě jiných látek mohou obsahovat také naloxon. Ze spisu však nelze vyrozumět, co mají antioxidanty způsobovat, zejména není uvedeno nic o sklonu naloxonu k dimeraci.

01.11.99

Z DE 44 23 850 je známé zlepšování stability barvy náplasti transdermálního přípravku naloxonu pomocí dimethylsulfoxidu nebo askorbylpalmitátu. Potenciální stabilizaci naloxonu pomocí zamezení jeho dimerace dokument nepopisuje.

Z Biochemical and Biophysical Research Communications sv. 131, č. 1, 1985, strany 299 až 306, XP002067436 je známo, že Narcan®, parenterální přípravek obsahující naloxon, obsahuje methylparaben a propylparaben jako konzervační prostředky. Dokument neuvádí nic o potenciálním zabránění dimeraci naloxonu.

Úkolem předloženého vynálezu je zabránit nežádoucí intramolekulární proměně na bisnaloxon, ale také intermolekulárním reakcím naloxonu s příměsmi, a tím účinně stabilizovat naloxon a jeho soli zejména jako účinnou látku v tuhých a kapalných lékových formách.

Podstata vynálezu

K řešení tohoto úkolu se vyvinuly nejdříve modelové reakce, které (stejně jako spontánně probíhající dimerace naloxonu) vedou k bisnaloxonu. V protikladu k spontánně probíhající dimeraci, která se může pozorovat za podmínek zá-
těže zpravidla po uplynutí několika týdnů, by měly tyto modelové reakce probíhat stejným způsobem v období několika hodin až dnů. V druhém kroku se potom zkoumalo, jakým způsobem se mohou indukované vedlejší reakce potlačovat pokud možno kvantitativně.

Jako vhodné modelové reakce se ukázalo několikahodinové zahřívání roztoků naloxonhydrochloridu v kyselině chlorovodíkové na 70 °C, oxidace roztoku zředěným roztokem manganistanu draselného v kyselé oblasti, oxidace suspenzí oxidu železitého v roztoku kyseliny chlorovodíkové,

zahřívání roztoku v přítomnosti azobisisobutyronitrilu a ozařování roztoku naloxonhydrochloridu obsahujícího azobisisobutyronitril intenzivním denním světlem. Všechny reakce vedly nejdříve velmi selektivně k tvorbě bisnaloxonu v množstvích přibližně 5 až 10 %, ozařování roztoku poskytlo až 40 % bisnaloxonu. Při delším trvání reakce a za drastičtějších podmínek se potom přirozeně vyskytovaly také jiné produkty proměny naloxonhydrochloridu.

V rámci rozsáhlých výzkumů se zkoušel inhibiční účinek celé řady látek. Tyto látky se přidávaly k roztokům obsahujícím naloxonhydrochlorid v definovaných množstvích a dané získané směsi se podrobovaly jedné nebo několika modelovým reakcím.

Nejdříve se používaly typické zachycovače radikálů, popřípadě antioxidanty. Účinnost inhibitorů se testovala na základě zpožděné, popřípadě nepozorované tvorby bisnaloxonu. Pro kvantifikaci bisnaloxonu v roztocích obsahujících naloxonhydrochlorid se vyvinuly speciálně na to vhodné metody HPLC a metody HPTLC.

Jako překvapující už v krajně malých koncentracích se jako stabilizátory účinně osvědčily antioxidanty, jako oxid siřičitý, sulfit sodný, bisulfit sodný, askorbová kyselina a její deriváty a tokoferol, jakož i jeho ve vodě a v tucích rozpustné deriváty, jako například Tocofersolan® nebo tokoferolacetát. Ale také sulfity, bisulfity a hydrogensulfity draslíku, vápníku a jiných kovů ukazují dobrý účinek inhibující dimeraci.

Podivuhodně byly ale také účinné sloučeniny, kterých antioxidantní účinek a účinek pro zachytávání radikálů jinak sotva přichází v úvahu nebo není vůbec známý: PHB-ester, BHA, BHT, galáty, jakož i nižší mastné kyseliny, jako kyse-

lina mravenčí, kyselina octová a kyselina propionová, ovocné kyseliny, jako například kyselina jablečná, kyselina fumarová, kyselina mléčná, kyselina citronová a kyselina vinná, ale také kyseliny fosforu, jako například kyselina trihydrogenfosforečná, kyselina sorbová a kyselina benzoová, jakož i jejich soli, estery, deriváty a isomerní sloučeniny, askorbylpalmitát, lecithiny, jednou a vícekrát hydroxylované deriváty benzénu, jako například fenol, hydrochinon nebo kresol, kyselina ethylendiamintetraoctová a její soli, kyselina citrakonová, cystein, L-cystin, konidendrin, dietylkarbonáty, methylenedioxyfenoly, kefaliny, kyselina β,β' -dithiopropionová, bifenyl a jiné fenylové deriváty. Slabý inhibiční účinek mají soli kyseliny dusičné a kyseliny dusité.

Pomocí přídavku uvedených inhibitorů, zejména oxidu siřičitého, kyselin síry nebo jejich soli s alkalickými kovy nebo kovy alkalických zemin nebo kyseliny ethylendiamintetraoctové nebo jejich soli ve vhodných koncentracích, které se mohou rychle a spolehlivě stanovit pomocí popsaného krátkého testu pro danou kompozici, lze naloxon vynikajíc a spolehlivě stabilizovat zejména v léčivech, která obsahují další pomocné a účinné látky.

