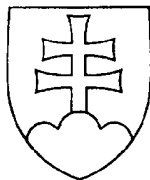


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

284 243

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

A61K 31/08

A61K 47/02

A61K 47/10

A61K 47/14

- (21) Číslo prihlášky: **861-99**
(22) Dátum podania prihlášky: **23. 1. 1998**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **1. 12. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **12/2004**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **08/789 679**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **27. 1. 1997**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **12. 6. 2000**
Vestník ÚPV SR č.: **06/2000**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **29. 10. 2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US98/01376**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO98/32430**

(73) Majiteľ: **ABBOTT LABORATORIES, Abbott Park, IL, US;**
CENTRAL GLASS COMPANY, LTD., Chiyoda-Ku, Tokyo, JP;

(72) Pôvodca: **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) Zástupca: **ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN, v. o. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Kompozícia na báze fluoroéterov a spôsoby inhibície ich degradácie v prítomnosti Lewisovej kyseliny**

(57) Anotácia:

Kompozícia anestetika obsahuje fluoroéterovú zlúčeninu s fluoroéterovou skupinou v polohe α , kde fluoroéterovou zlúčeninou je sevoflurán a kompozícia ďalej obsahuje vodu v množstve poskytujúcom koncentráciu vody v tejto kompozícii medzi 0,015 % hmotnostných a stupňom nasýtenia vody v prítomnom množstve sevofluránu, pričom kompozícia je bez natronového vápna. Spôsob prevencie degradácie sevofluránu Lewisovou kyselinou, kde sa použije inhibitor Lewisovej kyseliny v množstve dostatočnom na prevenciu degradácie prítomného množstva sevofluránu Lewisovou kyselinou a sevoflurán a uvedený inhibitor Lewisovej kyseliny sa uvedú do styku. Kompozícia má zlepšenú stabilitu a nedegraduje v prítomnosti Lewisovej kyseliny.

SK 284243 B6

Oblasť techniky

Tento vynález sa všeobecne týka stabilných kompozícií na báze fluoroéterov s anestetickým účinkom, ktoré sa v prítomnosti Lewisovej kyseliny nedegradujú. Tento vynález sa tiež týka spôsobu inhibície degradácie fluoroéterov v prítomnosti Lewisovej kyseliny.

Doterajší stav techniky

Zlúčeniny na báze fluoroéterov sa bežne používajú ako anestetiká. Príklady zlúčenín typu fluoroéterov používaných ako anestetiká zahŕňujú sevoflurán (fluorometyl-2,2,2-trifluór-1-(trifluórmetyl)etyléter, enflurán ((±)-2-chlór-1,1,2-trifluóretyldifluórmetyléter), izoflurán (1-chlór-2,2,2-trifluóretyldifluórmetyléter), metoxyflurán (2,2-dichlór-1,1-difluóretyldifluórmetyléter) a desflurán ((±)-2-difluór-metyl-1,2,2,2-tetrafluóretyléter).

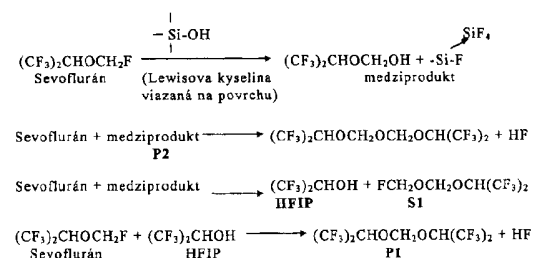
Aj keď sú fluoroétery vynikajúce anestetiká, bolo zistené, že niektoré z nich majú problémy so stabilitou. Presnejšie povedané, bolo zistené, že určité fluoroétery sa v prítomnosti jednej alebo viacerých Lewisových kyselín rozkladajú na niekoľko produktov vrátane potenciálne toxických chemikálií, ako je kyselina fluorovodíková. Kyselina fluorovodíková je jedovatá pri požití i vdýchnutí a silne leptá pokožku a membrány slizníc. Preto tejto degradácii fluoroéterov na zlúčeniny, ako je fluorovodíková kyselina, venujú zdravotníci veľkú pozornosť.

Bolo zistené, že k degradácii fluoroéterov dochádza v sklenených nádobách. Predpokladá sa, že degradácia fluoroéterov v sklenených nádobách je aktivovaná stopovým množstvom Lewisovej kyseliny prítomnej v nádobe. Zdrojom Lewisových kyselín môžu byť oxidy hliníka, ktoré sú prirodzenou zložkou skla.

Keď stena sklenenej nádoby časom zmení svoju povahu alebo dôjde k jej poleptaniu, je oxid hlinitý vystavený účinkom obsahu nádoby, s ktorým je v kontakte. Potom Lewisove kyseliny atakujú fluoroéter a degradujú ho.

Napríklad, keď sa fluororéter sevoflurán dostane do styku s jednou alebo viacerými Lewisovými kyselinami v sklenenej nádobe v bezvodých podmienkach, Lewisova kyselina iniciuje degradáciu sevofluránu na fluorovodíkovú kyselinu a niekoľko degradačných produktov. Degradačnými produktmi sevofluránu sú hexafluórizopropylalkohol, metylénglykolbischexafluórizopropyléter, dimetylénglykolbischexafluórizopropyléter a metylénglykolfluórmetylhexafluórizopropyléter. Kyselina fluorovodíková ďalej napadá sklenený povrch a odkrýva povrch skla ďalšiemu účinku Lewisovej kyseliny. To má za následok ďalšiu degradáciu sevofluránu.

Degradačný mechanizmus sevofluránu v prítomnosti Lewisovej kyseliny sa môže znázorniť takto:



Skratka	Názov zlúčeniny	Vzorec
HFIP	hexafluórizopropylalkohol	(CF ₃) ₂ CHOH
P1	metylénglykolbischexafluórizopropyléter	(CF ₃) ₂ CHOCH ₂ OCH(CF ₃) ₂
P2	dimetylénglykolbischexafluórizopropyléter	(CF ₃) ₂ CHOCH ₂ OCH ₂ OCH(CF ₃) ₂
S1	metylénglykolfluórmetylhexafluórizopropyléter	(CF ₃) ₂ CHOCH ₂ OCH ₂ F

Preto v odbore pretrváva potreba nájsť stabilné anestetikum obsahujúce zlúčeniny na báze fluoroéterov, ktoré by nedegradovali v prítomnosti Lewisovej kyseliny.

