

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1999-2561**
(22) Přihlášeno: **23.01.1998**
(30) Právo přednosti: **27.01.1997 US 1997/789679**
(40) Zveřejněno: **17.11.1999**
(Věstník č. 11/1999)
(47) Uděleno: **21.07.2006**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **13.09.2006**
(Věstník č. 9/2006)
(86) PCT číslo: **PCT/US1998/001376**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1998/032430**

(11) Číslo dokumentu:

297 092

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/08 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61P 23/00 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
CZ 285199.

(73) Majitel patentu:

ABBOTT LABORATORIES, Abbott Park, IL, US
CENTRAL GLASS COMPANY, LTD., Tokyo, JP

(72) Původce:

Bieniarz Christopher, Highland Park, IL, US
Chang Steve H., Gurnee, IL, US
Cromack Keith R., Lake Bluff, IL, US
Huang Shuyen L., Riverwoods, IL, US
Kawai Toshikazu, Saitama, JP
Kobayashi Manami, Saitama, JP
Loffredo David, Elmhurst, IL, US
Raghavan Rajagopalan, Grayslake, IL, US
Speicher Earl R., Buffalo Grove, IL, US
Stelmach Honorate A., Lake Forest, IL, US

(74) Zástupce:

JUDr. Ing. Michal Guttmann, Nad Štolou 12, Praha 7,
17000

(54) Název vynálezu:

**Kompozice anestetika obsahující
fluoretherovou sloučeninu a způsob prevence
její degradace**

(57) Anotace:

Toto řešení se týká anestetické kompozice obsahující bezvodou fluoretherovou sloučeninu a fyziologicky přijatelný inhibitor Lewisovy kyseliny (například vodu, butylovaný hydroxytoluen, methylparaben, propofol nebo thymol). Tato sloučenina vykazuje zlepšenou stabilitu a nedegraduje v přítomnosti Lewisovy kyseliny.

CZ 297092 B6

Kompozice anestetika obsahující fluoretherovou sloučeninu a způsob prevence její degradace

5 Oblast techniky

Tento vynález se všeobecně týká stabilních kompozic na bázi fluoretherů s anestetickým účinkem, které se v přítomnosti Lewisovy kyseliny nedegradují. Tento vynález se také týká způsobu inhibice degradace fluoretherů v přítomnosti Lewisovy kyseliny.

10

Dosavadní stav techniky

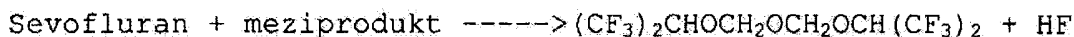
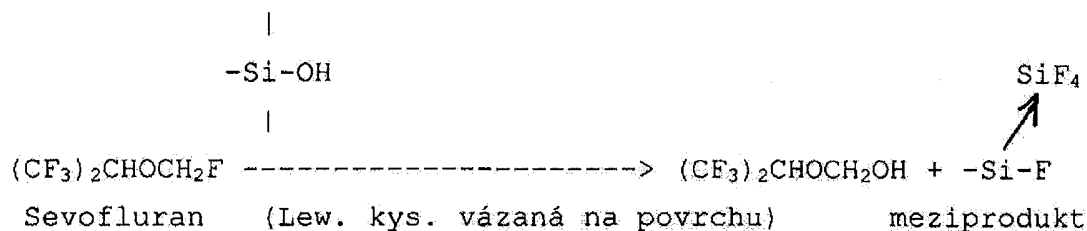
15 Sloučeniny na bázi fluoretherů se běžně používají jako anestetika. Příklady sloučenin typu fluoretherů používaných jako anestetika zahrnují sevofluran (fluormethyl-2,2,2-trifluor-1-(tri-fluormethyl)ethylether, enfluran ((±)-2-chlor-1,1,2-trifluorethyldifluormethylether), izofluran (1-chlor-2,2,2-trifluorethyldifluormethylether), methoxyfluran (2,2-dichlor-1,1-difluorethyl-methylether) a desfluran ((±)-2-difluormethyl-1,2,2,2-difluorethylether).

20 I když jsou fluorethery vynikajícími anestetiky, bylo zjištěno, že některé z nich vykazují problémy se stálostí. Přesněji řečeno, bylo zjištěno, že určité fluorethery se v přítomnosti jedné nebo více Lewisových kyselin odbourávají na několik produktů včetně potenciálně toxické chemikálie jako je kyselina fluorovodíková. Kyselina fluorovodíková je jedovatá při použití i vdechnutím a silně leptá pokožku a membrány sliznice. Proto této degradaci fluoretherů na
25 chemikálie jako je fluorovodíková kyselina věnují zdravotníci velkou pozornost.

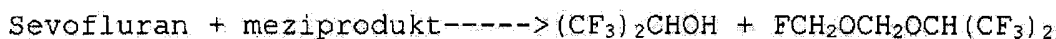
Bylo zjištěno, že k degradaci fluoretherů dochází ve skleněných nádobách. Soudí se, že degra-
dace fluoretherů ve skleněných nádobách je aktivována stopovými množstvími Lewisovy kyse-
liny přítomné v nádobě. Zdrojem Lewisových kyselin mohou být oxidy hliníku, jež jsou přiro-
zenou složkou skla. Když stěna skleněné nádoby časem změní svou povahu nebo dojde k jejímu
30 poleptání, je oxid hlinitý vystaven účinkům obsahu nádoby, s kterým je v kontaktu. Potom
Lewisovy kyseliny atakují fluorether a degradují jej.

Například když se fluorether sevofluran dostane do styku s jednou nebo více Lewisovými kyse-
linami ve skleněné nádobě za bezvodých podmínek, Lewisova kyselina iniciuje degradaci
35 sevofluranu na fluorovodíkovou kyselinu a několik degradačních produktů. Degradačními
produkty sevofluranu jsou hexafluorizopropylalkohol, methylenglykolbisheptafluorizopropyl-
ether, dimethylenglykolbisheptafluorizopropylether a methylenglykolfluormethylhexafluorizo-
propylether. Kyselina fluorovodíková dále napadá skleněný povrch a odkrývá povrch sklad
40 dalšímu účinku Lewisovy kyseliny. To má za následek další degradaci sevofluranu.