Předmětem předloženého vynálezu je proto způsob stabilizace naloxonu a jeho soli, obzvláště v kapalných nebo tuhých lékových formách, vyznačující se tím, že se přidává organický nebo anorganický stabilizátor, zejména oxid siřičitý, kyselina síry nebo její soli s alkalickými kovy nebo kovy alkalických zemin nebo kyselina ethylendiamintetraoctová nebo její soli v množství, které zabraňuje dimeraci naloxonu na bisnaloxon. Zpravidla postačuje množství výše popsaných stabilizátorů 0,001 až 1 % hmotn., vtaženo k celkové hmotnosti směsi naloxonu. Obzvláště přednostními stabilizátory jsou oxid siřičitý, popřípadě kyselina síry a její

01.11.99

farmakologicky kompatibilní soli, zejména její soli s alkalickými kovy a kovy alkalických zemin a kyselina ethylendi-amintetraoctová nebo její soli. Při přednostně vodných roztocích se stabilizátor přidává pokud možno ve formě rozpustné ve vodě, například jako sůl. V tuhých nebo polotuhých lékových formách by měl být stabilizátor jemně dispergován, aby se zajistilo, aby mohl co možná v nejužším spojení s naloxonem úplně rozvinout svůj ochranný účinek.

Dalším předmětem tohoto vynálezu jsou tuhé, polotuhé nebo kapalné lékové formy obsahující naloxon nebo farmakologicky přijatelnou sůl naloxonu, vyznačující se tím, že lékové formy obsahují stabilizátor zabráňující dimeraci naloxonu v koncentraci 0,001 až 5 % hmotn., přednostně 0,001 až 1 % hmotn., obzvláště přednostně 0,01 až 0,5 % hmotn., vztaženo k celkové hmotnosti směsi látek; vyloučeny z toho jsou:

- a) transdermální terapeutické systémy (TTS)
 - a
- b) parenterální přípravky obsahující methylparaben a propylparaben.

V následujícím textu se vynález blíže objasňuje na základě příkladů. Tyto ale nemají předložený vynález žádným způsobem omezovat.

01.11.99

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

61,15 mg naloxonhydrochloridu se rozpustí v 10 ml destilované vody. Roztok se uchovává v uzavřené skleněné lahvičce při 40 °C. Tato teplota skladování odpovídá teplotě pro zátěžové zkoušky stability, předepsané v ICH směrnících pro zkoušku stability léčiv. Po 15 dnech, popřípadě po 2 měsících sa stanoví obsah bisnaloxonu v roztoku pomocí HPLC. Obrázek 2 ukazuje, že obsah bisnaloxonu, který byl ve výchozím roztoku menší než 0,01 %, se zvýšil po 2 měsících na 0,2 %.

Příklad 2

61,15 mg naloxonhydrochloridu se rozpustí v 10 ml destilované vody. Roztok se zahřívá v uzavřené skleněné lahvičce na 70 °C a měří se tvorba bisnaloxonu pomocí HPLC v podobu několika dnů. Obrázek 2 ukazuje, že obsah bisnaloxonu se za 9 dnů zvýšil přibližně na 3 %, vztaženo k použitému naloxonu.

Příklad 3

61,15 mg naloxonhydrochloridu se rozpustí v 10 ml destilované vody. K roztoku se přidá a) 0,8 mg oxidu železitého (řada 1), k roztoku naloxonhydrochloridu ve vodě připravenému stejným způsobem se přidá b) 0,8 mg azobisisobutyronitril (AIBN) (řada 2) a k dalšímu roztoku c) se přidá 0,8 mg manganistanu draselného (řada 3). Roztoky se uchovávají v uzavřených skleněných lahvičkách. Roztoky a) a c) se uchová-

01.11.99

vají při teplotě místnosti, roztok b) se uchovává také při teplotě místnosti, dodatečně se ale tento roztok ozařuje ve světelné skříni světlem podobným dennímu světlu. Obrázek 3 ukazuje, že ve všech roztocích se vytváří značná množství bisnaloxonu.

Příklad 4

Připraví se čtyři roztoky naloxonhydrochloridu v destilované vodě, jak se popisuje v příkladu 1. K roztoku A se přidá 10,1 mg kyseliny askorbové, k roztoku B 9,8 mg sulfitu sodného, k roztoku C 9,5 mg bisulfitu sodného a k roztoku D 20,6 mg tokoferolacetátu. Roztoky se naplní do uzavřených skleněných lahviček a zahřívají se na 70 °C několik dnů tak, jak se popisuje v příkladu 2. Pomocí chromatografických metod se stanoví tvorba bisnaloxonu. Obrázek 4 ukazuje, že všechny uvedené látky mají inhibiční účinek. Tento je možná u kyseliny askorbové na základě známé tepelní lability této látky a její lability závislé na pH zde méně výrazný než u ostatních použitých sloučenin. Tento příklad dokládá, že navržené látky jsou schopny zabránit tvorbě bisnaloxonu v kyselých roztocích naloxonhydrochloridu.

Příklad 5

Připraví se čtyři roztoky naloxonhydrochloridu v destilované vodě, jak se popisuje v příkladu 1. K roztokům se přidá vždy tolik bisulfitu sodného, aby vznikly roztoky, které obsahují 0,001 % hmotn. bisulfitu (roztok E), 0,01 % hmotn. bisulfitu (roztok F), 0,1 % hmotn. bisulfitu (roztok G) a 1 % hmotn. bisulfitu (roztok H). Tyto roztoky se podrobí modelové reakci uvedené v příkladu 3 pod c), tj. oxidaci

malým množstvím manganistanu draselného při teplotě místnosti. Obrázek 5 ukazuje, že v závislosti na koncentraci bisulfitu je dokázatelný rozdílně silný výrazný inhibiční účinek. Koncentrace bisulfitu 0,01 % a pod 0,01 % inhibují v této modelové reakci jen slabě až vůbec ne, nad 0,01 % oproti tomu zřetelně.

