

(11) *Número de Publicação:* **PT 967975 E**

(51) *Classificação internacional:* (Ed. 6)

A61K031/08 A A61K047/02 B

A61K047/10 B A61K047/14 B

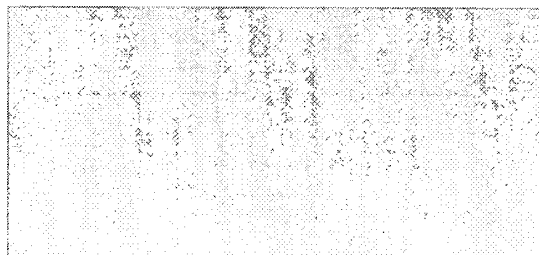
(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1998.01.23	(73) Titular(es): ABBOTT LABORATORIES CHAD 0377 AP6D-2, 100 ABBOTT PARK ROAD ABBOTT PARK, IL. 60064-3500 US
(30) Prioridade: 1997.01.27 US 789679	CENTRAL GLASS COMPANY, LTD. 7-1 KANDA-NISHIKICHO 3-CHOME CHIYODA-KU, TOKYO, 101-0054 JP
(43) Data de publicação do pedido: 2000.01.05	(72) Inventor(es): EARL R. SPEICHER CHRISTOPHER BIENIARZ STEVE H. CHANG KEITH R. CROMACK SHUYEN L. HUANG US US US US US
(45) Data e BPI da concessão: 2001.06.15	(74) Mandatário(s): ANTÔNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA RUA DAS FLORES 74 4/AND. 1294 LISBOA PT

(54) Epígrafe: COMPOSIÇÕES DE FLUOROÉTER E MÉTODOS PARA A INIBIÇÃO DA SUA DEGRADAÇÃO NA PRESENÇA DE UM ÁCIDO DE LEWIS

(57) Resumo:

COMPOSIÇÕES DE FLUOROÉTER E MÉTODOS PARA A INIBIÇÃO DA SUA DEGRADAÇÃO NA PRESENÇA DE UM ÁCIDO DE LEWIS





DESCRIÇÃO

"Composições de fluoroéter e métodos para a inibição da sua degradação na presença de um ácido de Lewis"

Campo Técnico do Invento

O presente invento refere-se genericamente a composições de fluoroéter anestésicas, estáveis, que não se degradam na presença de um ácido de Lewis. O presente invento refere-se também a um método de inibição da degradação de fluoroéteres na presença de ácidos de Lewis.

Antecedentes do Invento

Os compostos de fluoroéter são normalmente empregues como agentes anestésicos. Exemplos de compostos de fluoroéter utilizados como agentes anestésicos incluem sevoflurano (éter fluorometil-2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil)etílico), enflurano (éter difluorometil-(±)-2-cloro-1,1,2-trifluoroetílico), isoflurano (éter difluorometil-1-cloro-2,2,2-trifluoroetílico), metoxiflurano (éter metil-2,2-dicloro-1,1-difluoroetílico) e desflurano (éter 1,2,2,2-tetrafluoroetil-(±)-2-difluorometílico).

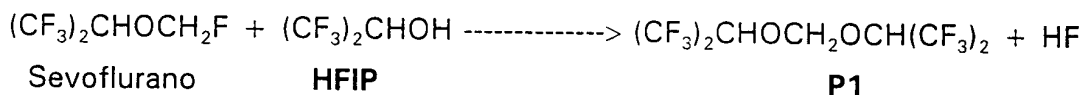
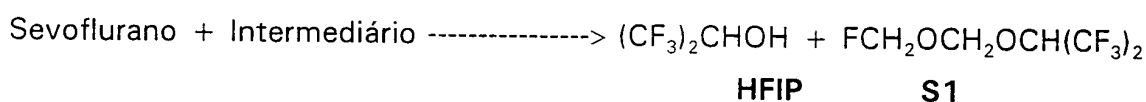
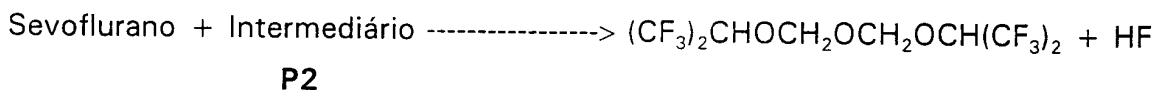
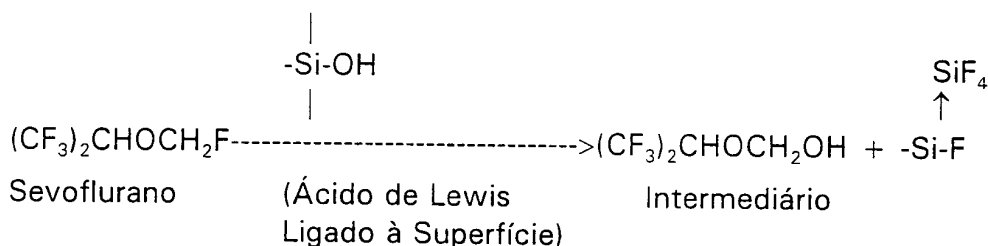
Embora os fluoroéteres sejam excelentes agentes anestésicos, verificou-se que alguns fluoroéteres possuem problemas de estabilidade. Mais especificamente, determinou-se que certos fluoroéteres, na presença de um ou mais ácidos de Lewis, se degradam em vários produtos incluindo produtos químicos potencialmente tóxicos tais como ácido fluorídrico. O ácido fluorídrico é tóxico por ingestão e inalação e é altamente corrosivo para a pele e membranas mucosas. Por conseguinte, a degradação de fluoroéteres em produtos químicos tais como ácido fluorídrico é uma grande preocupação para a comunidade médica.