Degradační mechanismus sevofluranu v přítomnosti Lewisovy kyseliny se může znázornit takto:

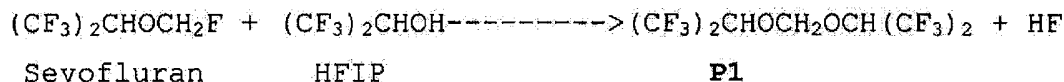


P2



HFIP

S1



	<u>Zkratka</u>	<u>Název sloučeniny</u>	<u>Vzorec</u>
5	HFIP	hexafluorizopropylalkohol	$(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$
	P1	methylen glykol bishexafluorizopropylether	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{OCH}(\text{CF}_3)_2$
10	P2	dimethylen glykol bishexafluorizopropylether	$(\text{CF}_3)_2\text{CHOCH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}(\text{CF}_3)_2$
15	S1	methylen glykol fluoromethylhexafluorizopropylether	$(\text{CF}_3)_2\text{CHOCH}_2\text{OCH}_2\text{F}$

Proto v oboru přetrvává potřeba nalézt stabilní anestetikum obsahující sloučeniny na bázi fluoretherů, jež by nedegradovaly v přítomnosti Lewisovy kyseliny.

Podstata vynálezu

Tento vynález zahrnuje stabilní anestetickou kompozici obsahující fluoretherovou sloučeninu s fluoretherovou skupinou v poloze alfa, jejíž podstata spočívá v tom, že dále obsahuje účinné stabilizační množství inhibitoru Lewisovy kyseliny. Fluoretherovou sloučeninou je sevofluran a inhibitorem Lewisovy kyseliny je voda. V kompozici není přítomno natronové vápno. Kompozici lze připravit přidáním inhibitoru Lewisovy kyseliny k fluoretherové sloučenině, přidáním fluoretherové sloučeniny k inhibitoru Lewisovy kyseliny nebo vymytím nádoby inhibitorem Lewisovy kyseliny a následným přidáním fluoretherové sloučeniny.

Tento vynález se také týká způsobu stabilizace fluoretherové sloučeniny s fluoretherovou skupinou v poloze alfa. Způsob zahrnuje stupeň přidání stabilizujícího účinného množství inhibitoru Lewisovy kyseliny k fluoretherové sloučenině za účelem prevence degradace fluoretherové

sloučeniny Lewisovou kyselinou. Fluoretherovou sloučeninou je sevofluran a výhodným inhibi-
torem Lewisovy kyseliny je voda.

Podstata vynálezu spočívá v anestetické kompozici obsahující fluoretherovou sloučeninu s fluor-
etherovou skupinou v poloze alfa, kde kompozice dále obsahuje inhibitor Lewisovy kyseliny
v množství poskytujícím koncentraci v této kompozici mezi 0,015 % hmotnostních a stupněm
nasyacení inhibice Lewisovy kyseliny v přítomném množství fluoretherové sloučeniny, kde fluor-
etherovou sloučeninou je sevofluran a inhibitorem Lewisovy kyseliny je voda. Kompozice je
prostá natronového vápna.

Podstata vynálezu spočívá rovněž ve způsobu prevence degradace fluoretherové sloučeniny
Lewisovou kyselinou, při němž se použije inhibitor Lewisovy kyseliny v množství dostatečném
k prevenci degradace přítomného množství fluoretherové sloučeniny Lewisovou kyselinou
a fluoretherová sloučenina a uvedený inhibitor Lewisovy kyseliny se uvedou do styku.

Přehled obrázků na výkresech

Obr. 1 ukazuje chromatogram dokazující, že v přítomnosti téhož množství oxidu hlinitého
(50 mg) klesá degradace sevofluranu s rostoucím množstvím vody. Zjištěné degradační produkty
sevofluranu na obrázku 1 jsou hexafluorizopropylalkohol (HFIP), methylen glykolbis hexafluor-
izopropylether (P1), dimethylen glykolbis hexafluorizopropylether (P2) a methylen glykolfluor-
methylhexafluorizopropylether (S1).

Obr. 2 ukazuje chromatogram znázorňující degradaci sevofluranu po zahřívání v autoklávu na
119 °C po dobu 3 h.

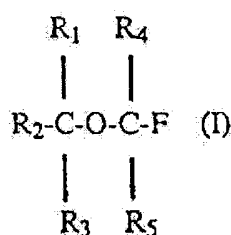
Obr. 3 ukazuje chromatogram znázorňující inhibiční účinek vody při degradaci sevofluranu po
zahřívání v autoklávu na 119 °C po dobu 3 h.

Obr. 4 ukazuje sloupkový diagram srovnávající degradační produkt P2 sevofluranu v láhvích
z jantarového skla aktivovaného typu III z příkladů 5 a 6. Graf ukazuje, že degradace sevofluranu
je inhibována přídatkem 400 ppm vody.

Obr. 5 ukazuje sloupkový diagram srovnávající degradační produkt S1 sevofluranu v láhvích
z jantarového skla aktivovaného typu III z příkladů 5 a 6. Graf ukazuje, že degradace sevofluranu
je inhibována přídatkem 400 ppm vody.

Tento vynález poskytuje stabilní anestetickou kompozici, jež nedegraduje v přítomnosti
Lewisovy kyseliny, a týká se rovněž způsobů přípravy uvedených anestetických kompozic.

Anestetická kompozice podle tohoto vynálezu obsahuje nejméně jednu bezvodou fluoretherovou
sloučeninu. Zde použitý termín „bezvodý“ znamená, že fluoretherová sloučenina obsahuje méně
než asi 50 ppm vody. Fluoretherová sloučenina užitá v kompozici odpovídá níže uvedenému
vzorci I.