Příklad 6

Připraví se čtyři roztoky naloxonhydrochloridu v destilované vodě, jak se popisuje v příkladu 1. K roztokům se přidá vždy tolik bisulfitu sodného, aby vznikly roztoky, které obsahují 0,001 % hmotn. bisulfitu (roztok I), 0,01 % hmotn. bisulfitu (roztok K), 0,1 % hmotn. bisulfitu (roztok L) a 0,2 % hmotn. bisulfitu (roztok M). Tyto roztoky se podrobí modelové reakci popsané v příkladu 2, tj. roztoky se zahřívají několik dnů na 70 °C. Obrázek 6 ukazuje, že při všech koncentracích bisulfitu je dokázatelný inhibiční účinek, který je rozdílně silně výrazný podle koncentrace bisulfitu, ale je dokázatelný v každém případě.

Příklad 7

K důkazu zvláštní účinnosti EDTA, popřípadě jejích solí se v tomto příkladu se používá srovnávacích údajů zveřejněných v DE-GBM 29 720 448.3:

1. Test zátěže

Formulace podle příkladu (a) se připravily podle následujícího bodu 2. s přidavkem nebo bez přidavku Na-EDTA (0,001 % hmotn.) jednak v kovové nádobě a jednak ve skleněné

nádobě a potom se podrobily testu zátěže (2 nebo 5 dnů při 60 °C). Výsledky jsou znázorněny v následující tabulce.

Tabulka 1

	Výchozí hodnota	Test zátěže 2 dny 60 °C	Test zátěže 5 dnů 60 °C
Bez přídavku natrium-EDTA (připraveno v kovové nádobě)	0,125 %	2,406 %	3,529 %
S přídavkem natrium-EDTA (připraveno v kovové nádobě)	0,156 %	0,143 %	0,142 %
Bez přídavku natrium-EDTA (připraveno ve skleněné nádobě)	0,176 %	2,696 %	nestanoveno
S přídavkem natrium-EDTA (připraveno ve skleněné nádobě)	0,102 %	0,124 %	0,119 %

Výsledky zřetelně ukazují, že přídavek Na-EDTA k formulaci obsahující tilidin a naloxon zabraňuje dimeraci naloxonu na 2,2'-bisnaloxon a podle toho stabilita při skladování takových formulací léčiv s přídavkem EDTA je zřetelně zlepšena.

01.11.99

2. Příklady formulací přednostních farmaceutických kompozic podle DE-GBM 29 720 448.3

(a) 0,72 ml roztoku obsahuje:

Tilidin HCl 0,5 H ₂ O	51,45 mg
Naloxon HCl H ₂ O	4,40 mg
Ethanol 96%	72,10 mg
Kyselina chlorovodíková 25%	1,96 mg
Natrium-EDTA (disodná sůl)	0,007 mg (odpov. 0,00098 % hmotn.)
Čistěná voda	<u>587,21 mg</u> 717,127 mg

(b) 1,0 ml roztoku obsahuje:

Tilidin HCl 0,5 H ₂ O	71,458 mg
Naloxon HCl H ₂ O	6,080 mg
Benzoát sodný	1,20 mg
Kyselina chlorovodíková 25%	4,75 mg
Natrium-EDTA (disodná sůl)	0,015 mg (odpov. 0,0014 % hmotn.)
Čistěná voda	<u>927,9865 mg</u> 1011,476 mg

P A T E N T O V É N Á R O K Y

~~(nové)~~

1. Způsob stabilizace naloxonu a jeho solí obzvláště v kapalných nebo tuhých lékových formách kromě transdermálních terapeutických systémů (TTS), v y z n a č u j í c í s e t í m , že se přidává organický nebo anorganický stabilizátor v množství, které inhibuje dimeraci naloxonu na 2,2'-dinaloxon.
2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jako stabilizátor se volí alespoň jedna sloučenina ze skupiny zahrnující:
oxid siřičitý, sulfit sodný, bisulfit sodný, kyselinu askorbovou a její deriváty a tokoferol, jakož i jeho ve vodě a v tucích rozpustné deriváty, jako například Tocofersolan® nebo tokoferolacetát, sulfity, bisulfity a hydrogensulfity alkalických kovů, kovů alkalických zemin a jiných kovů, PHB-estery, BHA, BHT, galáty, jakož i nižší mastné kyseliny, ovocné kyseliny, kyseliny fosforu, kyselinu sorbovou a kyselinu benzoovou, jakož i jejich soli, estery, deriváty a isomerní sloučeniny, askorbylpalmitát, lecithiny, jednou a vícekrát hydroxylované deriváty benzénu, kyselinu ethylendiamintetraoctovou a její soli, kyselinu citrakonovou, cystein, L-cystin, konidendrin, diethylkarbonáty, methyldioxyfenoly, kefaliny, kyselinu β,β' -dithiopropionovou, bifenyl a jiné fenylové deriváty.
3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jako stabilizátor se používá oxid siřičitý, kyselina síry nebo její soli s alkalickými kovy nebo kovy alkalických zemin.

4. Způsob podle nároku 1 nebo 2 , v y z n a č u j í c í s e t í m , že jako stabilizátor se používá kyselina ethylendiamintetraoctová nebo její soli.

5. Způsob podle nároku 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že lékové formy, které se mají stabilizovat, obsahují další pomocné a účinné látky.

6. Způsob podle nároku 1 až 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že stabilizátor se používá v množství 0,001 až 5 % hmotn., vztaženo k celkové hmotnosti lékové formy.

7. Způsob podle nároku 1 až 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , že stabilizátor se používá v množství 0,001 až 1 % hmotn., vztaženo k celkové hmotnosti lékové formy.

8. Způsob podle nároku 1 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že stabilizátor se používá v množství 0,001 až 0,5 % hmotn., vztaženo k celkové hmotnosti lékové formy.