Tem-se verificado que a degradação de fluoroéteres ocorre em recipientes de vidro. Pensa-se que a degradação de fluoroéteres em recipientes de vidro seja activada por quantidades vestigiais de ácidos de Lewis presentes no recipiente. A fonte de ácidos de Lewis pode ser os óxidos de alumínio, que são um componente natural do vidro. Quando a parede de vidro se altera ou de alguma forma sofre ataque químico, o óxido de alumínio fica exposto e entra

em contacto com o conteúdo do recipiente. Os ácidos de Lewis atacam então o fluoroéter degradando-o.

Por exemplo, quando o fluoroéter sevoflurano é posto em contacto com um ou mais ácidos de Lewis num recipiente de vidro, sob condições anidras, o ácido de Lewis inicia a degradação do sevoflurano em ácido fluorídrico e vários produtos de degradação. Os produtos de degradação do sevoflurano são o álcool hexafluoroisopropílico, éter metilenoglicol-bis-hexafluoroisopropílico, éter dimetilenoglicol-bis-hexafluoroisopropílico e éter metilenoglicol-fluorometil-hexafluoroisopropílico. O ácido fluorídrico prossegue adicionalmente o ataque à superfície de vidro e expõe mais ácido de Lewis na superfície do vidro. Isto resulta em mais degradação do sevoflurano.

O mecanismo de degradação do sevoflurano na presença de um ácido de Lewis pode ser ilustrado como se segue:



<u>Abr.</u>	<u>Nome do Composto</u>	<u>Estrutura</u>
HFIP	Álcool hexafluoroisopropílico	$(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$
P1	Éter metilenoglicol-bis-hexafluoroisopropílico	$(\text{CF}_3)_2\text{CHOCH}_2\text{OCH}(\text{CF}_3)_2$
P2	Éter dimetilenoglicol-bis-hexafluoroisopropílico	$(\text{CF}_3)_2\text{CHOCH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}(\text{CF}_3)_2$

[illegible]

S1	Éter metilenoglicol-fluorometil- hexafluoroisopropílico	$(\text{CF}_3)_2\text{CHOCH}_2\text{OCH}_2\text{F}$
----	--	---

Por conseguinte, existe, na arte, a necessidade para uma composição anestésica estável contendo compostos fluoroéter que não se degradem na presença de um ácido de Lewis.

Sumário do Invento

O presente invento envolve uma composição anestésica estável que contém um composto de fluoroéter tendo uma porção alfa-fluoroéter que tem adicionada uma quantidade eficaz do ponto de vista estabilizante, de um inibidor de ácido de Lewis. O composto de fluoroéter é sevoflurano e o inibidor de ácido de Lewis é água. Não está presente na composição cal-soda. A composição pode ser preparada por adição do inibidor de ácido de Lewis ao composto de fluoroéter, por adição do composto de fluoroéter ao inibidor de ácido de Lewis ou por lavagem de um recipiente com o inibidor de ácido de Lewis e depois adição do composto de fluoroéter.

O presente invento envolve também um método para a estabilização de um composto de fluoroéter tendo uma porção alfa-fluoroéter. O método envolve a adição de uma quantidade eficaz do ponto de vista estabilizante, de um inibidor de ácido de Lewis ao composto de fluoroéter para prevenir a degradação do composto de fluoroéter por um ácido de Lewis. O composto de fluoroéter é sevoflurano e o inibidor de ácido de Lewis preferido é água.

Breve Descrição das Figuras

A Figura 1 apresenta um cromatograma que demonstra que na presença da mesma quantidade de óxido de alumínio (50 mg), a degradação do sevoflurano diminui com quantidades crescentes de água. Os produtos de degradação do sevoflurano identificados apresentados na Figura 1 são álcool hexafluoroisopropílico (HFIP), éter metilenoglicol-bis-hexafluoroisopropílico (P1), éter dimetilenoglicol-bis-hexafluoroisopropílico (P2) e éter metilenoglicol-fluorometil-hexafluoroisopropílico (S1).

A Figura 2 representa um cromatograma que mostra a degradação do sevoflurano após aquecimento numa autoclave a 119°C durante 3 horas.



A Figura 3 representa um cromatograma que mostra os efeitos da água na inibição da degradação do sevoflurano após aquecimento numa autoclave a 119°C durante 3 horas.

A Figura 4 apresenta um gráfico de barras que compara o produto de degradação do sevoflurano, P2, em frascos de vidro âmbar tipo III activado dos Exemplos 5 e 6. O gráfico demonstra que a degradação do sevoflurano é inibida pela adição de 400 ppm de água.

A Figura 5 apresenta um gráfico de barras que compara o produto de degradação do sevoflurano, S1, em frascos de vidro âmbar tipo III activado dos Exemplos 5 e 6. O gráfico mostra que a degradação do sevoflurano é inibida pela adição de 400 ppm de água.

Descrição Detalhada do Invento

O presente invento proporciona uma composição anestésica compreendendo:

uma quantidade de um composto de fluoroéter; e

uma quantidade de um inibidor de ácido de Lewis que proporciona uma concentração de inibidor de ácido de Lewis, na referida composição anestésica, entre 0,015% p/p e um nível de saturação do referido inibidor de ácido de Lewis na referida quantidade de composto de fluoroéter, em que o composto de fluoroéter é sevoflurano e o inibidor de ácido de Lewis é água. Não está presente na composição cal-soda.