Podstata vynálezu

Tento vynález zahrnuje stabilnú anestetickú kompozíciu obsahujúcu fluoroéterovú zlúčeninu s fluoroéterovou skupinou v polohe alfa, ktorej podstata spočíva v tom, že ďalej obsahuje účinné stabilizačné množstvo inhibítora Lewisovej kyseliny. Fluoroéterovou zlúčeninou je sevoflurán a inhibítorom Lewisovej kyseliny je voda. V kompozícii nie je prítomné natronové vápno. Kompozíciu je možné pripraviť pridaním inhibítora Lewisovej kyseliny k fluoroéterovej zlúčenine, pridaním fluoroéterovej zlúčeniny k inhibítoru Lewisovej kyseliny alebo vymytím nádoby inhibítorom Lewisovej kyseliny a následným pridaním fluoroéterovej zlúčeniny.

Tento vynález sa tiež týka spôsobu stabilizácie fluoroéterovej zlúčeniny s fluoroéterovou skupinou v polohe alfa. Spôsob zahrnuje prídanie stabilizujúceho účinného množstva inhibítora Lewisovej kyseliny k fluoroéterovej zlúčenine s cieľom prevencie degradácie fluoroéterovej zlúčeniny Lewisovou kyselinou. Fluoroéterovou zlúčeninou je sevoflurán a výhodným inhibítorom Lewisovej kyseliny je voda.

Podstata vynálezu spočíva v anestetickú kompozíciu obsahujúcu fluoroéterovú zlúčeninu s fluoroéterovou skupinou v polohe alfa, kde kompozícia ďalej obsahuje inhibítor Lewisovej kyseliny v množstve poskytujúcom koncentráciu v tejto kompozícii medzi 0,015 % hmotnostných a stupňom nasýtenia inhibítora Lewisovej kyseliny v prítomnom množstve fluoroéterovej zlúčeniny, kde fluoroéterovou zlúčeninou je sevoflurán a inhibítorom Lewisovej kyseliny je voda. Kompozícia je bez natronového vápna.

Podstata vynálezu spočíva tiež v spôsobe prevencie degradácie fluoroéterovej zlúčeniny Lewisovou kyselinou, pri ktorom sa použije inhibítor Lewisovej kyseliny v množstve dostatočnom na prevenciu degradácie prítomného množstva fluoroéterovej zlúčeniny Lewisovou kyselinou a fluoroéterová zlúčenina a uvedený inhibítor Lewisovej kyseliny sa uvedú do styku.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Obrázok 1 ukazuje chromatogram dokazujúci, že v prítomnosti tohto množstva oxidu hlinitého (50 mg) klesá degradácia sevofluránu s rastúcim množstvom vody. Zistené degradačné produkty sevofluránu na obrázku 1 sú hexafluórizopropylalkohol (HFIP), metylénglykolbischexafluórizopropyléter (P1), dimetylénglykolbischexafluórizopropyléter (P2) a metylénglykolfluórmetylhexafluórizopropyléter (S1).

Obrázok 2 ukazuje chromatogram znázorňujúci degradáciu sevofluránu po zahrievaní v autokláve na 119 °C počas 3 hodín.

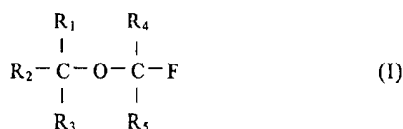
Obrázok 3 ukazuje chromatogram znázorňujúci inhibičný účinok vody pri degradácii sevofluránu po zahrievaní v autokláve na 119 °C počas 3 hodín.

Obrázok 4 ukazuje stĺpcový diagram porovnávajúci de-gradáciu produktu P2 sevofluránu vo fľaškách z jantárového skla aktivovaného typu III z príkladov 5 a 6. Graf ukazuje, že degradácia sevofluránu je inhibovaná prídavkom 400 ppm vody.

Obrázok 5 ukazuje stĺpcový diagram porovnávajúci de-gradáciu produktu S1 sevofluránu vo fľaškách z jantárového skla aktivovaného typu III z príkladov 5 a 6. Graf ukazuje, že degradácia sevofluránu je inhibovaná prídavkom 400 ppm vody.

Tento vynález poskytuje stabilnú anestetickú kompozíciu, ktorá nedegraduje v prítomnosti Lewisovej kyseliny a týka sa tiež spôsobov prípravy uvedených anestetických kompozícií.

Anestetická kompozícia podľa tohto vynálezu obsahuje najmenej jednu bezvodú fluoroéterovú zlúčeninu. Tu použitý termín „bezvodý“ znamená, že fluoroéterová zlúčenina obsahuje menej než asi 50 ppm vody. Fluoroéterová zlúčenina použitá v kompozícii zodpovedá uvedenému vzorcu (I).



Vo vzorci (I) môže byť každé R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_5 nezávisle vodík, halogén, alkylová skupina s 1 až 4 uhlíkovými atómami (alkyl C_1 - C_4), alebo substituovaný alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atómami (substituovaný alkyl C_1 - C_4). Vo výhodnom uskutočnení vzorca (I) predstavujú R_1 a R_3 substituovaný alkyl CF_3 a R_2 , R_4 a R_5 sú vodíky.

Tu používaný termín „alkyl“ sa týka alkylovej skupiny s priamym alebo rozvetveným reťazcom odvodeným od nasýteného uhľovodíka odstránením vodíkového atómu. Príklady alkylových skupín zahŕňajú metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, *sec-butyl*, izobutyl, *tert-butyl* a podobne. Tu používaný termín „substituovaný alkyl“ znamená alkylovú skupinu substituovanú jednou alebo viacerými skupinami substituentov, ako je halogén, aminoskupina, metoxy-, difluórmetyl-, trifluórmetyl-, dichlórmetyl-, chlórfluórmetylskupina a podobne. Tu používaný termín „halogén“ sa týka elektronegatívnych prvkov skupiny VII.A periodickej tabuľky.

