



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105193774 A

(43) 申请公布日 2015. 12. 30

(21) 申请号 201510604328. 9

(22) 申请日 2015. 09. 21

(71) 申请人 山东新时代药业有限公司

地址 273400 山东省临沂市费县北外环路 1
号

(72) 发明人 张贵民 郝贵周

(51) Int. Cl.

A61K 9/72(2006. 01)

A61K 31/08(2006. 01)

A61K 47/10(2006. 01)

A61K 47/20(2006. 01)

A61P 23/00(2006. 01)

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

一种七氟烷吸入剂

(57) 摘要

本发明属于医药技术领域,具体涉及一种七氟烷吸入剂,含有七氟烷、硫代甘油、乙醇,由如下方法制备而成:硫代甘油溶解在乙醇中,加入七氟烷中,灌装于玻璃瓶中。本发明与现有技术相比,工艺简单,稳定性好。

1. 一种七氟烷吸入剂,其特征在于,含有七氟烷、硫代甘油、乙醇。
2. 根据权利要求 1 所述的七氟烷吸入剂,七氟烷与乙醇的重量比为 1:0.001-0.003。
3. 根据权利要求 1 所述的七氟烷吸入剂,七氟烷与乙醇的重量比为 1:0.002。
4. 根据权利要求 1 所述的七氟烷吸入剂,七氟烷与硫代甘油的重量比为 1:0.002-0.004。
5. 根据权利要求 1 所述的七氟烷吸入剂,七氟烷与硫代甘油的重量比为 1:0.003。
6. 一种制备权利要求 1 所述七氟烷吸入剂的方法,步骤包括:
将硫代甘油溶解在乙醇中,加入七氟烷中,灌装于玻璃瓶中。

一种七氟烷吸入剂

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及一种七氟烷吸入剂。

背景技术

[0002] 化合物七氟烷(1,1,1,3,3,3-六氟异丙基氟甲基醚或六氟异丙基氟甲基醚或(CF₃)₂CHOCH₂F)是广泛使用的吸入麻醉剂,尤其适用于门诊手术。因此,非常需要经济有效的方法来制备稳定的七氟烷。

[0003] 已描述了许多制备七氟烷的方法,其中许多商业应用价值有限。美国专利3,683,092描述了四种制备方法,其中三种从1,1,1,3,3,3-六氟异丙基甲基醚开始(在环丁砜中与氟化钾反应或与三氟化溴反应),一种从1,1,1,3,3,3-六氟异丙醇开始(与甲醛和氟化氢反应)。美国专利3,897,502描述了1,1,1,3,3,3-六氟异丙基甲基醚在氩气中与元素氟的直接氟化反应。美国专利4,874,901公开了在超临界条件下(即高温高压)采用氟化钠的卤素交换反应。美国专利4,996,371中报道了采用三氟化溴的氟羧基化合成。美国专利4,874,902所描述的另一种合成过程中也采用了三氟化溴。采用六氟异丙基、甲醛、氟化氢和硫酸的另一种合成方法在美国专利4,250,334中有详述。

[0004] 美国专利5,969,193通过商业上可行的可选方法制备七氟烷。其提供了1,1,1,3,3,3-六氟异丙基甲基醚,该物质与氯气氯化产生1,1,1,3,3,3-六氟异丙基氯甲基醚,然后在氟化氢和空间位阻胺的混合物中氟化该中间产物得到七氟烷。美国专利5,886,239描述了采用其它胺制备七氟烷的类似合成方法。

[0005] 目前七氟烷的制备方法得到的产物中,通常含水量高达0.12-0.14重量%,或1200-1400ppm,这大约是七氟烷的含水饱和度极限。

[0006] 美国专利5,990,176、6,288,127、6,444,859和6,677,492(“Abbott专利”)指出,为使七氟烷在标准麻醉剂包装(例如III型棕色玻璃瓶)中储存期间保持稳定,七氟烷中水分的存在是必要的。(由于不饱和七氟烷具有吸湿性,溶液在储存期间常常含水量随时间而增加,因此加入水分是非常方便的)