~~Nový nárok 9~~

9. Tuhá, polotuhá nebo kapalná léčivá forma kromě

a) transdermálních terapeutických systémů (TTS)
a

b) parenterálních přípravků obsahujících methylparaben a
propylparaben,

obsahující naloxon nebo farmakologicky přijatelnou sůl naloxonu, vyznačující se tím, že tato léčivá forma obsahuje alespoň jeden stabilizátor zabraňující dimeraci naloxonu v množství 0,001 až 5 % hmotn., vztaženo k celkové hmotnosti směsi látek.

10. Léková forma podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje další pomocné a účinné látky.

11. Léková forma podle nároku 9 nebo 10, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že obsahuje alespoň jeden stabili- zátor v množství 0,001 až 1 % hmotn., vztaženo k celkové hmotnosti lékové formy.

12. Léková forma podle nároku 9 až 11, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že obsahuje alespoň jeden stabili- zátor v množství 0,001 až 0,5 % hmotn., vztaženo k celkové hmotnosti lékové formy.

13. Léková forma podle nároku 9 až 12, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že obsahuje jako stabilizátor slou- čeninu ze skupiny zahrnující:
oxid siřičitý, sulfit sodný, bisulfit sodný, kyselinu askor- bovou a její deriváty a tokoferol, jakož i jeho ve vodě a v tucích rozpustné deriváty, jako například Tocofersolan® nebo tokoferolacetát, sulfity, bisulfity a hydrogensulfity alka- lických kovů, kovů alkalických zemin a jiných kovů, PHB-este- ry, BHA, BHT, galáty, jakož i nižší mastné kyseliny, ovocné kyseliny, kyseliny fosforu, kyselinu sorbovou a kyselinu benzoovou, jakož i jejich soli, estery, deriváty a isomerní sloučeniny, askorbylpalmitát, lecithiny, jednou a vícekrát hydroxylované deriváty benzénu, kyselinu ethylendiamintetra- octovou a její soli, kyselinu citrakonovou, cystein, L-cys- tin, konidendrin, dietylkarbonáty, methylendioxyfenoly, kefaliny, kyselinu β,β' -dithiopropionovou, bifenyl a jiné fenylové deriváty.

14. Léková forma podle nároku 13, v y z n a č u j í c í

s e t í m , že jako stabilizátor obsahuje oxid siřičitý, kyselinu síry a její soli s alkalickými kovy a kovy alkalických zemin.

15. Léková forma podle nároku 13, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jako stabilizátor obsahuje kyselinu ethylendiamintetraoctovou nebo její sůl.

16. Použití alespoň jedné látky ze skupiny zahrnující: oxid siřičitý, sulfit sodný, bisulfit sodný, kyselinu askorbovou a její deriváty a tokoferol, jakož i jeho ve vodě a v tucích rozpustné deriváty, jako například Tocofersolan® nebo tokoferolacetát, sulfity, bisulfity a hydrogensulfity alkalických kovů, kovů alkalických zemin a jiných kovů, PHB-estery, BHA, BHT, galáty, jakož i nižší mastné kyseliny, ovocné kyseliny, kyseliny fosforu, kyselinu sorbovou a kyselinu benzoovou, jakož i jejich soli, estery, deriváty a isomerní sloučeniny, askorbylpalmitát, lecithiny, jednou a vícekrát hydroxylované deriváty benzénu, kyselinu ethylendiamintetraoctovou a její soli, kyselinu citrakonovou, cystein, L-cystin, konidendrin, dietylkarbonáty, methylenedioxyfenoly, kefaliny, kyselinu β,β' -dithiopropionovou, bifenyl a jiné fenylové deriváty k zabránění dimerace naloxonu.

17. Použití látky podle nároku 16 k zabránění dimeraci naloxonu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že touto látkou je oxid siřičitý nebo kyselina síry nebo její sůl s alkalickým kovem nebo kovem alkalických zemin.

18. Použití látky podle nároku 16 k zabránění dimeraci naloxonu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že touto látkou je kyselina ethylendiamintetraoctová nebo její sůl.

19. Použití látky podle nároku 16 až 18, v y z n a č u-
j í c í s e t í m , že zabránění dimerace se provádí v
kapalné nebo tuhé lékové formě.