O presente invento proporciona também um método de prevenção da degradação por um ácido de Lewis de uma quantidade de um composto de fluoroéter, compreendendo os passos de:

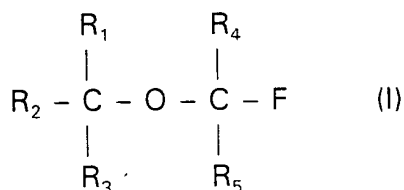
fornecimento de uma quantidade de composto de fluoroéter;

fornecimento de um inibidor de ácido de Lewis numa quantidade suficiente para prevenir a degradação da referida quantidade de composto de fluoroéter por um ácido de Lewis; e

combinação da referida quantidade de composto de fluoroéter e do referido inibidor de ácido de Lewis, em que o composto de fluoroéter é sevoflurano.

O presente invento proporciona uma composição anestésica, estável, que não se degrada na presença de um ácido de Lewis.

A composição anestésica do presente invento contém um composto de fluoroéter anidro. O termo "anidro" como aqui utilizado significa que o composto de fluoroéter contém menos de cerca de 50 ppm de água. O composto de fluoroéter utilizado na composição corresponde à Fórmula I, abaixo.



Na Fórmula I, cada de R_1 ; R_2 ; R_3 ; R_4 ; e R_5 pode ser independentemente um hidrogénio, halogéneo, um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono (alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$)) ou um alquilo substituído com 1 a 4 átomos de carbono (alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$) substituído). Na concretização preferida da Fórmula I, R_1 e R_3 são cada um, o alquilo substituído com CF_3 e R_2 , R_4 e R_5 são cada um hidrogénio.

Como aqui utilizado, o termo "alquilo" refere-se a um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada derivado de hidrocarbonetos saturados pela remoção de um átomo de hidrogénio. Exemplos de grupos alquilo incluem metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo e semelhantes. Como aqui utilizado, o termo "alquilo substituído" refere-se a um grupo alquilo substituído com um ou mais grupos tais como halogéneo, amino, metoxi, difluorometilo, trifluorometilo, diclorometilo, clorofluorometilo, etc. Como aqui utilizado, o termo "halogéneo" refere-se a um dos elementos electronegativos do grupo VIIA da tabela periódica.

Os compostos de fluoroéter com a Fórmula I contêm a porção alfa-fluoroéter -C-O-C-F-. Os ácidos de Lewis atacam esta porção, o que resulta na degradação do fluoroéter em vários produtos de degradação e produtos químicos tóxicos.

Exemplos de compostos de fluoroéter de Fórmula I, anidros, são o sevoflurano, o enflurano, o isoflurano, o metoxiflurano e o desflurano. O composto de fluoroéter para utilização no presente invento é sevoflurano.



Os métodos para a preparação de compostos de fluoroéter com a Fórmula I são bem conhecidos na arte e podem ser utilizados na preparação da composição do presente invento. Por exemplo, o sevoflurano pode ser preparado utilizando os métodos descritos na Patente U.S. 3 689 571 e na Patente U.S. 2 992 276.

A composição do presente invento contém um total de cerca de 98% p/p a cerca de 100% p/p de um composto de fluoroéter com a Fórmula I. A composição contém, de preferência, pelo menos 99,0% p/p do composto de fluoroéter.

O método do presente invento utiliza um inibidor de ácido de Lewis fisiologicamente aceitável. Como aqui utilizado, "inibidor de ácido de Lewis" refere-se a um qualquer composto que interage com a orbital vazia de um ácido de Lewis bloqueando assim os potenciais locais de reacção do ácido. Qualquer inibidor de ácido de Lewis fisiologicamente aceitável pode ser utilizado na composição do presente invento. Exemplos de inibidores de ácido de Lewis que podem ser utilizados no presente invento incluem água, hidroxitolueno butilado (1,6-bis(1,1-dimetiletil)-4-metilfenol), metilparabeno (éster metílico do ácido 4-hidroxibenzóico), propilparabeno (éster propílico do ácido 4-hidroxibenzóico), propofol (2,6-diisopropilfenol) e timol (5-metil-2-(1-metiletil)fenol).

O método do presente invento utiliza uma quantidade eficaz do ponto de vista estabilizante, de um inibidor de ácido de Lewis. Pensa-se que a quantidade eficaz do ponto de vista estabilizante, de inibidor de ácido de Lewis que pode ser utilizada na composição é de cerca de 0,0150% p/p (equivalente a água) até aproximadamente o nível de saturação do inibidor de ácido de Lewis no composto de fluoroéter. Como aqui utilizado, o termo "nível de saturação" significa o nível de solubilidade máxima do inibidor de ácido de Lewis no composto de fluoroéter. É de referir que o nível de saturação pode depender da temperatura. O nível de saturação vai depender também do composto de fluoroéter particular e do inibidor de ácido de Lewis particular que se utilizam na composição. Por exemplo, quando o composto de fluoroéter é sevoflurano e o inibidor de ácido de Lewis é água, crê-se que a quantidade de água empregue para estabilizar a composição está entre cerca de 0,0150% p/p e cerca de 0,14% p/p (nível de saturação). No entanto, deve-se observar que quando a composição é exposta a ácidos de Lewis, a quantidade de inibidor de ácido de



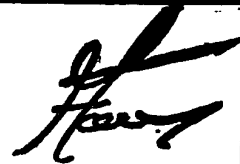
Lewis na composição pode diminuir à medida que o inibidor de ácido de Lewis reage com o ácido de Lewis para prevenir a reacção degradativa não desejada do inibidor de ácido de Lewis com a composição.