[0007] 七氟烷在储存期间可发生轻微降解,产生氢氟酸(一种公知的玻璃蚀刻剂)和其它分解产物。Abbott专利公开,当七氟烷储存在玻璃瓶中时,产生的氢氟酸将蚀刻玻璃内表面,形成诸如氧化铝的物质,这些物质起Lewis酸的作用,进一步催化七氟烷降解,从而形成更多的氢氟酸。氢氟酸加速产生的结果是,随着玻璃瓶内表面产生越来越多的Lewis酸物质将发生降解“级联反应”。

[0008] 为了解决七氟烷在储存期间的分解问题,认为可在储存的七氟烷溶液中可存在Lewis酸抑制剂(例如水)来防止经蚀刻玻璃中的Lewis酸物质催化级联降解反应。认为Lewis酸抑制剂存在的量必须足以防止七氟烷降解,以得到在Lewis酸如经蚀刻玻璃的存在下稳定的七氟烷溶液。然而,法规要求七氟烷生产商标明市售包装(例如玻璃、塑料或金属)中的储存稳定性。因此,如果七氟烷在低水平溶解的水分含量条件下显示稳定,则七氟烷产品中保留少量水分的方法将成为有用的七氟烷制造方法。

[0009] CN101180250B 提供了含水量小于 150ppm 的稳定的七氟烷。含水量约 0.0-0.003 重量% (即 0-30ppm) 的低含水量七氟烷溶液在玻璃容器中储存时具有长期稳定性。使溶液暴露于部分地含有氧化铝的分子筛,使用含氧化铝的分子筛,尽管由于含氧化铝而引入了已知的 Lewis 酸,但即使在将溶液干燥至低含水量、可忽略含水量或无水之后,仍意外地没有造成七氟烷降解。

发明内容

[0010] 现有技术中,一般需要在七氟烷中含有微量水,以提高药物的稳定性。但即使是加入水,也仅是缓解其降解,不能完全避免降解,针对现有技术的缺陷,发明人拟提供一种稳定性好的七氟烷吸入剂。

[0011] 发明人考虑到,如果能够避免七氟烷降解,自然可以保证七氟烷在贮存过程中的稳定性。但氢氟酸性质特殊,在无限稀的溶液中,它的电离度只有 15%,这便是 HF 的稀溶液呈弱酸性的主要原因。随着 HF 浓度的增大,F⁻ 与未离解的氟化氢分子 HF 以氢键结合成稳定性更强的 HF₂ 离子,其氢键是短而强的对称氢键,酸度增强。

[0012] 发明人考虑,水并不一定是效果最好的溶剂,考虑到用微量乙醇代替水,结果稳定性大有改善,但仍然会缓慢降解。进一步的,发明人考虑再加入一种物质,以抑制七氟烷降解,意外的发现,当加入硫代甘油后,七氟烷在贮存过程中基本不降解。

[0013] 经鉴定,硫代甘油分子式为 C₃H₈O₂S,分子量 108.16 (CAS 96-27-5)

[0014] 具体而言,本发明是通过如下技术实现的:

[0015] 本发明提供了一种七氟烷吸入剂,含有七氟烷、硫代甘油、乙醇。

[0016] 所述的七氟烷吸入剂,七氟烷与乙醇的重量比为 1:0.001-0.003。

[0017] 所述的七氟烷吸入剂,七氟烷与乙醇的重量比为 1:0.002。

[0018] 所述的七氟烷吸入剂,七氟烷与硫代甘油的重量比为 1:0.002-0.004。

[0019] 所述的七氟烷吸入剂,七氟烷与硫代甘油的重量比为 1:0.003。

[0020] 所述的制备七氟烷吸入剂的方法,由以下步骤组成:硫代甘油溶解在乙醇中,加入七氟烷中,灌装于玻璃瓶中

[0021] 本发明与现有技术相比,本发明通过将七氟烷中加入乙醇和硫代甘油,减少七氟烷在储存过程中的降解,所制备的七氟烷吸入剂具有更好的稳定性。

具体实施方式

[0022] 以下实施例进一步描述本发明的有益效果,实施例仅用于例证的目的,不限制本发明的范围,同时本领域普通技术人员根据本发明所做的显而易见的改变和修饰也包含在本发明范围之内。