Ve vzorci I může být každé R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_5 nezávisle vodík, halogen, alkylová skupina s 1 až 4 uhlíkovými atomy (alkyl C_1 – C_4), nebo substituovaný alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy (substituovaný alkyl C_1 – C_4). Ve výhodném provedení vzorce I představují R_1 a R_3 substituovaný alkyl CF_3 a R_2 , R_4 a R_5 jsou vodíky.

Zde používaný termín „alkyl“ se týká alkylové skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem odvozeným od nasyceného uhlovodíku odstraněním vodíkového atomu. Příklady alkylových skupin zahrnují methyl, ethyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, sec.butyl, izobutyl, terc.butyl a podobně. Zde používaný termín „substituovaný alkyl“ znamená alkylovou skupinu substituovanou jednou nebo více skupinami substituentů jako je halogen, aminoskupina, methoxy-, difluormethyl-, trifluormethyl-, dichlormethyl-, chlorfluormethylskupina a podobně. Zde používaný termín „halogen“ se týká elektronegativních prvků skupiny VIIA periodické tabulky. Fluoretherové sloučeniny vzorce I obsahují alfa-fluoretherovou skupinu $-C-O-C-F-$. Tato skupinu Lewisova kyselina napadá, což má za následek degradaci fluoretheru na různé degradační produkty a toxické chemikálie.

Příklady bezvodých fluoretherových sloučenin vzorce I použitelných v tomto vynálezu jsou sevofluran, enfluran, izofluran, methoxyfluran a desfluran. Doporučenou fluoretherovou sloučeninou pro použití v tomto vynálezu je sevofluran.

Způsoby přípravy sloučenin na bázi fluoretheru vzorce I jsou v oboru dobře známy a lze jich použít při přípravě kompozice podle tohoto vynálezu. Například sevofluran se může připravit způsoby popsanými v patentu US 3 689 571 a v patentu US 2 992 276, jež jsou zde nahrazeny odkazem.

Kompozice podle vynálezu obsahuje celkem od asi 98 % hmotnostních do asi 100 % hmotnostních fluoretherové sloučeniny se vzorcem I. Je výhodné, když kompozice obsahuje nejméně 99,0 % hmotnostních fluoretherových sloučenin.

Anestetická kompozice podle tohoto vynálezu rovněž obsahuje fyziologicky přijatelný inhibitor proti působení Lewisovy kyseliny. Zde použitý výraz „inhibitor Lewisovy kyseliny“ se vztahuje ke každé sloučenině, která reaguje s neobsazeným orbitalem Lewisovy kyseliny a tím blokuje její potenciální reaktivní místa. V kompozici podle tohoto vynálezu lze užít kteréhokoliv fyziologicky přijatelného inhibitoru Lewisovy kyseliny. Příklady inhibitorů proti účinkům Lewisovy kyseliny, jichž lze použít v kompozici podle tohoto vynálezu zahrnují vodu, butylovaný hydroxytoluen (1,6-bis(1,1-dimethylethyl)-4-methylfenol), methylparaben (methylester 4-hydroxybenzoové kyseliny), propylparaben (propylester 4-hydroxybenzoové kyseliny), propofol (2,6-diizopropylfenol) a thymol (5-methyl-2-(1-methylethyl)fenol).

Kompozice podle tohoto vynálezu obsahuje účinné stabilizační množství inhibitoru účinků Lewisovy kyseliny.

Soudí se, že účinné stabilizační množství inhibitoru proti účinkům Lewisovy kyseliny, jehož lze v kompozici použít, je asi 0,0150 % hmotnostních (ekvivalentů vody) až asi koncentrace nasyceného roztoku tohoto inhibitoru ve fluoretherové sloučenině. „Koncentrace nasyceného roztoku“ znamená koncentraci maximální rozpustnosti inhibitoru Lewisovy kyseliny ve fluoretherové kyselině. Je třeba mít na paměti, že tato koncentrace nasyceného roztoku může být závislá na teplotě. Tato koncentrace rovněž závisí na konkrétní použité fluoretherové sloučenině a konkrétním použitím inhibitoru Lewisovy kyseliny použitým v kompozici. Například když je fluoretherovou sloučeninou sevofluran a inhibitor Lewisovy kyseliny je voda, soudí se, že množství vody použité pro stabilizaci kompozice je 0,015 % hmotnostních až 0,14 % hmotnostních (koncentrace nasyceného roztoku). Je však třeba poznamenat, že když je kompozice vystavena účinku Lewisových kyselin, množství inhibitoru Lewisovy kyseliny v kompozici může klesat v důsledku reakce inhibitoru Lewisovy kyseliny s Lewisovou kyselinou, což zabraňuje nežádoucí degradační reakci Lewisovy kyseliny s kompozicí.

Voda je preferovaným inhibítozem účinků Lewisovy kyseliny pro použití v kompozici podle tohoto vynálezu. Lze použít přečištěné nebo destilované vody nebo kombinace obou. Jak výše uvedeno, že účinné množství vody, jež lze přidat ke kompozici, se považuje 0,015 % hmotnostních až 0,14 % hmotnostních a ještě výhodnější je množství 0,04 % hmotnostních až 0,08 % hmotnostních. Pro kterýkoliv jiný inhibitor Lewisovy kyseliny se musí na základě molů vody vypočíst molární ekvivalent.

Při expozici fluoretherové sloučeniny Lewisově kyselině fyziologicky přijatelný inhibitor Lewisovy kyseliny přítomný v kompozici odevzdá elektrony neobsazenému orbitalu Lewisovy kyseliny a mezi inhibítozem a Lewisovou kyselinou vytvoří kovalentní vazbu. Tím se zabrání Lewisově kyselině reagovat s alfa-fluoretherovou skupinou fluoretheru a degradovat její.