O inibidor de ácido de Lewis preferido para utilização no método do presente invento é água. Pode-se utilizar água purificada ou destilada ou uma combinação de ambas. Como anteriormente referido, pensa-se que a quantidade de água eficaz que pode ser adicionada à composição seja de cerca de 0,0150% p/p a cerca de 0,14% p/p, sendo de preferência de cerca de 0,0400% p/p a cerca de 0,0800% p/p. Para qualquer outro inibidor de ácido de Lewis, deve-se utilizar uma quantidade equivalente molar baseada no número de moles de água.

Quando o composto de fluoroéter é exposto a um ácido de Lewis, o inibidor de ácido de Lewis fisiologicamente aceitável presente na composição doa electrões à orbital vazia do ácido de Lewis e forma uma ligação covalente entre o inibidor e o ácido. Assim, o ácido de Lewis é impedido de reagir com a porção alfa-fluoroéter do fluoroéter e degradar o fluoroéter.

A composição do presente invento pode ser preparada de várias formas. Num aspecto, um recipiente, tal como um frasco de vidro, é primeiro lavado ou enxaguado com o inibidor de ácido de Lewis e, em seguida, cheio com o composto de fluoroéter. Opcionalmente, o recipiente pode ser parcialmente seco após a lavagem ou a enxaguadura. Assim que o fluoroéter é adicionado ao recipiente, o recipiente é selado. Como aqui utilizado, o termo "parcialmente seco" refere-se a um processo de secagem incompleta que deixa um resíduo de um composto sobre ou dentro do recipiente que é seco. Também como aqui utilizado, o termo "recipiente" refere-se a um receptáculo feito de vidro, plástico, aço ou outro material que pode ser utilizado para sustentar materiais. Exemplos de recipientes incluem os frascos, ampolas, tubos de ensaio, provetas, etc.

Num outro aspecto, o inibidor de ácido de Lewis é adicionado a um recipiente seco antes de se encher o recipiente com o composto de fluoroéter. Assim que se adiciona o inibidor de ácido de Lewis, o composto de fluoroéter é adicionado ao recipiente. Em alternativa, o inibidor de ácido de Lewis pode ser directamente adicionado a um recipiente contendo já o composto de fluoroéter.



Num outro aspecto, o inibidor de ácido de Lewis pode ser adicionado a um recipiente cheio com o composto de fluoroéter sob condições húmidas. Por exemplo, pode-se adicionar água a um recipiente cheio com o composto de fluoroéter, colocando o recipiente numa câmara húmida durante um tempo suficiente para permitir a acumulação de água no recipiente.

O inibidor de ácido de Lewis pode ser adicionado à composição num qualquer ponto adequado do processo de fabrico, por exemplo, no passo de fabrico final antes do enchimento nos recipientes de transporte, por exemplo, recipientes de transporte de 500 litros. Quantidades adequadas da composição podem ser distribuídas a partir do recipiente e acondicionadas em recipientes de dimensão mais adequada para utilização na indústria, tal como frascos de vidro de 250 ml. Adicionalmente, podem ser utilizadas pequenas quantidades da composição contendo quantidades adequadas do inibidor de ácido de Lewis para lavar ou enxaguar os recipientes para neutralizar quaisquer ácidos de Lewis que possam estar presentes no recipiente. Assim que os ácidos de Lewis estiverem neutralizados, o recipiente pode ser esvaziado, e podem ser adicionadas ao recipiente quantidades adicionais da composição de fluoroéter antes da selagem do recipiente.

Serão agora fornecidos exemplos do presente invento, como exemplo e, não como limitação.

Exemplo 1: Alumina Activada como um Ácido de Lewis

O vidro tipo III consiste principalmente em dióxido de silício, óxido de cálcio, óxido de sódio e óxido de alumínio. O óxido de alumínio é um ácido de Lewis conhecido. A matriz do vidro é normalmente inerte ao sevoflurano. No entanto, sob certas condições (anidras, ácidas), a superfície do vidro pode ser atacada ou alterada, expondo o sevoflurano a locais de ácido de Lewis activo tais como óxido de alumínio.

O efeito da água na degradação do sevoflurano foi estudado por adição de várias quantidades de alumina activada a 20 ml de sevoflurano contendo os três níveis de humidade seguintes: 1) 20 ppm de água – água medida, sem água adicional adicionada; 2) 100 ppm – com salpicos ("spiked"); e 3) 260 ppm de água – com salpicos. A Tabela 1 abaixo apresenta a matriz experimental.



Tabela 1

	1	2	3
A	50 mg de Al_2O_3 20 ppm de Água	50 mg de Al_2O_3 100 ppm de Água	50 mg de Al_2O_3 260 ppm de Água
B	20 mg de Al_2O_3 20 ppm de Água	20 mg de Al_2O_3 100 ppm de Água	20 mg de Al_2O_3 260 ppm de Água
C	10 mg de Al_2O_3 20 ppm de Água	10 mg de Al_2O_3 100 ppm de Água	10 mg de Al_2O_3 260 ppm de Água

É de observar que 20 ppm de Água são equivalentes a 0,0022% p/p de Água. As amostras foram colocadas a 60°C e analisadas por cromatografia gasosa após 22 horas. A Figura 1 mostra que na presença da mesma quantidade de óxido de alumínio (50 mg) a degradação do sevoflurano diminui com quantidades crescentes de água (Linha A da Tabela 1). Observa-se uma tendência similar para 20 mg e 10 mg de óxido de alumínio (Linhas B e C).