[0023] 实施例 1

[0024] 七氟烷 375g

[0025] 乙醇 0.375g

[0026] 硫代甘油 0.75g

[0027] 制备工艺:

[0028] 称取处方量的硫代甘油溶解在乙醇中,加入处方量七氟烷中,灌装于玻璃瓶中。

[0029] 实施例 2

[0030] 七氟烷 375g

[0031] 乙醇 1.125g

[0032] 硫代甘油 1.5g

[0033] 制备工艺：

[0034] 称取处方量的硫代甘油溶解在乙醇中，加入处方量七氟烷中，灌装于玻璃瓶中。

[0035] 实施例 3

[0036] 七氟烷 375g

[0037] 乙醇 0.75g

[0038] 硫代甘油 1.125g

[0039] 制备工艺：

[0040] 称取处方量的硫代甘油溶解在乙醇中，加入处方量七氟烷中，灌装于玻璃瓶中。

[0041] 实施例 4

[0042]

七氟烷	375g
乙醇	0.75g
硫代甘油	1.125g
氧化铁	0.3g

[0043] 制备工艺：

[0044] 称取处方量的硫代甘油溶解在乙醇中，加入处方量氧化铁，然后加入处方量七氟烷中，灌装于玻璃瓶中。

[0045] 实施例 5

[0046] 七氟烷 375g

[0047] 乙醇 0.75g

[0048] 制备工艺：

[0049] 称取处方量的乙醇，加入到处方量七氟烷中，灌装于玻璃瓶中。

[0050] 对比实施例 1

[0051] 七氟烷 375g

[0052] 水 0.01g

[0053] 制备工艺：

[0054] 称取处方量的水，加入到处方量七氟烷中，灌装于玻璃瓶中。

[0055] 对比实施例 2

[0056] 将七氟烷与分子筛混合，然后使这些物质在一起保持几个小时。通过 KarlFischer 分析法测定含水量。将干燥的七氟烷样品置于新的 I 11 型棕色玻璃瓶中，该玻璃瓶已在 100℃ 下干燥 2 小时。用带有聚乙烯树脂聚密封内衬的黑色酚 / 尿素树脂盖密封瓶子并收缩包裹，或用 Teflon 带包裹并收缩包裹。然后将样品在室温 (25-27℃) 和环境相对湿度下保存。

[0057] 验证实施例

[0058] 气相色谱法测定七氟烷含量。

[0059]

实施例	0 天结果 (%)	40℃, 75%RH 加速 12 个月后结果 (%)	40℃, 75%RH 加速 24 个月后结果 (%)
实施例 1	99.99	99.98	99.98
实施例 2	99.98	99.98	99.98
实施例 3	99.99	99.99	99.99
实施例 4	99.99	99.99	99.99
实施例 5	99.99	99.08	98.12
对比实施例 1	99.98	95.43	92.23
对比实施例 2	99.98	97.66	93.24

[0060] 从表中可知,本发明实施例 1-3,经加速考察 12 个月和 24 个月后,七氟烷无降解现象发生;实施例 4 中,加入氧化铁,加速后七氟烷含量基本不变化,说明加入乙醇和硫代甘油能够有效地阻止七氟烷被路易斯酸降解;实施例 4 中,虽然在七氟烷中加入乙醇作为稳定剂,但在经过 12 和 24 个月加速实验后,七氟烷仍然有一定的降解。对比实施例 1、2,均为现有技术,加速后,七氟烷均有不同程度的降解。