Kompozice podle tohoto vynálezu se může připravit různými způsoby. V jednom případě se nádoba, například skleněná láhev, nejdříve vymyje nebo vypláchne inhibítozem Lewisovy kyseliny a potom se naplní fluoretherovou sloučeninou. V případě potřeby se může nádoba po vymytí nebo výplachu částečně vysušit. Jakmile se láhev naplní fluoretherem, láhev se neprodyšně uzavře. Zde použitý výraz „částečně vysušit“ znamená neúplný způsob sušení, který zanechává residuum sloučeniny na nebo uvnitř vysušené nádoby. Zde rovněž použitý výraz „nádoba“ znamená nádrž vytvořenou ze skla, plastu, oceli nebo jiného materiálu použitelného pro uchování zboží. Příklady nádob zahrnují láhve, ampule, zkumavky, kádinky a podobně.

V jiném případě se inhibitor Lewisovy kyseliny přidává do vysušené nádoby před jejím naplněním fluoretherovou sloučeninou. Fluoretherová sloučenina se přidá do nádoby teprve poté, co se do nádoby vloží inhibitor Lewisovy kyseliny. Alternativně se může inhibitor Lewisovy kyseliny přidat do nádoby již obsahující fluoretherovou sloučeninu.

V jiném případě se může inhibitor Lewisovy kyseliny přidat do nádoby naplněné fluoretherovou sloučeninou v podmínkách zvýšené vlhkosti. Například se může voda přidat do nádoby naplněné fluoretherovou sloučeninou tím způsobem, že se nádoba umístí v komoře s řízenou vlhkostí na dobu dostatečně dlouhou, aby se v nádobě voda akumulovala.

Inhibitor účinků Lewisovy kyseliny se může ke kompozici přidat v kterémkoliv vhodném okamžiku výrobního způsobu, například na konci výrobního stupně před plněním do dopravních kontejnerů, které mohou mít obsah například 500 litrů. Vhodná množství kompozice se mohou rozdělit z těchto kontejnerů do obalů s rozměry vhodnějšími pro použití v průmyslu, například do skleněných láhví s obsahem 250 ml. Přitom se mohou užít malá množství kompozice obsahující vhodná množství inhibitoru Lewisovy kyseliny k vymytí nebo vypláchnutí nádob s cílem neutralizovat jakákoliv množství Lewisovy kyseliny přítomné v nádobě. Po neutralizaci Lewisovy kyseliny se nádoba nebo kontejner může vyprázdnit a před jejím uzavřením se do ní může přidat další dávka fluoretherové sloučeniny.

V dalším jsou uvedeny příklady ilustrující tento vynález, které však nemají omezovat jeho rozsah.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Aktivovaný oxid hlinitý jako Lewisova kyselina

Sklo typu III sestává hlavně z oxidu křemičitého, oxidu vápenatého, oxidu sodného a oxidu hlinitého. Oxid hlinitý je znám jako Lewisova kyselina. Za normálních okolností je základní

sklovitá hmota inertní vůči sevofluranu. Za určitých okolností však (prostředí kyselin, bezvodé prostředí) může být povrch skla atakován nebo pozměněn a potom vystavuje sevofluran styku s aktivními centry Lewisovy kyseliny – oxidu hlinitého.

- 5 Účinek vody na degradaci sevofluranu byl studován přidáváním různých množství aktivovaného oxidu hlinitého k 20 ml sevofluranu obsahujícího tři koncentrace vlhkosti: 1) 20 ppm vody, které bylo odměřeno a žádné další množství nebylo přidáno; 2) příravek vody 100 ppm; 3) příravek vody 260 ppm. Tabulka 1 ukazuje složení základní sklovité hmoty použité v tomto testu.

10

Tabulka 1

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

- 20 ppm vody odpovídá 0,0022 % hmotnostním vody. Vzorky se zahřívaly při 60 °C a po 22 hodinách analyzovaly plynovou chromatografií. Obrázek 1 ukazuje, že v přítomnosti téhož množství oxidu hlinitého (50 mg) klesá stupeň degradace sevofluranu s rostoucím množstvím vody (řádka A v tabulce 1). Podobný trend byl pozorován v případě 20 mg a 10 mg oxidu hlinitého (řádky B a C).

20 Příklad 2

Degradace ampulí sevofluranu teplem za příravku vody a bez tohoto příravku

- 25 Do čisté ampule obsahu 50 ml typu I se uložilo asi 20 ml sevofluranu a do jiné ampule se uložilo asi 20 ml sevofluranu a 1300 ppm vody. Obě ampule se zatavily v plameni a pak se na tři hodiny vložily do autoklávu při 119 °C. Pak se obsahy obou ampulí analyzovaly plynovou chromatografií. Obrázek 2 ukazuje, že sevofluran v první ampuli degradoval. Obrázek 3 ukazuje, že sevofluran ve druhé ampuli nedegradoval, což byl důsledek inhibitoru proti účinku Lewisovy kyseliny, jmenovitě přidané vody.

30

Příklad 3

Výzkum degradace sevofluranu v ampulích za příravku vody (109 ppm až 951 ppm).

35

- Pro studium účinku různých koncentrací vody při inhibici degradace sevofluranu se použilo skleněných ampulí typu I. Do každé ampule se přidalo asi 20 ml sevofluranu a různá množství vody v rozmezí od 109 ppm do asi 951 ppm. Potom byly ampule zataveny. Všechny deset ampulí se naplnilo sevofluranem a různými dávkami vody. Pět z těchto ampulí patřilo do souboru A a dalších 5 do souboru B. Potom se ampule vložily na tři hodiny do autoklávu při 119 °C. Vzorky ze souboru A se na noc vložily do mechanické třepačky s cílem přivést kapalinu do styku s povrchem skla. Připravily se vzorky ze souboru B aniž by se obsah ampulí takto kontaktoval s povrchem skla. Rovněž bylo připraveno několik kontrolních vzorků. Dvě ampule (kontrolní

40

- 5 ampule 1 a kontrolní ampule 2), které neprošly autoklávem a láhev (kontrolní) byly každá naplněny 20 ml sevofluranu. Do kontrolních vzorků nebyla přidána voda a kontrolní vzorky nebyly přes noc protřepávány. Plynovou chromatografií se změřil obsah hexafluorizopropanolu (HFIP) a veškerých degradačních produktů (včetně methylen glykolbishexafluorizopropyletheru, dimethylen glykolbishexafluorizopropyletheru, methylen glykolfluormethylhexafluorizopropyletheru). V následující tabulce 2 jsou ukázány výsledky.