Exemplo 2: Degradação em Ampolas de Sevoflurano pelo Calor, com e sem a Adição de Água

Adicionaram-se aproximadamente 20 ml de sevoflurano a uma ampola transparente Tipo I de 50 ml e adicionaram-se aproximadamente 20 ml de sevoflurano e 1300 ppm de água a uma segunda ampola. As duas ampolas foram seladas à chama e seguidamente submetidas a autoclave a 119°C durante três horas. Os conteúdos das duas ampolas foram então analisados por cromatografia gasosa. A Figura 2 mostra que o sevoflurano na primeira ampola se degradou. A Figura 3 mostra que o sevoflurano na segunda ampola não se degradou como resultado do inibidor de ácido de Lewis, nomeadamente a água adicionada.

Exemplo 3: Degradação do Sevoflurano em Ampolas Utilizando Estudos com Salpicos de Água (109 ppm a 951 ppm)

As ampolas de vidro transparente Tipo I foram utilizadas para estudar o efeito de vários níveis de água na inibição da degradação do sevoflurano. Adicionaram-se a cada ampola aproximadamente 20 ml de sevoflurano e níveis diferentes de água que atingiram de cerca de 109 ppm a cerca de 951 ppm. As ampolas foram então seladas. Encheram-se com sevoflurano e quantidades variáveis de água, um total de dez ampolas. Cinco das ampolas foram incluídas no Conjunto A e as outras cinco ampolas foram incluídas no Conjunto B. As



ampolas foram então submetidas a autoclave a 119°C durante três horas. As amostras do Conjunto A foram colocadas num agitador mecânico, durante a noite, de modo a permitir o revestimento da superfície de vidro com humidade. As amostras do Conjunto B foram preparadas sem equilibrar a água com a superfície de vidro. Foram também preparadas várias amostras de controlo. Duas ampolas não submetidas à autoclave (Ampola de Controlo 1 e Ampola de Controlo 2) e um frasco (frasco de Controlo) foram cheios com 20 ml de sevoflurano. Não se adicionou água a qualquer uma das amostras de controlo. As amostras de controlo também não foram agitadas durante a noite. Os níveis de hexafluoroisopropanol (HFIP) e os produtos de degradação totais (incluindo éter metilenoglicol-bis-hexafluoroisopropílico, éter dimetilenoglicol-bis-hexafluoroisopropílico, éter metilenoglicol-fluorometil-hexafluoroisopropílico) foram medidos por cromatografia gasosa. Os resultados são apresentados abaixo na Tabela 2.

Tabela 2

Amostra	Humidade Total Calculada (ppm)	pH	HFIP (ppm)	Produtos de Degradação Totais sem HFIP (ppm)
Controlo, Frasco		6,0	6	57
Controlo, Ampola 1, TA		3,0	7	50
Controlo, Ampola 2, TA		4,0	6	51
Conjunto A (Agitado Durante a Noite)				
1	109	0	1525	201614
2	206	0	2456	105518
3	303	0	4027	127134
4	595	5,0	7	82
5	951	5,0	12	84
Conjunto B (Não Agitado)				
1	109	0	1936	195364
2	206	0	3390	170869
3	303	0	5269	101845
4	595	6,0	21	107
5	951	6,0	10	63

Os resultados da Tabela 2 acima demonstram que, para as ampolas do Conjunto A e do Conjunto B, foram suficientes para inibir a degradação do sevoflurano pelo menos 595 ppm de água. Os resultados não mostram



diferença significativa entre as ampolas que foram agitadas durante a noite e aquelas que não foram agitadas durante a noite.

Exemplo 4: Degradação do Sevoflurano em Ampolas Utilizando Estudos com Sevoflurano com Salpicos de Água a 60°C ou 40°C

As ampolas de vidro transparente Tipo I foram utilizadas para se estudar o efeito de vários níveis de água e temperatura na inibição da degradação do sevoflurano. Adicionaram-se a cada ampola aproximadamente 20 ml de sevoflurano e níveis diferentes de água que atingiram de cerca de 109 ppm a cerca de 951 ppm. As ampolas foram então seladas à chama. Para acelerar o processo de degradação, as amostras de cada nível de humidade foram colocadas em duas condições de aquecimento. As amostras foram colocadas numa estação de estabilidade a 60° C durante 144 horas ou colocadas numa estação de estabilidade a 40°C durante 200 horas. O sevoflurano resultante em cada uma das amostras foi analisado por cromatografia gasosa e pH. Mediu-se o álcool hexafluoroisopropílico (HFIP) e os produtos de degradação totais de sevoflurano. Os resultados são apresentados abaixo na Tabela 3.

(Segue Tabela)



Tabela 3

Amostra	Humidade Total	pH	HFIP (ppm)	Produtos de Degradação Totais (ppm)
Salpicos de água, 60°C, 144 horas				
1	109	0	850	474796
2	206	3,5	7 8	48 65
3-1	303	3,5	13 16	68 88
3-2	303	5,0	8	60
4	595	5,5	7	66
5-1	951	5,5	4	52
5-2	951	5,5	5	60
Salpicos de água, 40°C, 200 horas				
6-1	Sem adição de H ₂ O	0	232	102435
6-2	Sem adição de H ₂ O	2,5	24	68
7	109	3,0	40	77
8	206	5,0	7	59
9	303	5,0	6	59
10	595	6,0	6	60
11	951	6,0	5	60

Os resultados da Tabela 3 demonstram que, a 40°C durante 200 horas os níveis de água superiores a 206 ppm inibem a degradação do sevoflurano. Para amostras armazenadas a 60°C durante 144 horas ou mais, níveis de água superiores a 303 ppm inibem a degradação do sevoflurano. Estes dados sugerem que à medida que a temperatura aumenta, a quantidade de água necessária para inibir a degradação de sevoflurano aumenta.