Fluoroéterové zlúčeniny vzorca (I) obsahujú alfa-fluoroéterovú skupinu -C-O-C-F-. Túto skupinu napadá Lewisova kyselina, čo má za následok degradáciu fluoroéteru na rôzne degradačné produkty a toxické chemikálie.

Príklady bezvodých fluoroéterových zlúčení vzorca (I) použiteľných v tomto vynáleze sú sevoflurán, enflurán, izoflurán, metoxyflurán a desflurán. Odporúčenou fluoroéterovou zlúčeninou na použitie v tomto vynáleze je sevoflurán.

Spôsoby prípravy zlúčení na báze fluoroéteru vzorca (I) sú v odbore dobre známe a je možné ich použiť pri príprave kompozície podľa tohto vynálezu. Napríklad sevoflurán sa môže pripraviť spôsobmi opísanými v patente USA č. 3,689,571 a v patente USA č. 2,992,276, ktoré sú tu nahradené odkazom.

Kompozícia podľa vynálezu obsahuje celkom od asi 98 % hmotnostných do asi 100 % hmotnostných fluoroéterovej zlúčeniny so vzorcom (I). Je výhodné, keď kompozícia obsahuje najmenej 99,0 % hmotnostných fluoroéterových zlúčení.

Anestetická kompozícia podľa tohto vynálezu takisto obsahuje fyziologicky prijateľný inhibítor proti pôsobeniu

Lewisovej kyseliny. Tu použitý výraz „inhibítor Lewisovej kyseliny“ sa vzťahuje ku každej zlúčenine, ktorá reaguje s neobsadeným orbitálom Lewisovej kyseliny a tým blokuje jej potenciálne reaktívne miesta. V kompozícii podľa tohto vynálezu je možné použiť ktorýkoľvek fyziologicky prijateľný inhibítor Lewisovej kyseliny. Príklady inhibítorov proti účinkom Lewisovej kyseliny, ktoré je možné použiť v kompozícii podľa tohto vynálezu zahŕňujú vodu, butylováný hydroxytoluén (1,6-bis(1,1-dimetyltetyl)-4-metylphenol), metylparabén (metylester 4-hydroxybenzoovej kyseliny), propylparabén (propylester 4-hydroxybenzoovej kyseliny), propofol (2,6-diizopropylphenol) a tymol (5-metyl-2-(1-metyltetyl)phenol).

Kompozícia podľa tohto vynálezu obsahuje účinné stabilizačné množstvo inhibítora účinkov Lewisovej kyseliny.

Predpokladá sa, že účinné stabilizačné množstvo inhibítora proti účinkom Lewisovej kyseliny, ktoré je možné v kompozícii použiť, je asi 0,0150 % hmotnostných (ekvivalentov vody) až asi koncentrácie nasýteného roztoku tohto inhibítora v fluoroéterovej zlúčenine. „Koncentrácia nasýteného roztoku“ znamená maximálnu koncentráciu rozpustnosti inhibítora Lewisovej kyseliny vo fluoroéterovej kyseline. Je treba mať na pamäti, že táto koncentrácia nasýteného roztoku môže byť závislá od teploty. Táto koncentrácia taktiež závisí od konkrétnej použitej fluoroéterovej zlúčeniny a konkrétneho použitého inhibítora Lewisovej kyseliny použitom v kompozícii. Napríklad, keď je fluoroéterovou zlúčeninou sevoflurán a inhibítor Lewisovej kyseliny je voda, predpokladá sa, že množstvo vody použité na stabilizáciu kompozície je od asi 0,0150 % hmotnostných do asi 0,14 % hmotnostných (koncentrácie nasýteného roztoku). Je však treba poznamenať, že keď je kompozícia vystavená účinku Lewisových kyselín, množstvo inhibítora Lewisovej kyseliny v kompozícii môže klesať v dôsledku reakcie inhibítora Lewisovej kyseliny s Lewisovou kyselinou, čo zabraňuje nežiaducej degradačnej reakcii Lewisovej kyseliny s kompozíciou.

Voda je preferovaným inhibítorom účinkov Lewisovej kyseliny na použitie v kompozícii podľa tohto vynálezu. Je možné použiť prečistenú alebo destilovanú vodu alebo kombináciu oboch. Ako je uvedené, za účinné množstvo vody, ktoré je možné pridať ku kompozícii, sa považuje asi 0,0150 % hmotnostných až asi 0,14 % hmotnostných a najvýhodnejšie je množstvo asi 0,0400 % hmotnostných až asi 0,0800 % hmotnostných. Pre ktorýkoľvek iný inhibítor Lewisovej kyseliny sa musí na základe molov vody vypočítať molárny ekvivalent.

Pri vystavení fluoroéterovej zlúčeniny Lewisovej kyseline, fyziologicky prijateľný inhibítor Lewisovej kyseliny prítomný v kompozícii odovzdá elektróny neobsadenému orbitálu Lewisovej kyseliny a medzi inhibítorom a Lewisovou kyselinou vytvorí kovalentnú väzbu. Tým sa zabráni Lewisovej kyseline reagovať s alfafluoroéterovou skupinou fluoroéteru a degradovať ju.

Kompozícia podľa tohto vynálezu sa môže pripraviť rôznymi spôsobmi. V jednom prípade sa nádoba, napríklad sklenená fľaša, najskôr vymyje alebo vypláchne inhibítorom Lewisovej kyseliny a potom sa naplní fluoroéterovou zlúčeninou. V prípade potreby sa môže nádoba po vymytí alebo vyplachu čiastočne vysušiť. Akonáhle sa fľaša naplní fluoroéterom, fľaša sa nepriedušne uzavrie. Tu použitý výraz „čiastočne vysušiť“ znamená neúplný spôsob sušenia, ktorý zanecháva rezíduum zlúčeniny na vysušenej alebo vnútri vysušenej nádoby. Tu takisto použitý výraz „nádoba“ znamená nádrž vytvorenú zo skla, plastu, ocele alebo iného materiálu použiteľného na uchovávanie tovaru. Prí-

klady nádob zahrnujú fľaše, ampuly, skúmavky, kadičky a podobne.