Tabulka 2

Vzorek	Celková vypočtená vlhkost (ppm)	pH	HFIP (ppm)	Veškeré degr. prod. bez HFIP (ppm)
kontrolní láhev		6,0	6	57
kontrolní ampule 1, RT		3,0	7	50
kontrolní ampule 2, RT		4,0	6	51
soubor A, protřepáván přes noc				
1	109	0	1,525	201614
2	206	0	2,456	105518
3	303	0	4,027	127134
4	595	5,0	7	82
5	951	5,0	12	84
soubor B (neprotřepáván)				
1	109	0	1,936	195364
2	206	0	3,390	170869
3	303	0	5,269	101845
4	595	6,0	21	107
5	951	6,0	10	63

10

Výsledky v tabulce 2 ukazují, že v případě ampulí v souboru A a v souboru B postačovalo alespoň 595 ppm vody k tomu, aby inhibovalo degradaci sevofluranu. Z výsledků vyplývá, že není významný rozdíl mezi ampulemi, které byly protřepávány přes noc, a ostatními.

15

Příklad 4

Výzkum degradace sevofluranu při 60 nebo 40 °C v ampulích při použití sevofluranu s přidávkou vody.

- Pro výzkum účinku různých koncentrací vody a různých teplot na inhibici degradace sevofluranu bylo použito čistých skleněných ampulí typu I. Ke každé ampuli se přidalo asi 20 ml sevofluranu a různá množství vody v rozmezí od asi 109 ppm do asi 951 ppm. Potom byly ampule zataveny v plameni. Pro urychlení degradačního procesu se vzorky se všemi koncentracemi vystavovaly dvěma rozdílným teplotním režimům. Vzorky byly na 144 hodin umístěny v komoře ustálené při 60 °C nebo na 200 hodin v komoře ustálené při 40 °C. Výsledný sevofluran v každém ze vzorků byl analyzován plynovou chromatografií a zjišťováno pH. Měřil se jednak hexafluorizopropylalkohol (HFIP), jednak veškeré degradační produkty sevofluranu.
- 10 Výsledky jsou v následující tabulce 3.

Tabulka 3

Vzorek	Celková vypočtená vlhkost (ppm)	pH	HFIP (ppm)	Veškeré degr. produkty (ppm)
Přídavek vody, 60 °C, 144 h.				
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
Přídavek vody, 40 °C, 200 h.				
6-1	žádná voda	0	232	102435
6-2	žádná voda	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

15

Výsledky v tabulce 3 ukazují, že při 40 °C po dobu 200 hodin koncentrace nad 206 ppm vody inhibují degradaci sevofluranu. U vzorků uložených při 60 °C po dobu 144 hodin inhibují degradaci sevofluranu koncentrace nad 303 ppm vody. Tyto údaje naznačují, že při vzrůstající teplotě vzrůstá i množství vody potřebné pro inhibici degradace sevofluranu.

20

Příklad 5

Degradace sevofluranu v aktivovaných láhvích z jantarového skla typu III

5

Byly testovány skleněné láhve jantarové barvy typu III používané pro ukládání degradovaného sevofluranu. Byly vybrány ty láhve, které vykazovaly značný rozsah naleptání uvnitř láhví. Takto bylo vybráno celkem deset láhví z jantarového skla typu III. Degradovaný sevofluran obsažený v láhvích byl vylit a láhve byly několikrát vypláchnuty nedegradovaným čerstvým sevofluranem. Do každé láhve se přidalo asi 100 ml nedegradovaného sevofluranu obsahujícího asi 20 ml vody. U všech vzorků se provedla plynová analýza jednak v čase 0, jednak po zahřívání při 50 °C po dobu 18 hodin. Měřil se obsah hexafluorizopropylalkoholu (HFIP) a dimethylenglykoetheru (P2). Výsledky ukazují následující tabulky 4 a 5.

15

Tabulka 4

Výsledky v čase 0

Láhev č.	Degradační produkty (ppm)		
	HFIP	P2	celkem
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

20

Tabulka 5

Výsledky při 50 °C po 18 hodinách

Láhev č.	Degradační produkty (ppm)		
	HFIP	P2	celkem
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

5

Výsledky v tabulkách 4 a 5 ukazují, že skleněné povrchy v těchto láhvích byly degradovaným sevofluranem „aktivovány“. „Aktivované“ povrchy skla takto sloužily jako iniciátory degradace čerstvého sevofluranu.

10

Příklad 6

Doplňkový výzkum degradace sevofluranu v aktivovaných láhvích z jantarového skla typu III.

- 15 Rozsah degradace sevofluranu ve všech láhvích z příkladu 5 byl kvantifikován plynovou chromatografií. Těchto deset láhví bylo rozděleno do dvou skupin, kontrolní skupiny Sevo (láhve 2, 3, 5, 7, 8) a výzkumné skupiny Sevo (láhve 1, 4, 6, 9, 10).

- 20 Všech deset láhví se opakovaně vypláchlo nedegradovaným sevofluranem obsahujícím 20 ppm vody. V případě pěti láhví kontrolní skupiny Sevo se do každé láhve přidalo 100 ml sevofluranu obsahujícího asi 20 ml vody. V případě výzkumné skupiny Sevo se do každé láhve přidalo 100 ml sevofluranu obsahujícího přídatek asi 400 ppm vody.