Exemplo 5: Degradação do Sevoflurano em Frascos de Vidro Âmbar Tipo III Activado

Os frascos de vidro âmbar Tipo III que foram utilizados para armazenar o sevoflurano degradado foram examinados. Seleccionaram-se os frascos que

exibiam uma quantidade significativa de ataques químicos no seu interior. Seleccionaram-se no total dez frascos de vidro âmbar Tipo III. O sevoflurano degradado contido em cada um destes frascos foi drenado e os frascos foram enxaguados várias vezes com sevoflurano fresco não degradado. Adicionaram-se a cada frasco, aproximadamente 100 ml de sevoflurano não degradado contendo cerca de 20 ppm de água. A análise por cromatografia gasosa de todas as amostras foi realizada ao tempo zero e após aquecimento a 50°C durante 18 horas. Mediu-se o álcool hexafluoroisopropílico (HFIP) e o éter de dimetilenoglicol (P2). Os resultados são apresentados nas Tabelas 4 e 5 abaixo.

Tabela 4
Resultados ao Tempo Zero

Número do Frasco	Produtos de Degradação (ppm)		
	HFIP	P2	Total
1	124	< 10	185
2	84	< 10	123
3	77	< 10	137
4	56	< 10	89
5	144	< 10	190
6	63	< 10	96
7	58	< 10	95
8	60	< 10	102
9	51	< 10	106
10	65	< 10	140

Tabela 5
Resultados a 50°C, 18 Horas

Número do Frasco	Produtos de Degradação (ppm)		
	HFIP	P2	Total
1	1026	7938	14243
2	912	3013	6428
3	1160	4662	10474
4	908	3117	7381
5	907	6687	11774
6	1128	5448	11313
7	1152	2371	6695
8	1199	2925	7386
9	1560	4183	10325
10	1455	2255	6667



Os resultados das Tabelas 4 e 5 mostram que as superfícies de vidro destes frascos foram "activadas" pelo sevoflurano degradado. As superfícies de vidro "activadas" serviram assim como iniciadoras para a degradação do sevoflurano fresco.

Exemplo 6: Estudos Adicionais de Degradação do Sevoflurano em Frascos de Vidro Âmbar Tipo III Activado

A extensão da degradação do sevoflurano em cada um dos frascos do Exemplo 5 foi quantificada por cromatografia gasosa. Os dez frascos foram divididos em dois grupos, o Grupo Sevo de Controlo (contendo os frascos 2, 3, 5, 7, 8) e o Grupo Sevo de Estudo (contendo os frascos 1, 4, 6, 9, 10).

Todos os dez frascos foram novamente enxaguados várias vezes com sevoflurano não degradado contendo cerca de 20 ppm de água. Para os cinco frascos do Grupo Sevo de Controlo, adicionaram-se a cada frasco 100 ml de sevoflurano contendo cerca de 20 ppm de água. Para os cinco frascos do Grupo de Estudo, adicionaram-se a cada frasco 100 ml de sevoflurano contendo 400 ppm de água (salpicos).

A análise por cromatografia gasosa de todas as amostras foi realizada no tempo zero e após aquecimento a 50°C durante 18 horas. Mediu-se o álcool hexafluoroisopropílico (HFIP), o éter dimetilenoglicol-bis-hexafluoroisopropílico (P2) e os degradados totais. Os resultados são apresentados abaixo na Tabela 6.

Tabela 6
Resultados à Hora Zero e às Dezoito Horas

Tempo	Produtos de Degradação (ppm)					
	HFIP		P2		Total	
	hora 0	18 horas	hora 0	18 horas	hora 0	18 horas
Grupo de Controlo (20 ppm de água)						
2	< 10	777	< 10	2291	< 50	5995
3	< 10	790	< 10	2714	< 50	6552
5	11	688	< 10	2446	< 50	5485
7	< 10	894	< 10	1171	< 50	4124
8	< 10	824	< 10	1950	< 50	5139
Grupo de Estudo (400 ppm de água)						
1	12	605	< 10	< 10	< 50	669
4	< 10	84	< 10	< 10	< 50	98
6	< 10	331	< 10	< 10	< 50	357
9	< 10	294	< 10	< 10	< 50	315
10	10	528	< 10	< 10	< 50	577

Os resultados da Tabela 6 mostram que à hora zero, não se observa degradação significativa do sevoflurano em comparação com os resultados à hora zero da Tabela 4. Os resultados na Tabela 6 mostram que, no Grupo Sevo de Estudo (400 ppm de água), a degradação do sevoflurano foi significativamente reduzida. As quantidades de produtos de degradação P2 (éter dimetilenoglicol-bis-hexafluoroisopropílico) e S1 (éter metilenoglicol-fluorometil-hexafluoroisopropílico) foram muito menores do que no Grupo de Controlo 1 (20 ppm de água). No entanto, a concentração em HFIP no Grupo Sevo de Estudo foi bastante elevada sugerindo que as superfícies de vidro estavam ainda um pouco activas.

A Figura 4 mostra uma comparação gráfica do produto de degradação éter dimetilenoglicol-bis-hexafluoroisopropílico (P2) dos dados das Tabelas 5 e 6. A Figura 5 mostra uma comparação gráfica do produto de degradação éter metilenoglicol-fluorometil-hexafluoroisopropílico (S1) como aparece nos Exemplos 5 e 6. Quer a Figura 4 quer a Figura 5 demonstram que a degradação do sevoflurano é inibida pela adição de água a 400 ppm.