V inom prípade sa inhibítor Lewisovej kyseliny pridáva do vysušenej nádoby pred jej naplnením fluoroéterovou zlúčeninou. Fluoroéterová zlúčenina sa pridá do nádoby až potom, čo sa do nádoby vloží inhibítor Lewisovej kyseliny. Alternatívne sa môže inhibítor Lewisovej kyseliny pridať do nádoby už obsahujúcej fluoroéterovú kyselinu.

V inom prípade sa môže inhibítor Lewisovej kyseliny pridať do nádoby naplnenej fluoroéterovou zlúčeninou v podmienkach zvýšenej vlhkosti. Napríklad sa môže voda pridať do nádoby naplnenej fluoroéterovou zlúčeninou tým spôsobom, že sa nádoba umiestni v komore s riadenou vlhkosťou na čas dostatočne dlhý, aby sa v nádobe voda akumulovala.

Inhibítor účinkov Lewisovej kyseliny sa môže ku kompozícii pridať v ktoromkoľvek vhodnom okamihu výrobného spôsobu, napríklad na konci výrobného stupňa pred plnením do dopravných kontajnerov, ktoré môžu mať obsah napríklad 500 litrov. Vhodné množstvá kompozície sa môžu rozdeliť z týchto kontajnerov do obalov s rozmermi vhodnejšími na použitie v priemysle, napríklad do sklenených fliaš s obsahom 250 ml. Pritom sa môže použiť malé množstvo kompozície obsahujúcej vhodné množstvo inhibítora Lewisovej kyseliny na vymytie alebo vypláchnutie nádob s cieľom neutralizovať akékoľvek množstvo Lewisovej kyseliny prítomné v nádobe. Po neutralizácii Lewisovej kyseliny sa nádoba alebo kontajner môže vyprázdniť a pred jej uzavretím sa do nej môže pridať ďalšia dávka fluoroéterovej zlúčeniny.

V ďalšom sú uvedené príklady ilustrujúce tento vynález, ktoré však nemajú obmedzovať jeho rozsah.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Aktivovaný oxid hlinitý ako Lewisova kyselina

Sklo typu III pozostáva hlavne z oxidu kremičitého, oxidu vápenatého, oxidu sodného a oxidu hlinitého. Oxid hlinitý je známy ako Lewisova kyselina. Za normálnych okolností je základná sklovitá hmota inertná proti sevofluoránu. Za určitých okolností však (prostredie kyselín, bezvodé prostredie) môže byť povrch skla atakovaný alebo pozmenený a potom vystavuje sevofluorán styku s aktívnymi centrami Lewisovej kyseliny - oxidu hlinitého.

Účinok vody na degradáciu sevofluoránu bol študovaný pridávaním rôznych množstiev aktivovaného oxidu hlinitého k 20 ml sevofluoránu obsahujúceho tri koncentrácie vlhkosti: 1. 20 ppm vody, ktoré bolo odmerané a žiadne ďalšie množstvo nebolo pridané; 2. prídavok vody 100 ppm; 3. prídavok vody 260 ppm. Tabuľka 1 ukazuje zloženie základnej sklovitej hmoty použitej v tomto teste.

Tabuľka 1

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

20 ppm vody zodpovedá 0,0022 % hmotnostným vody. Vzorky sa zahrievajú pri 60 °C a po 22 hodinách analyzovali plynovou chromatografiou. Obrázok 1 ukazuje, že v

prítomnosti toho istého množstva oxidu hlinitého (50 mg) klesá stupeň degradácie sevofluoránu s rastúcim množstvom vody (riadok A v tabuľke 1). Podobný trend bol pozorovaný v prípade 20 mg a 10 mg oxidu hlinitého (riadky B a C).

Príklad 2

Degradácia ampúl sevofluoránu teplom za prídavku vody a bez tohto prídavku

Do čistej ampuly obsahu 50 ml typu I sauložilo asi 20 ml sevofluoránu a do inej ampuly sauložilo asi 20 ml sevofluoránu a 1 300 ppm vody. Obe ampuly sa zatavili v plameni a potom sa na tri hodiny vložili do autoklávu pri 119 °C. Potom sa obsahy oboidvoch ampúl analyzovali plynovou chromatografiou. Obrázok 2 ukazuje, že sevofluorán v prvej ampule degradoval. Obrázok 3 ukazuje, že sevofluorán v druhej ampule nedegradoval, čo bol dôsledok inhibítora proti účinku Lewisovej kyseliny, menovite pridanej vody.

Príklad 3

Výskum degradácie sevofluoránu v ampulách za prídavku vody (109 ppm až 951 ppm).

Na štúdium účinku rôznych koncentrácií vody pri inhibícii degradácie sevofluoránu sa použili sklenené ampuly typu I. Do každej ampuly sa pridalo asi 20 ml sevofluoránu a rôzne množstvá vody v rozmedzí od 109 ppm do asi 951 ppm. Potom boli ampuly zatavené. Všetkých desať ampúl sa naplnilo sevofluoránom a rôznymi dávkami vody. Päť z týchto ampúl patrilo do súboru A a ďalších 5 do súboru B. Potom sa ampuly vložili na tri hodiny do autoklávu pri 119 °C. Vzorky zo súboru A sa na noc vložili do mechanickej trepačky s cieľom priviesť kvapalinu do styku s povrchom skla. Pripravili sa vzorky zo súboru B bez toho, aby sa obsah ampúl takto kontaktoval s povrchom skla. Takisto bolo pripravených niekoľko kontrolných vzoriek. Dve ampuly (kontrolná ampula 1 a kontrolná ampula 2, ktoré neprešli autoklávom a fľaša (kontrolná) boli každá naplnená 20 ml sevofluoránu. Do kontrolných vzoriek nebola pridaná voda a kontrolné vzorky neboli cez noc pretrepávané. Plynovou chromatografiou sa zmeral obsah hexafluorizopropanolu (HFIP) a všetkých degradačných produktov (vrátane metylénglykolbishehexafluorizopropyléteru, dimetylénglykolbishehexafluorizopropyléteru, metylénglykolfluórmetylhexafluorizopropyléteru). Na nasledujúcej tabuľke 2 sú ukázané výsledky.