- 25 Všechny vzorky byly analyzovány plynovou chromatografií v čase 0 a po zahřívání na 50 °C po dobu 18 hodin. Měřil se obsah hexafluorizopropylalkoholu (HFIP), dimethylenglykolbishexafluoretheru (P2) a veškerých degradačních produktů. Tabulka 6 ukazuje výsledky.

Tabulka 6

Výsledky v čase 0 a po 18 hodinách

Čas	Degradační produkty (ppm)					
	HFIP		P2		Celkem	
	0 h.	18 h.	0 h.	18 h.	0 h.	18 h.
Kontrolní skupina, (20 ppm vody)						
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
Výzkumná skupina, (400 ppm vody)						
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

- 5 Výsledky v tabulce 6 ukazují, že v čase 0 nebyla pozorována ve srovnání s výsledky v čase 0 v tabulce 4 významnější degradace sevofluranu. Výsledky v tabulce 6 ukazují, že ve výzkumné skupině Sevo (400 ppm vody) se podstatně snížila degradace sevofluranu. Množství degradačních produktů P2 (dimethylenglykolbishafluorizopropylether) a S1 (methylenglykolfluormethylhexafluorizopropylether) bylo mnohem menší než v kontrolní skupině 1 (20 ppm vody).
- 10 Koncentrace HFIP ve výzkumné skupině Sevo však byla dosti vysoká, což naznačuje, že skleněné povrchy byly dosud poněkud aktivní.

- 15 Obrázek 4 ukazuje grafické srovnání degradačního produktu dimethylenglykolbishafluorizopropyletheru (P2) na základě údajů v tabulkách 5 a 6. Obrázek 5 ukazuje grafické srovnání degradačního produktu methylenglykolfluormethylhexafluorizopropyletheru (S1) na základě údajů v příkladech 5 a 6. Obrázek 4 i obrázek 5 ukazují, že degradaci sevofluranu inhibuje přídavek 400 ppm vody.

20 Příklad 7

Doplňkový výzkum degradace sevofluranu v aktivovaných láhvích z jantarového skla III typu.

Z pěti láhví výzkumné skupiny Sevo z příkladu 6 se odlíl sevofluran. Všechny láhve se důkladně vypláchly čerstvým sevofluranem. Potom se všechny láhve naplnily přibližně 125 ml sevofluranu saturovaného vodou. Potom se všech pět láhví umístilo na mechanicky hnaný válec na přibližně dvě hodiny, který zajistil, že voda kontaktovala všechny vnitřní aktivované skleněné povrchy. Potom se vodou nasycený sevofluran ze všech láhví vylil a nahradil 100 ml sevofluranu obsahujícího přídavek 400 ppm vody. Analýza plynovou chromatografií se prováděla po zahřátí na 50 °C po dobu 18 hodin, 36 hodin a 178 hodin. Měřily se bishexafluorizopropylether (P2) a úhrn všech degradačních produktů. Výsledky jsou uvedeny níže v tabulce 7.

Tabulka 7

Čas	Degradační produkty (ppm)					
	HFIP		P2		Degr. prod. celkem	
	36 h.	178 h.	36 h.	178 h.	36 h.	178 h.
Výzkumná skup., (400 ppm vody)						
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

Výsledky uvedené v tabulce 7 ukazují, že degradace sevofluranu byla ve velkém rozsahu inhibována stykem aktivovaných skleněných povrchů se sevofluranem nasyceným vodou před zahříváním.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Kompozice anestetika obsahující fluoretherovou sloučeninu s fluoretherovou skupinou v poloze alfa, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že fluoretherovou sloučeninou je sevofluran a kompozice dále obsahuje vodu v množství poskytující koncentraci vody v této kompozici mezi 0,015 % hmotnostních a stupněm nasycení vody v přítomném množství sevofluranu, přičemž kompozice je prostá natronového vápna.

2. Způsob prevence degradace sevofluranu Lewisovou kyselinou, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se použije inhibitor Lewisovy kyseliny v množství dostatečném k prevenci degradace přítomného množství sevofluranu Lewisovou kyselinou a sevofluran a uvedený inhibitor Lewisovy kyseliny se uvedou do styku.

3. Způsob podle nároku 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že inhibitor Lewisovy kyseliny je vybrán ze skupiny, kterou tvoří voda, butylovaný hydroxytoluen, methylparaben, propylparaben, propofol a thymol.

5

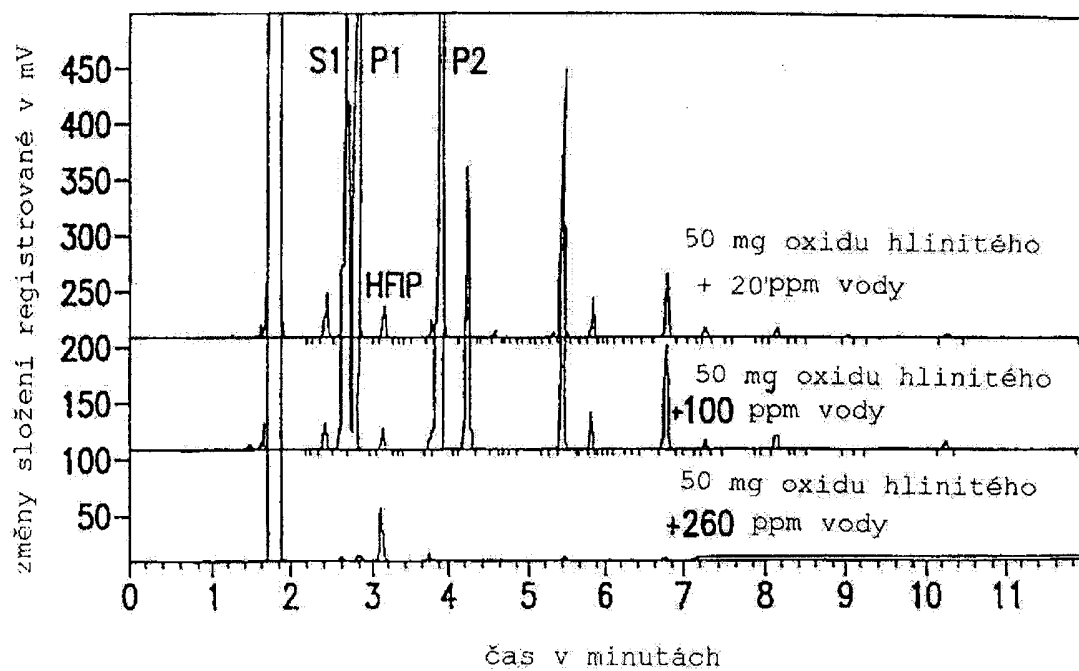
4. Způsob podle nároku 2, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že inhibitor Lewisovy kyseliny je voda.