20. Použití podle nároku 19, v y z n a č u j í c í
s e t í m , že léková forma obsahuje další pomocné a
účinné látky.

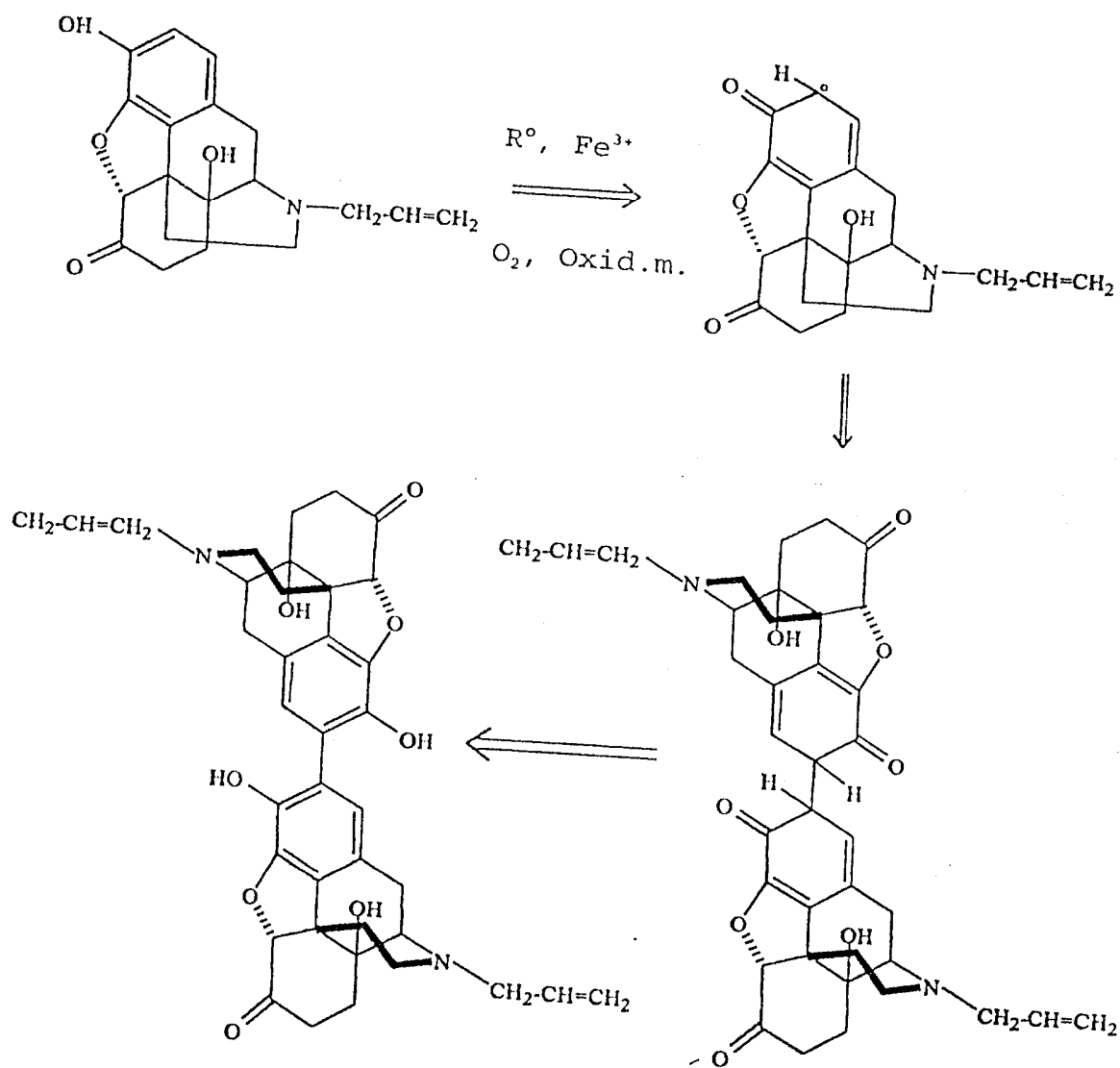
01.11.99

2896-99

1/7

Reakční schéma 1

Tvorba 2,2'-bisnaloxonu z naloxonu v kyselých vodných roztocích



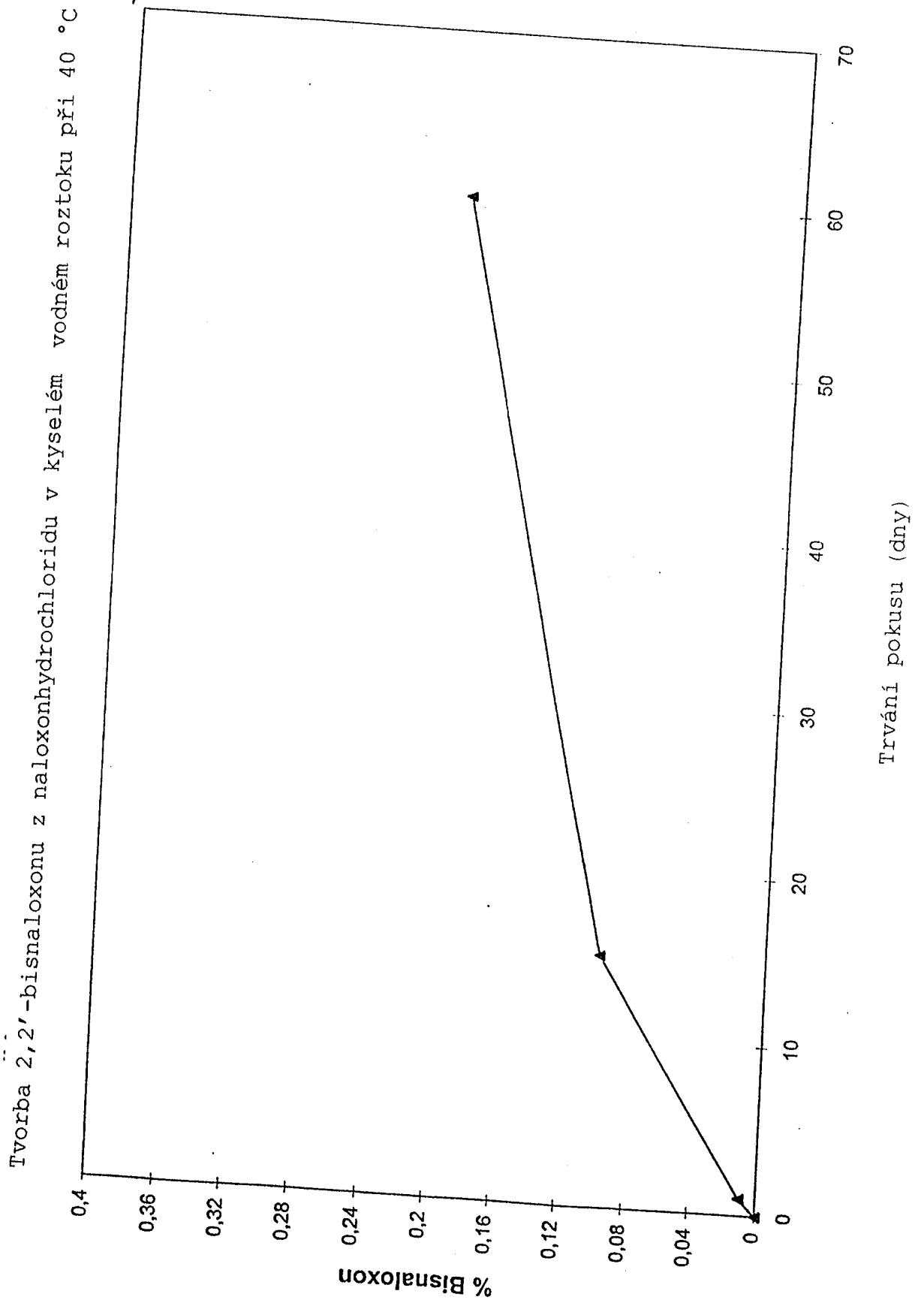