Tabuľka 2

Vzorka	Celková vypočítaná vlhkosť (ppm)	pH	HFIP (ppm)	Všetky degr. prod. bez HFIP (ppm)
kontrolná fľaša		6,0	6	57
kontrolná ampula 1, RT		3,0	7	50
kontrolná ampula 2, RT		4,0	6	51
súbor A, pretrepávaný cez 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
súbor B (nepretrepávaný)				
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

Výsledky v tabuľke 2 ukazujú, že v prípade ampúl v súbore A a v súbore B postačovalo aspoň 595 ppm vody na to, aby inhibovalo degradáciu sevofluoránu. Z výsledkov vyplýva, že nie je významný rozdiel medzi ampulami, ktoré boli pretrepávané cez noc a ostatnými.

Príklad 4

Výskum degradácie sevofluoránu pri 60 alebo 40 °C v ampulách pri použití sevofluoránu s prídavkom vody

Na výskum účinku rôznych koncentrácií vody a rôznych teplôt na inhibíciu degradácie sevofluoránu sa použili čisté sklenené ampuly typu I. Ku každej ampule sa pridalo asi 20 ml sevofluoránu a rôzne množstvá vody v rozmedzí od asi 109 ppm do asi 951 ppm. Potom boli ampuly zatavené v plameni. Na urýchlenie degradačného procesu sa vzorky s všetkými koncentraciami vystavovali dvom rozdielnym teplotným režimom. Vzorky boli na 144 hodín umiestnené v komore ustálenej pri 60 °C alebo na 200 hodín v komore ustálenej pri 40 °C. Výsledný sevofluorán v každej zo vzoriek bol analyzovaný plynovou chromatografiou a bolo zisťované pH. Meral sa jednak hexafluorizopropylalkohol (HFIP), jednak všetky degradačné produkty sevofluoránu. Výsledky sú v nasledujúcej tabuľke 3.

Tabuľka 3

Vzorka	Celková vypočítaná vlhkosť (ppm)	pH	HFIP (ppm)	Všetky degr. produkty (ppm)
Prídavok vody, 60 °C, 144 hod.				
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
Prídavok vody, 40 °C, 200 hod.				
6-1	žiadna voda	0	232	102435
6-2	žiadna 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

Výsledky v tabuľke 3 ukazujú, že pri 40 °C počas 200 hodín koncentrácia nad 206 ppm vody inhibuje degradáciu sevofluoránu. Pri vzorkách uložených pri 60 °C počas 144 hodín inhibujú degradáciu sevofluoránu koncentrácie nad 303 ppm vody. Tieto údaje naznačujú, že pri vzrastajúcej teplote vzrastá i množstvo vody potrebné na inhibíciu degradácie sevofluoránu.

Príklad 5

Degradácia sevofluoránu v aktivovaných fľašiach z jantárového skla typu III

Boli testované sklenené fľaše jantárovej farby typu III používané na ukladanie degradovaného sevofluoránu. Boli vybrané tie fľaše, ktoré mali značný rozsah naleptania vnútri fliaš. Takto bolo vybraných celkom desať fliaš z jantárového skla typu III. Degradovaný sevofluorán obsiahnutý vo fľašiach bol vyliaty a fľaše boli niekoľkokrát vypláchnuté nedegradovaným čerstvým sevofluoránom. Do každej fľaše sa pridalo asi 100 ml nedegradovaného sevofluoránu obsahujúceho asi 20 ml vody. Pri všetkých vzorkách sa vyko-

nala plynová analýza jednak v čase 0, jednak po zahrievaní pri 50 °C počas 18 hodín. Meral sa obsah hexafluorizopropylalkoholu (HFIP) a dimetylenglykoléteru (P2). Výsledky ukazujú nasledujúce tabuľky 4 a 5.

Tabuľka 4
Výsledky v čase 0

Fľaša č.	Degradačné produkty (ppm)		
	HFIP	P2	celkom
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

Tabuľka 5
Výsledky pri 50 °C po 18 hodinách

Fľaša č.	Degradačné produkty (ppm)		
	HFIP	P2	celkom
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

Výsledky v tabuľkách 4 a 5 ukazujú, že sklenené povrchy v týchto fľašiach boli degradovaným sevofluoránom „aktivované“.

„Aktivované“ povrchy skla takto slúžili ako iniciátori degradácie čerstvého sevofluoránu.

Príklad 6

Doplňkový výskum degradácie sevofluoránu v aktivovaných fľašiach z jantárového skla typu III

Rozsah degradácie sevofluoránu vo všetkých fľašiach z príkladu 5 bol kvantifikovaný plynovou chromatografiou. Týchto desať fliaš bolo rozdelených do dvoch skupín, kontrolné skupiny Sevo (fľaše 2, 3, 5, 7, 8) a výskumné skupiny Sevo (fľaše 1, 4, 6, 9, 10).

Všetkých desať fliaš sa opakovanne vypláchno nedegradovaným sevofluoránom obsahujúcim 20 ppm vody. V prípade piatich fliaš kontrolnej skupiny Sevo sa do každej fľaše pridalo 100 ml sevofluoránu obsahujúceho asi 20 ml vody. V prípade výskumnej skupiny Sevo sa do každej fľaše pridalo 100 ml sevofluoránu obsahujúceho prídavok asi 400 ppm vody.

Všetky vzorky boli analyzované plynovou chromatografiou v čase 0 a po zahrievaní na 50 °C počas 18 hodín. Meral sa obsah hexafluorizopropylalkoholu (HFIP), dimetylenglykolbishexafluoroéteru (P2) a všetkých degradačných produktov. Tabuľka 6 ukazuje výsledky.