10

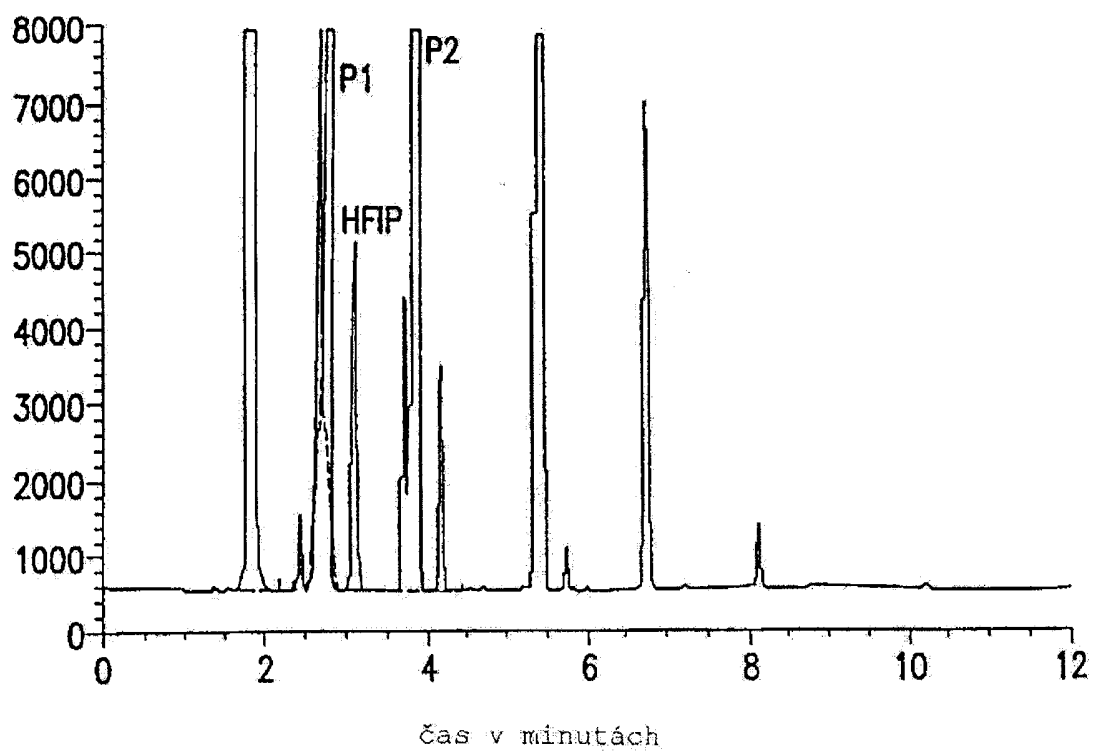
5. Způsob podle nároku 4, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že množství vody ve výsledné anestetické formulaci je 0,015 % hmotnostních až 0,14 % hmotnostních.