2,2'-Bisnaloxon

01.11.99

2896-99

2/7

Obr. 2



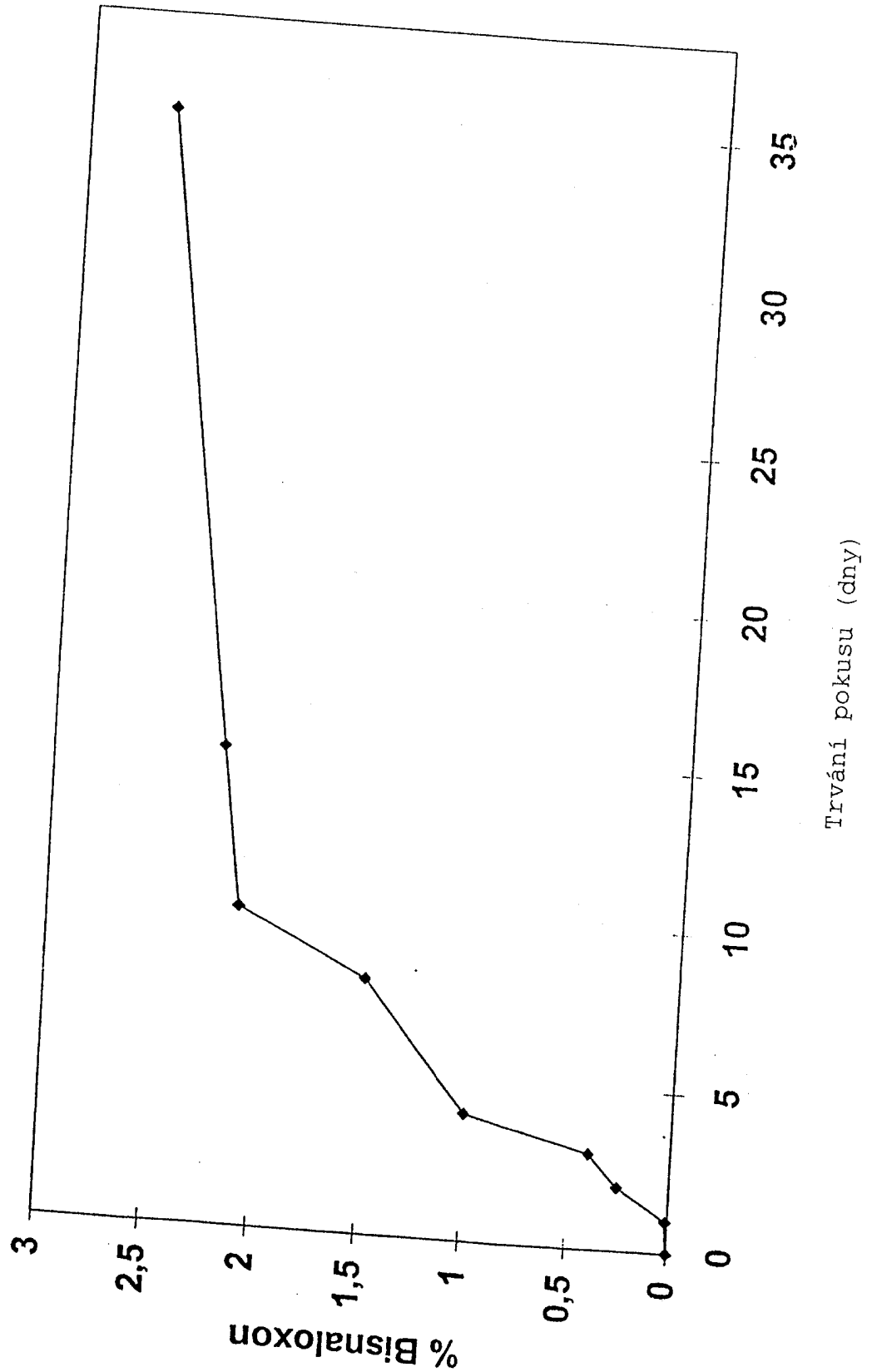
01.11.99

3/7

Obr. 2a

2896-99

Tvorba 2,2'-bisnaloxonu z naloxonhydrochloridu v kyselém vodném roztoku



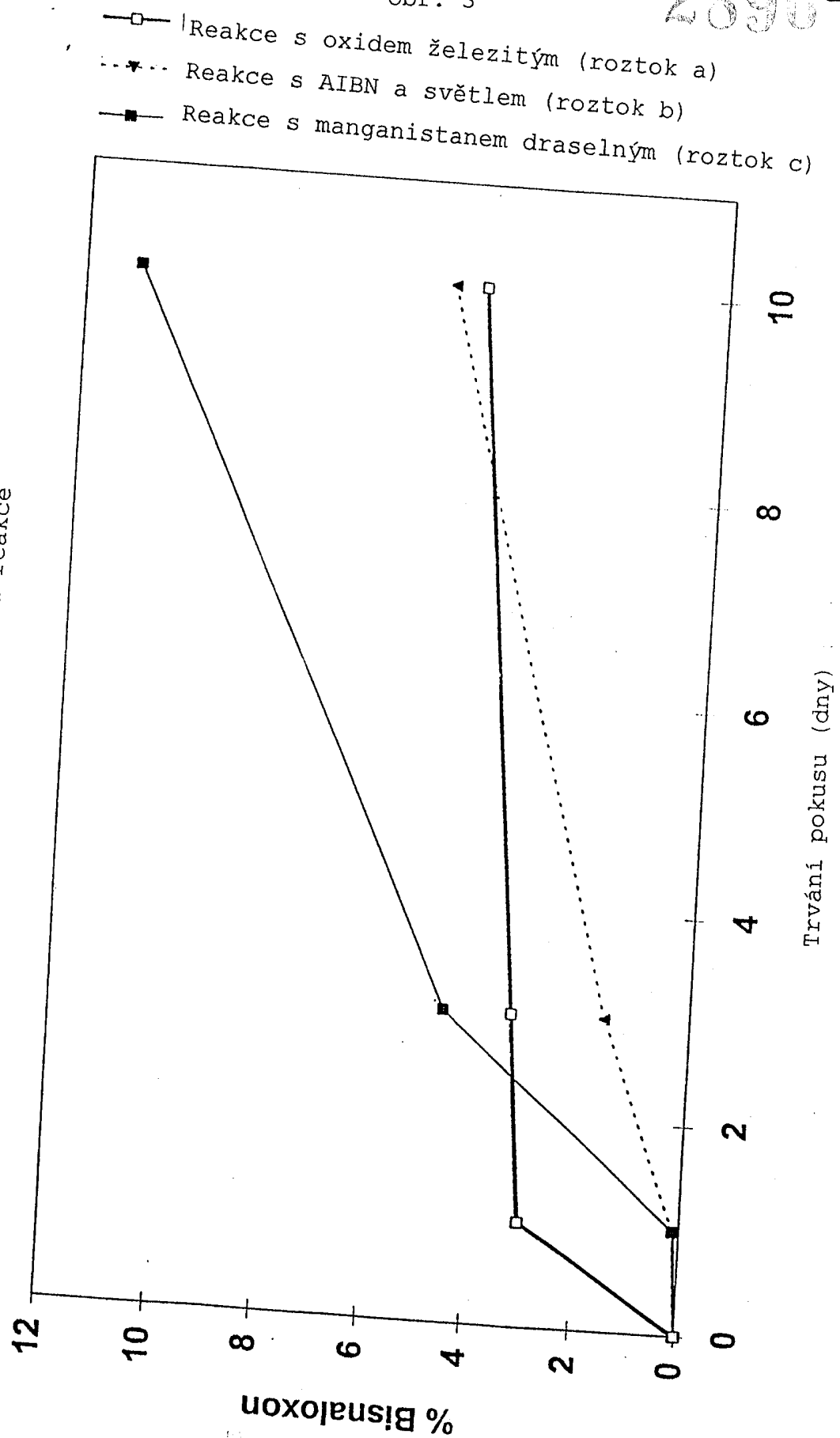
01.11.99

4/7

Obr. 3

2896-99