Tabuľka 6
Výsledky v čase 0 a po 18 hodinách

Čas	Degradované produkty (ppm)					
	HFIP		P2		Celkom	
	0 hod.	18 hod.	0 hod.	18 hod.	0 hod.	18 hod.
Kontrolná 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
Výskumná 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

Výsledky v tabuľke 6 ukazujú, že v čase 0 nebola pozorovaná v porovnaní s výsledkami v čase 0 v tabuľke 4 významnejšia degradácia sevofluránu. Výsledky v tabuľke 6 ukazujú, že vo výskumnej skupine Sevo (400 ppm vody) sa podstatne znížila degradácia sevofluránu. Množstvo degradačných produktov P2 (dimetylenglykolbishafluorizopropyléter) a S1 (metylenglykolfluórmetylhexafluorizopropyléter) bolo oveľa menšie než v kontrolnej skupine 1 (20 ppm vody).

Koncentrácia HFIP vo výskumnej skupine Sevo však bola dosť vysoká, čo naznačuje, že sklenené povrchy boli zatiaľ aktívne.

Obrázok 4 ukazuje grafické porovnanie degradačného produktu dimetylenglykolbishafluorizopropyléteru (P2) na základe údajov v tabuľkách 5 a 6. Obrázok 5 ukazuje grafické porovnanie degradačného produktu metylenglykolfluórmetylhexafluorizopropyléteru (S1) na základe údajov v príkladoch 5 a 6. Obrázok 4 aj obrázok 5 ukazujú, že degradáciu sevofluránu inhibuje prídavok 400 ppm vody.

Príklad 7

Doplňkový výskum degradácie sevofluránu v aktivovaných fľašiach z jantárového skla III typu:

Z piatich fliaš výskumnej skupiny Sevo z príkladu 6 sa odliat sevoflurán. Všetky fľaše sa dôkladne vypláchli čerstvým sevofluránom. Potom sa všetky fľaše naplnili približne 125 ml sevofluránu saturovaného vodou. Potom sa všetkých päť fliaš umiestnilo na mechanicky hnaný valec na približne dve hodiny, ktorý zaistil, že voda kontaktovala všetky vnútorné aktivované sklenené povrchy. Potom sa vodou nasýtený sevoflurán zo všetkých fliaš vylial a nahradil 100 ml sevofluránu obsahujúceho prídavok 400 ppm vody. Analýza plynovou chromatografiou sa vykonala po zahriatí na 50 °C počas 18 hodín, 36 hodín a 178 hodín. Merali sa bishafluorizopropyléter (P2) a súhm všetkých degradačných produktov. Výsledky sú uvedené v tabuľke 7.

Tabuľka 7

Čas	Degradované produkty (ppm)					
	HFIP		P2		Degr. prod. celkom	
	36 hod.	178 hod.	36 hod.	178 hod.	36 hod.	178 hod.
Výskumná skupina (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 tabuľke 7 ukazujú, že degradácia sevofluránu bola vo veľkom rozsahu inhibovaná stykom aktivovaných sklenených povrchov so sevofluránom nasýteným vodou pred zahrievaním.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Kompozícia anestetika obsahujúca fluoroéterovú zlúčeninu s fluoroéterovou skupinou v polohe alfa, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že fluoroéterovú zlúčeninu je sevoflurán a kompozícia ďalej obsahuje vodu v množstve poskytujúcom koncentráciu vody v tejto kompozícii medzi 0,015 % hmotnostných a stupňom nasýtenia vody v prítomnom množstve sevofluránu, pričom kompozícia je bez natronového vápna.

2. Spôsob prevencie degradácie sevofluránu Lewisovou kyselinou, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa použije inhibitor Lewisovej kyseliny v množstve dostatočnom na prevenciu degradácie prítomného množstva sevofluránu Lewisovou kyselinou a sevoflurán a uvedený inhibitor Lewisovej kyseliny sa uvedú do styku.

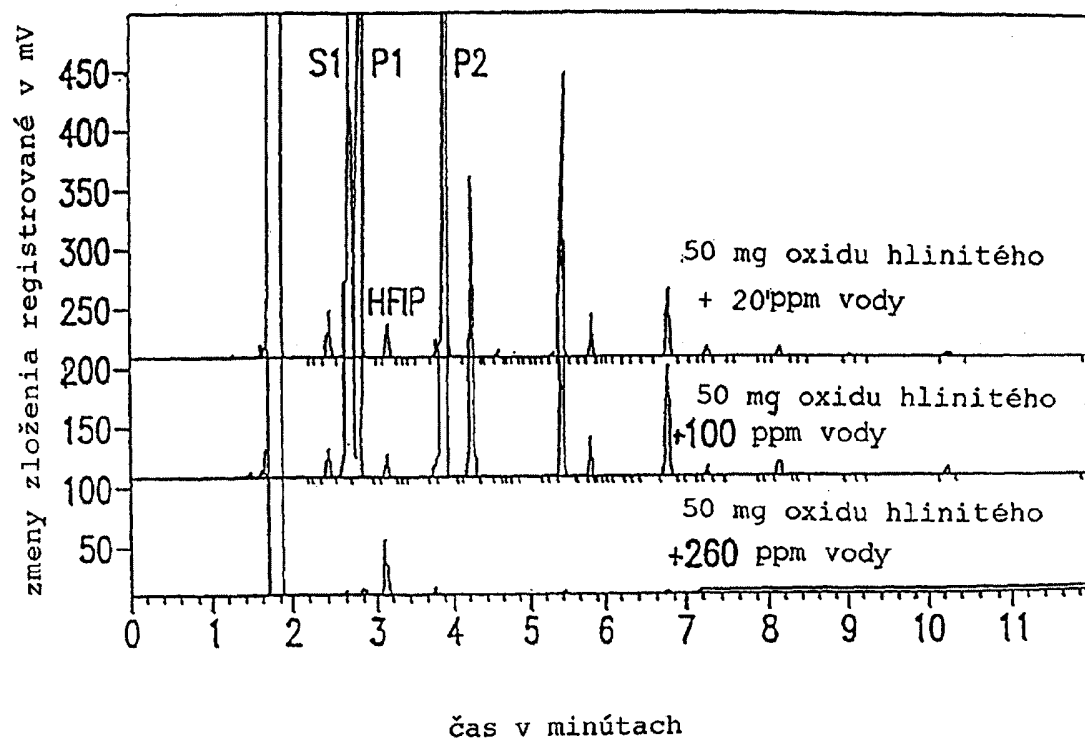
3. Spôsob podľa nároku 2, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že inhibitor Lewisovej kyseliny je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí voda, butylovaný hydroxytoluén, metylparabén, propylparabén, propofol a tymol.