15

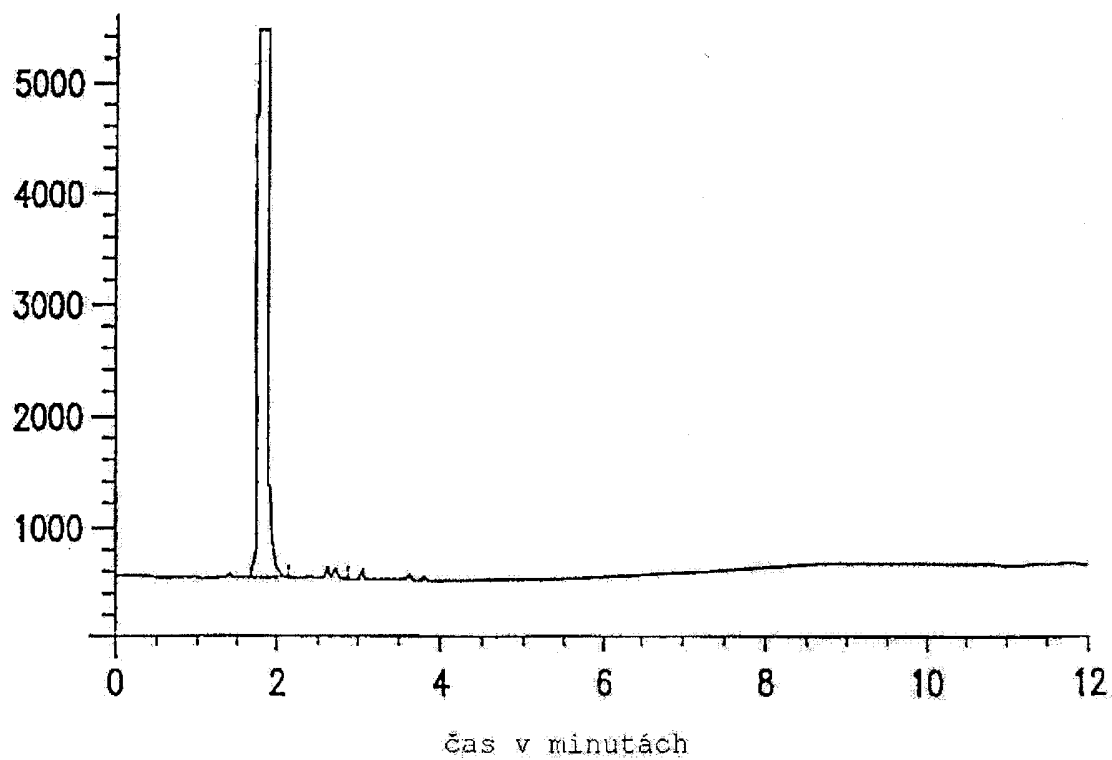
5 výkresů



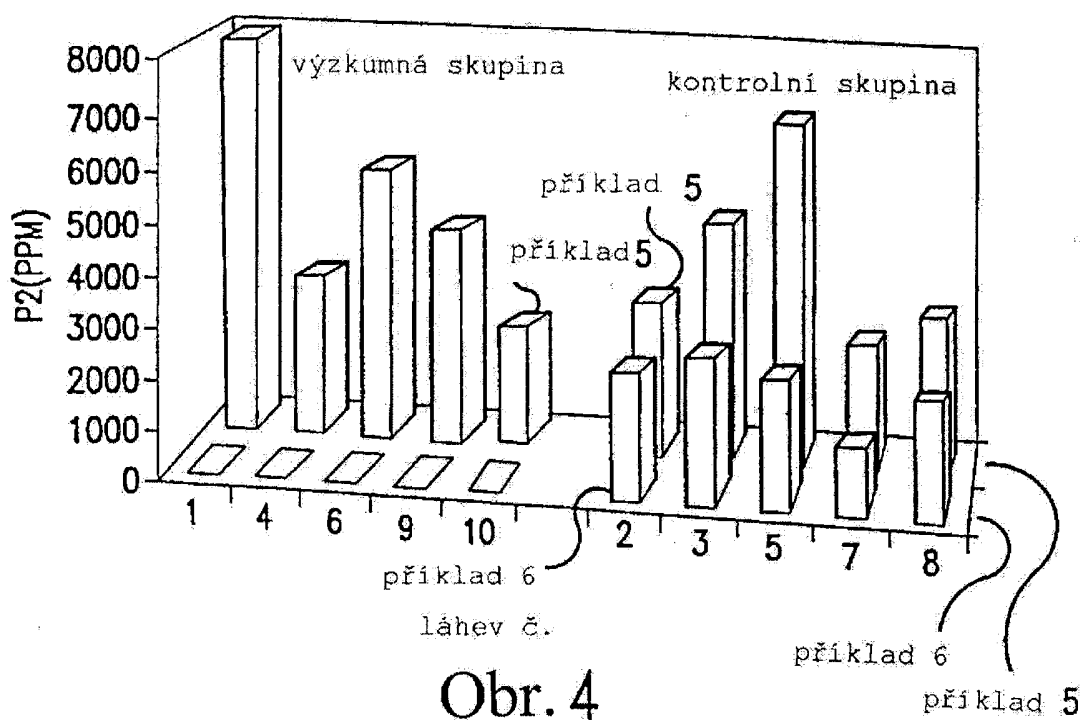
Obr. 1



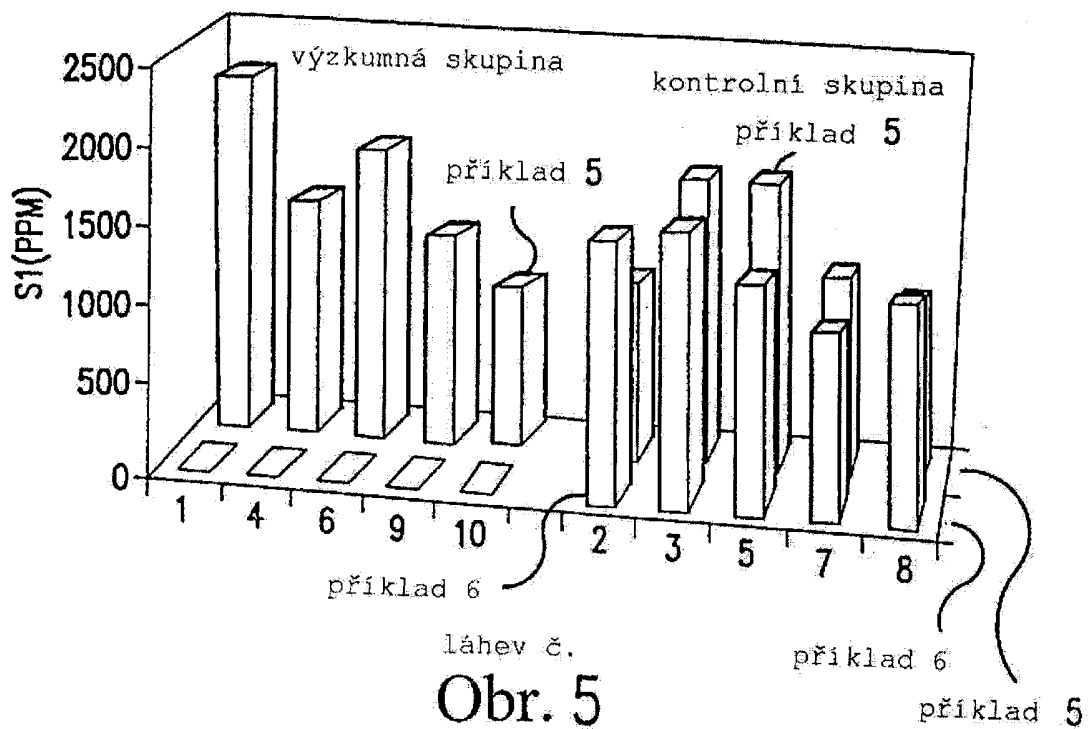
Obr. 2



Obr. 3



Obr. 4



láhev č.
Obr. 5

Konec dokumentu