Exemplo 7: Estudos Adicionais de Degradação do Sevoflurano em Frascos de Vidro Âmbar Tipo III Activado

O sevoflurano foi decantado a partir dos cinco frascos do Grupo Sevo de Estudo do Exemplo 6. Cada frasco foi cuidadosamente enxaguado com sevoflurano fresco. Colocaram-se então em cada frasco aproximadamente 125 ml de sevoflurano saturado com água. Os cinco frascos foram então colocados num tambor mecânico durante aproximadamente duas horas para permitir o revestimento das superfícies de vidro activadas, com a água. O sevoflurano saturado com água foi então drenado de cada frasco e substituído por 100 ml de sevoflurano contendo 400 ppm (salpicos) de água. A análise por cromatografia gasosa de todas as amostras foi realizada após aquecimento a 50°C durante 18 horas, 36 horas e 178 horas. Mediu-se o éter bis-hexafluoroisopropílico (P2) e os produtos de degradação totais. Os resultados são apresentados abaixo na Tabela 7.

Tabela 7

	Produtos de Degradação (ppm)					
	HFIP		P2		Produtos de Degradação Totais	
	36 horas	178 horas	36 horas	178 horas	36 horas	178 horas
Grupo de Estudo (400 ppm de água)						
1	< 10	16	< 10	< 10	< 50	< 50
4	< 10	< 10	< 10	< 10	< 50	< 50
6	< 10	28	< 10	< 10	< 50	< 50
9	< 10	15	< 10	< 10	< 50	< 50
10	< 10	19	< 10	< 10	< 50	< 50

Os resultados da Tabela 7 demonstram que a degradação do sevoflurano foi grandemente inibida por tratamento da superfície de vidro activada com sevoflurano saturado com água antes do aquecimento.

Lisboa, -3. III. 2001

Por ABBOTT LABORATORIES e
CENTRAL GLASS COMPANY, LTD.

- O AGENTE OFICIAL -

O ADJUNTO

Eng.º ANTÓNIO JOÃO
DA CUNHA FERREIRA
Ag. Of. Pr. Ind.
Rua das Flores, 74-4.º
1200-195 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

1. Composição anestésica compreendendo:
uma quantidade de sevoflurano; e
uma quantidade de água que proporciona uma concentração de água na referida composição anestésica entre 0,015% p/p e um nível de saturação em água na referida quantidade de sevoflurano, em que não está presente na composição cal-soda.
2. Método de prevenção da degradação por um ácido de Lewis de uma quantidade de sevoflurano, compreendendo o método os passos de:
fornecimento de uma quantidade de sevoflurano;
fornecimento de um inibidor de ácido de Lewis numa quantidade suficiente para prevenir a degradação da referida quantidade de sevoflurano por um ácido de Lewis; e
combinação da referida quantidade de sevoflurano e do referido inibidor de ácido de Lewis.
3. Método de prevenção da degradação por um ácido de Lewis de uma quantidade de sevoflurano de acordo com a reivindicação 2, em que o inibidor de ácido de Lewis é seleccionado a partir de um grupo constituído por água, hidroxitolueno butilado, metilparabeno, propilparabeno, propofol e timol.
4. Método de prevenção da degradação por um ácido de Lewis de uma quantidade de sevoflurano de acordo com a reivindicação 2, em que o inibidor de ácido de Lewis é água.
5. Método de prevenção da degradação por um ácido de Lewis de uma quantidade de sevoflurano de acordo com a reivindicação 4, em que a água está presente numa quantidade de, pelo menos, cerca de 0,0150% p/p a cerca de 0,1400% p/p na formulação anestésica resultante.

Lisboa, 3. SET. 2001

Por ABBOTT LABORATORIES e
CENTRAL GLASS COMPANY, LTD.

- O AGENTE OFICIAL
O ADJUNTO



Eng.º ANTÓNIO JOÃO
DA CUNHA FERREIRA
Ag. Of. Pr. Ind.
Rua das Flores, 74 - 4.º
1200-195 LISBOA