4. Spôsob podľa nároku 2, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že inhibitor Lewisovej kyseliny je voda.

5. Spôsob podľa nároku 4, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že množstvo vody vo výslednej anestetikovej formulácii je 0,015 % hmotnostných až 0,14 % hmotnostných.

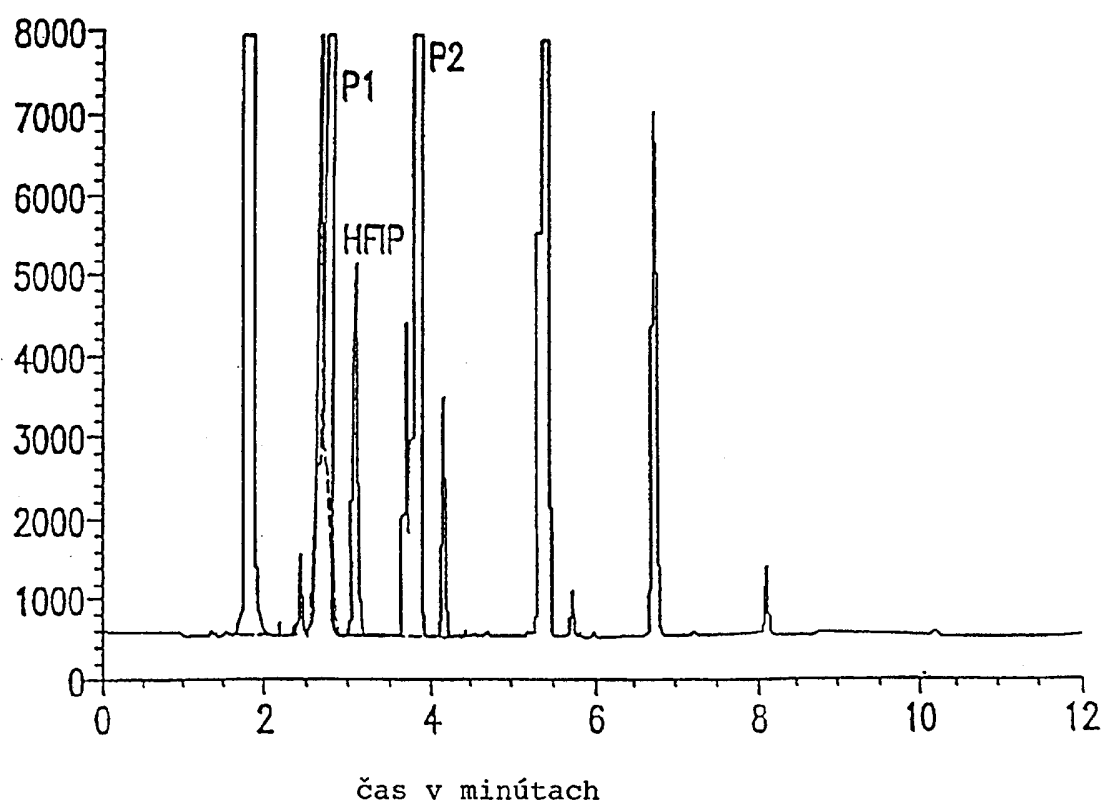
5 výkresov

1/5



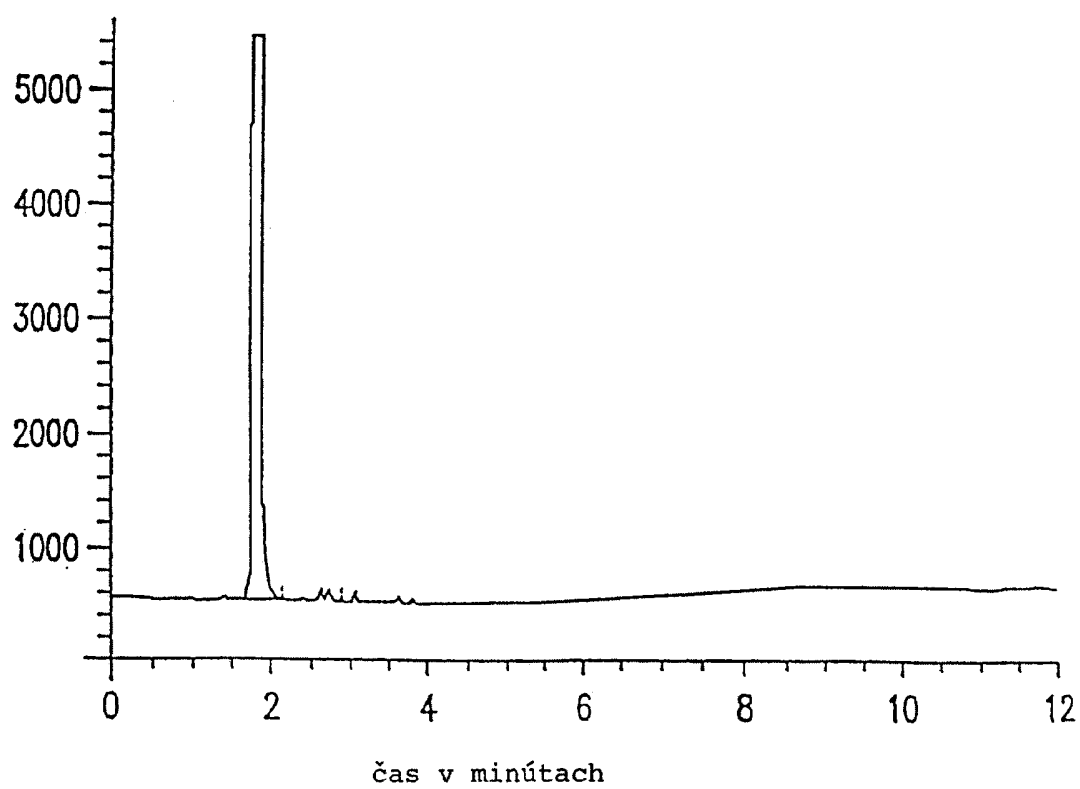
Obr. 1

2/5



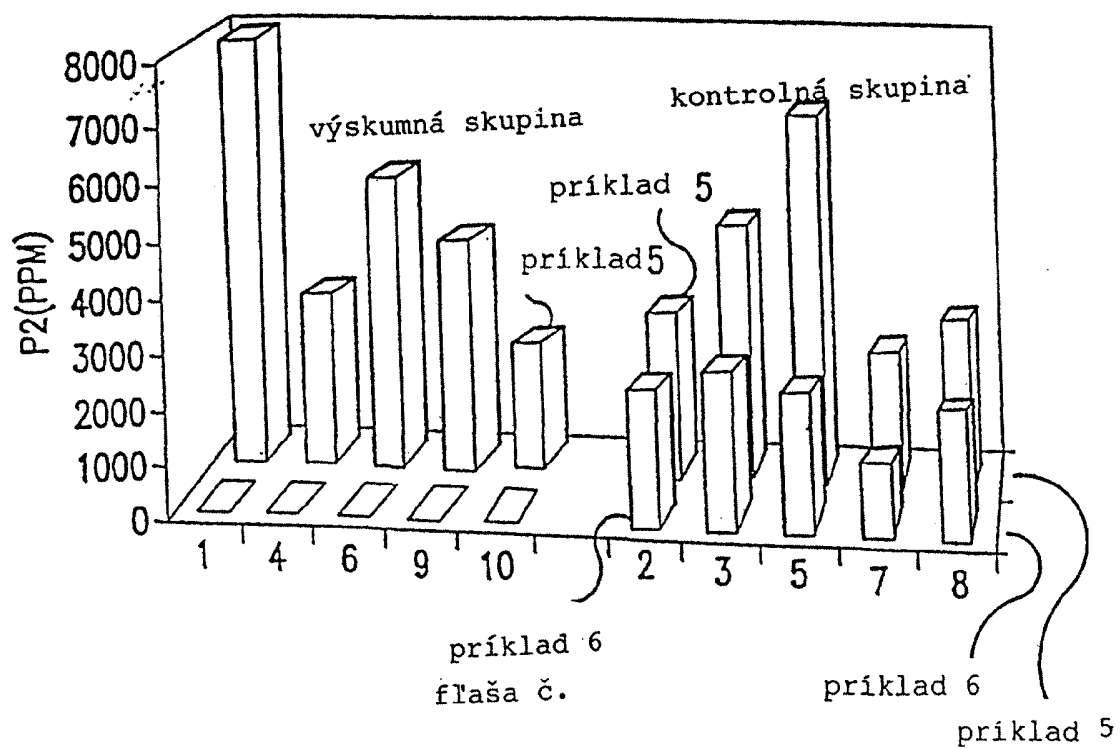
Obr. 2

3/5



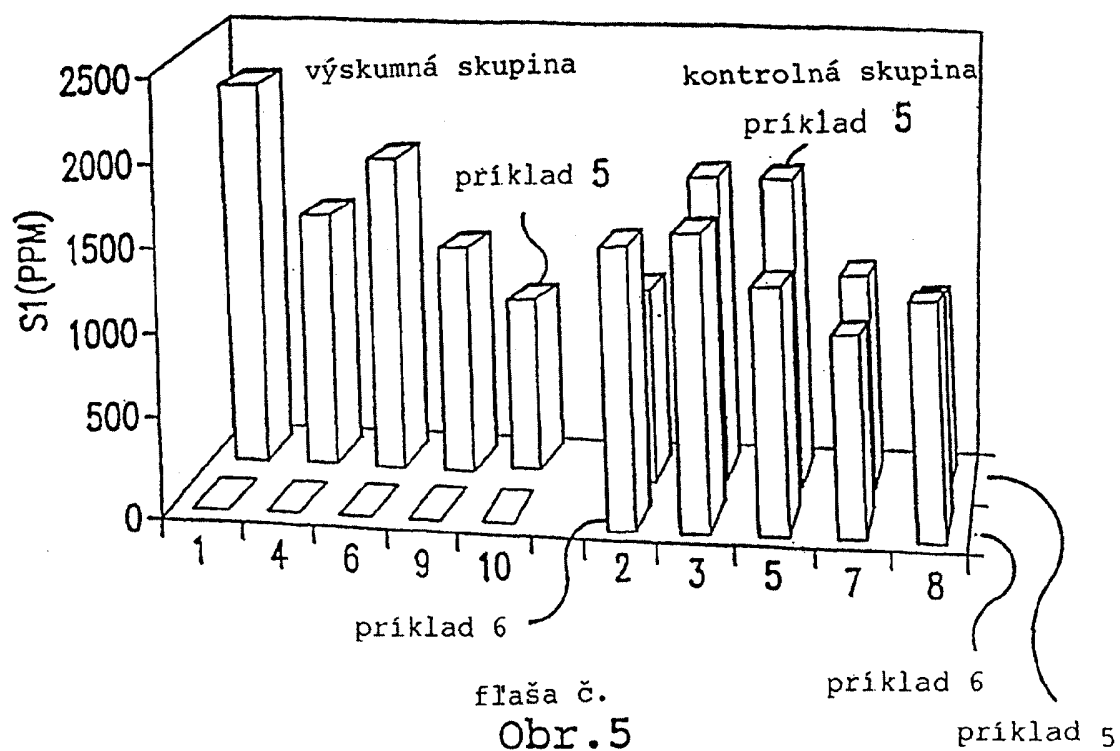
Obr. 3

4/5



Obr. 4

5/5



Koniec dokumentu