Příklad 3 - Modelová reakce



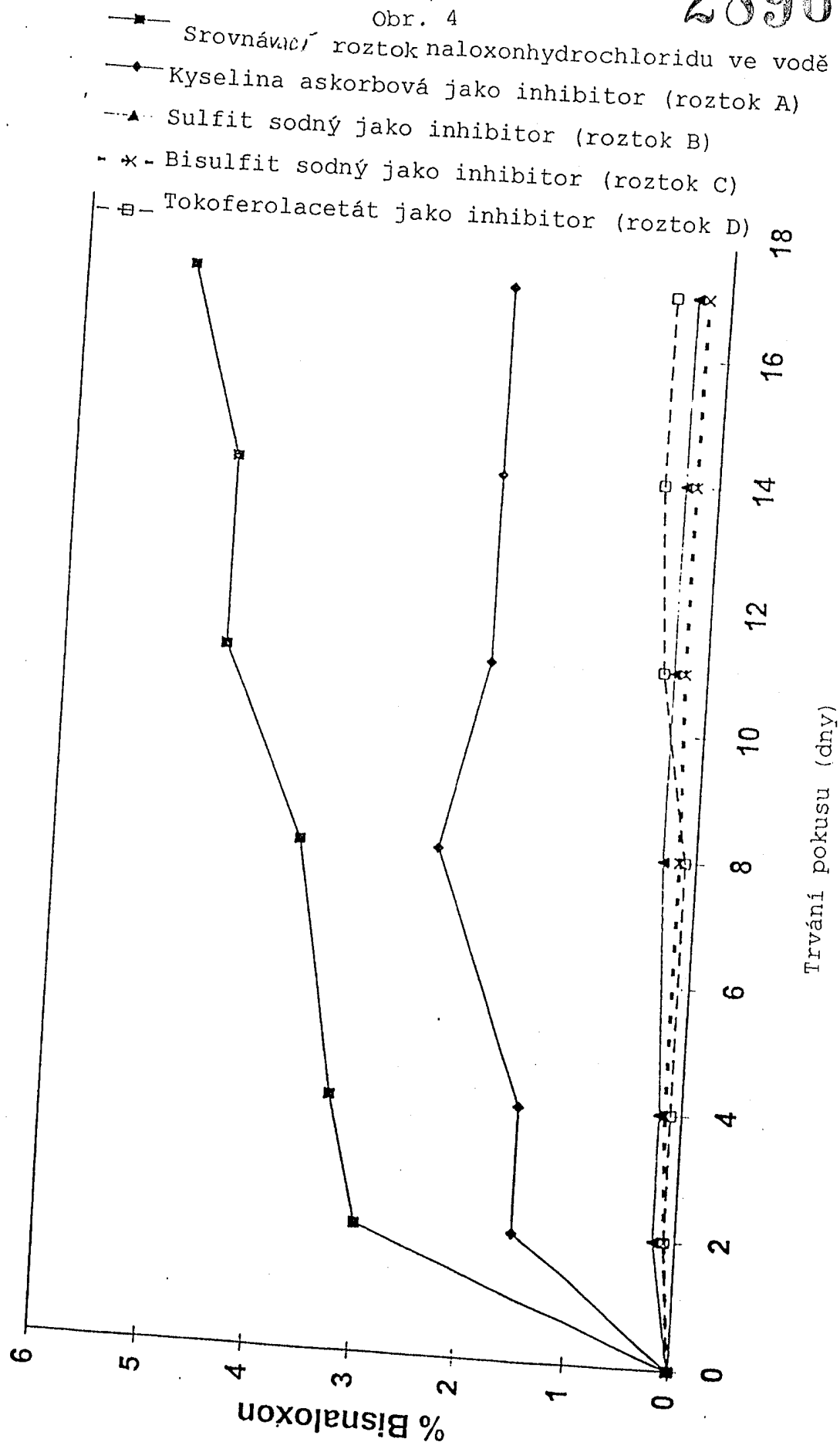
01.11.99

2896-99

5/7

Obr. 4

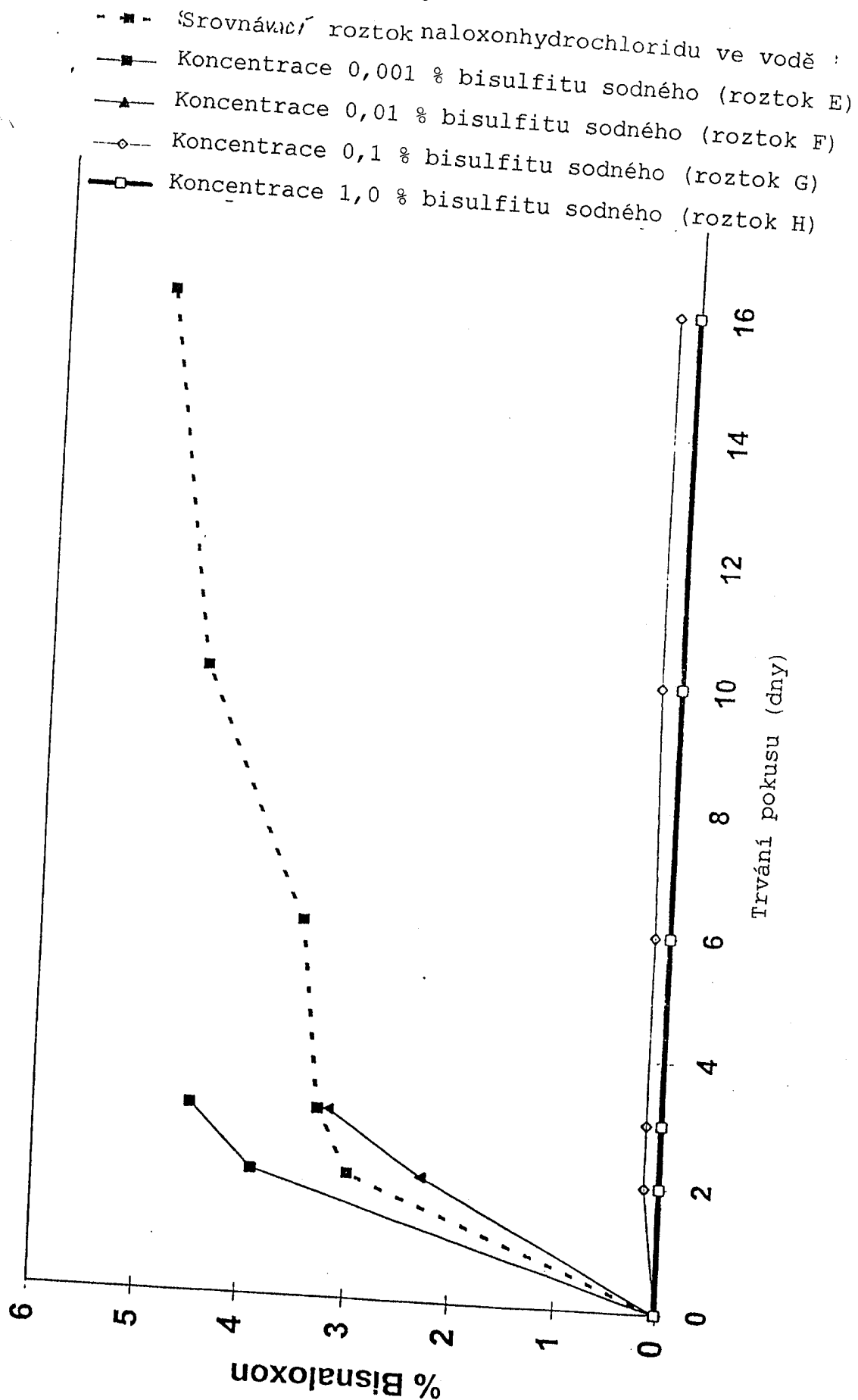
Inhibiční účinek látek



01.11.99
2896-99

6/7
Obr. 5

Inhibiční účinek bisulfitu sodného za oxidačních podmínek



01.11.99
2896-99

7/7

Obr. 6

- Srovnávací roztok naloxonhydrochloridu ve vodě
- Koncentrace 0,001 % bisulfitu sodného (roztok I)
- Koncentrace 0,01 % bisulfitu sodného (roztok K)
- Koncentrace 0,1 % bisulfitu sodného (roztok L)
- Koncentrace 0,2 % bisulfitu sodného (roztok M)

Inhibiční účinek bisulfitu sodného při 70 °C