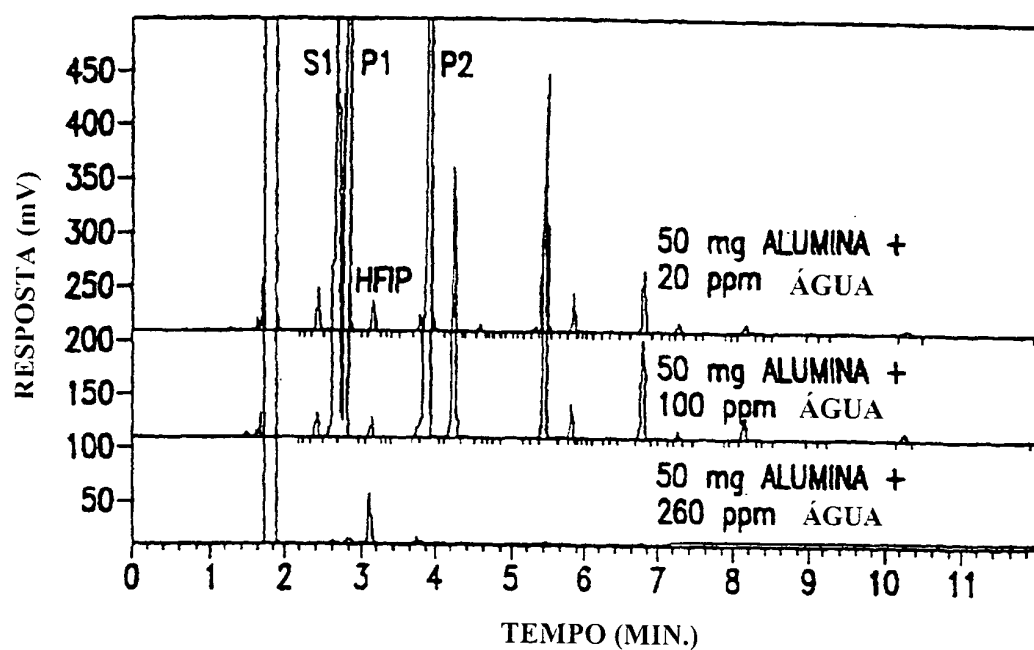


FIG.1

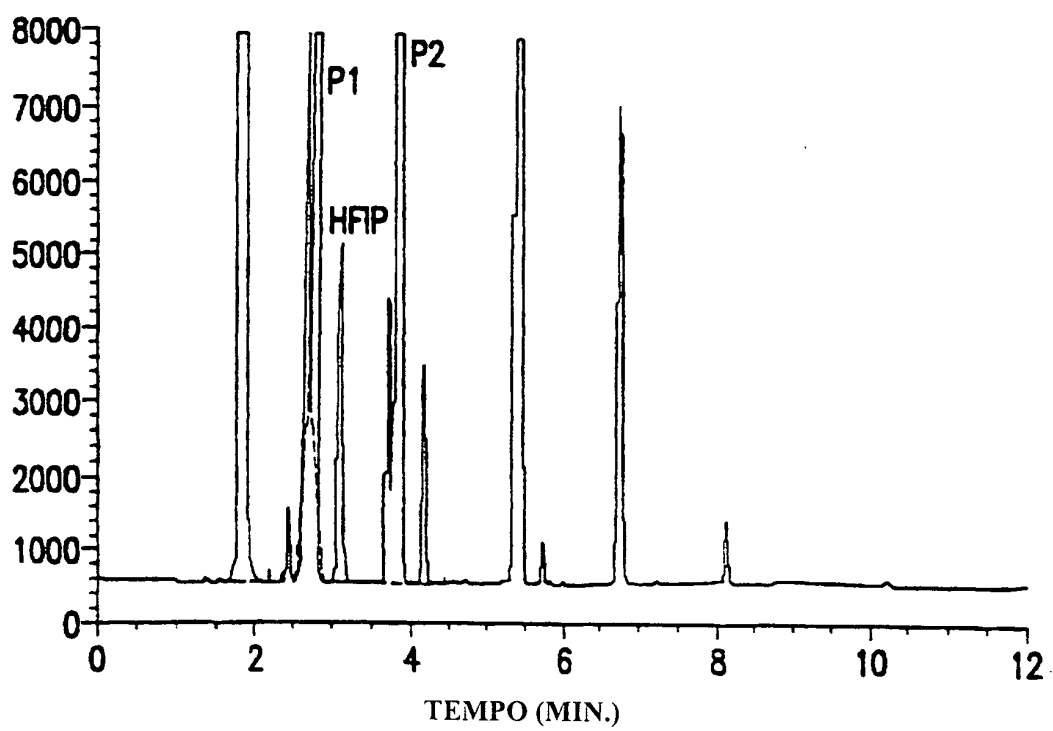


FIG.2

[Handwritten signature]

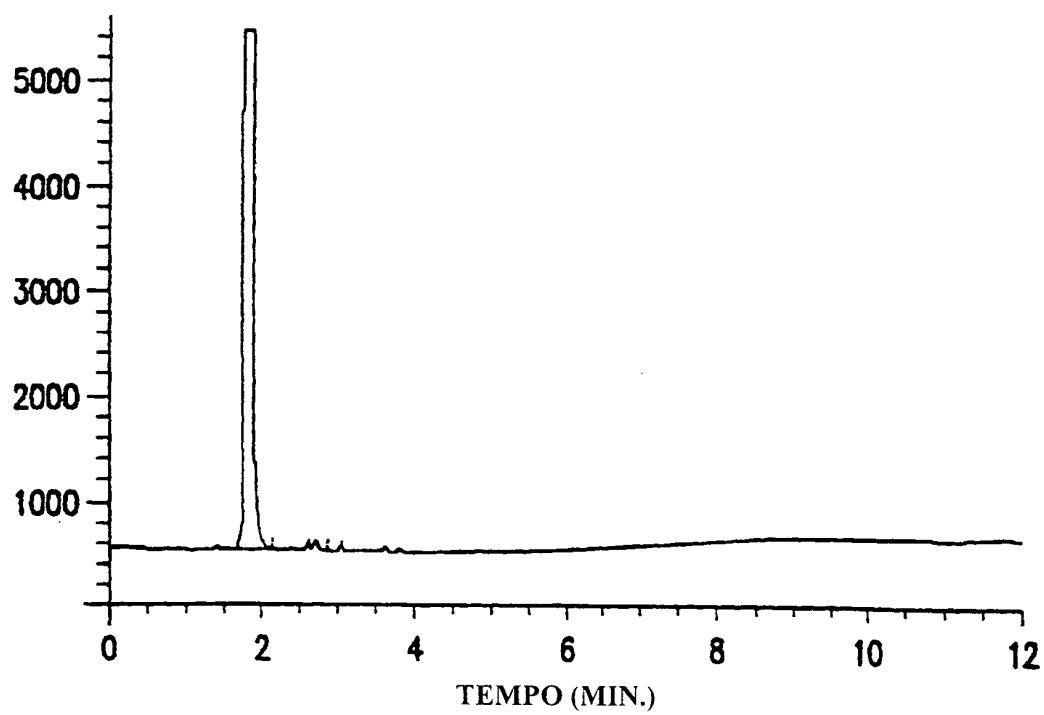


FIG.3

