



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 698 33 884 T2 2006.08.24

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 114 641 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 698 33 884.7

(96) Europäisches Aktenzeichen: 01 107 733.6

(96) Europäischer Anmeldetag: 23.01.1998

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 11.07.2001

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 22.03.2006

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 24.08.2006

(51) Int Cl.⁸: 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)

(30) Unionspriorität:

789679 27.01.1997 US

(73) Patentinhaber:

Abbott Laboratories, Abbott Park, Ill., US; Central Glass Co. Ltd., Tokyo, JP

(74) Vertreter:

Schieber und Kollegen, 80469 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, NL, PT, SE

(72) Erfinder:

Bierniarz, Christopher, Highland Park, IL 60035, US; Chang, Steve H., Taipei Hsien, Taiwan, 238, TW; Cromack, Keith R., Gurnee, Ill. 60031, US; Huang, Shuyen L., Riverwoods, IL 60015, US; Kawai, Toshikazu, Saitama, JP; Kobayashi, Manami, Iruma-gun, Saitama, JP; Loffredo, David, Elmhurst, IL 60126, US; Raghavan, Rajagopalan, Grayslake, IL 60030, US; Speicher, Earl R., Buffalo Grove, IL 60089, US; Stelmach, Honorate A., Lake Forest, Ill. 60045, US

(54) Bezeichnung: Fluoroetherzusammensetzungen und Verfahren zur Hemmung ihrer Zersetzung in Gegenwart einer Lewissäure

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung**Gebiet der Erfindung**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft im Allgemeinen stabile anaesthetische Fluoretherzusammensetzungen, die sich in der Gegenwart einer Lewis-Säure nicht zersetzen. Die vorliegende Erfindung betrifft außerdem ein Verfahren zum Hemmen der Zersetzung von Fluorethern in der Gegenwart von Lewis-Säuren.

Hintergrund der Erfindung

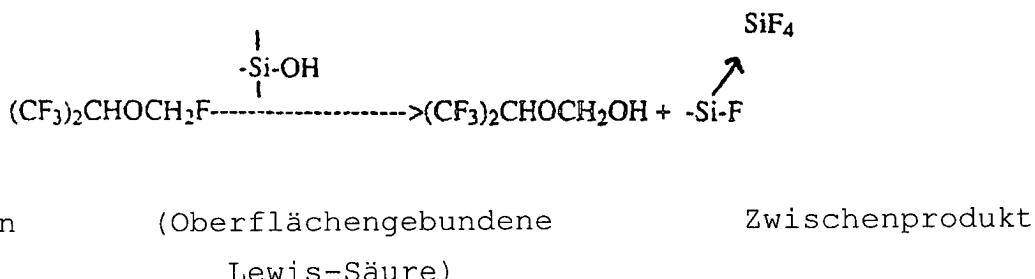
[0002] Fluoretherverbindungen werden für gewöhnlich als Narkosemittel eingesetzt. Beispiele für Fluoretherverbindungen, die als Narkosemittel verwendet werden, umfassen Sevofluran (Fluormethyl-2,2,2-trifluor-1-(trifluormethyl)ethylether), Enfluran ((\pm)-2-Chlor-1,1,1-trifluorethylidifluormethylether), Isofluran (1-Chlor-2,2,2-trifluorethylidifluormethylether), Methoxyfluran (2,2-Dichlor-1,1-difluorethylmethylether) und Desfluran ((\pm)-2-Difluormethyl-1,2,2,2-tetrafluorethylether).

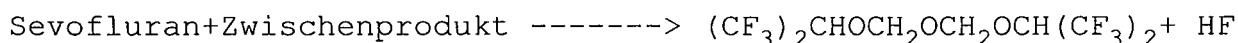
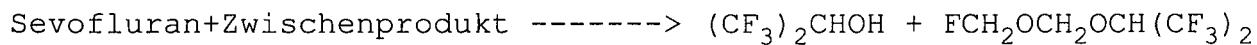
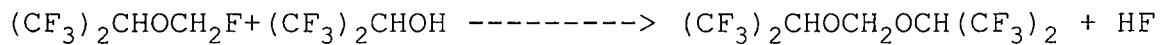
[0003] Obgleich Fluorether hervorragende Narkosemittel sind, ist entdeckt worden, dass bestimmte Fluorether Stabilitätsprobleme haben. Ausdrücklicher ist bestimmt worden, dass sich bestimmte Fluorether in der Gegenwart einer oder mehrerer Lewis-Säuren in mehrere Produkte zersetzen einschließlich potenzieller toxischer Chemikalien wie Fluorwasserstoffsäure. Fluorwasserstoffsäure ist toxisch durch Einnahme und Einatmen und ist stark ätzend für Haut und Muskelmembranen. Deshalb ist die Zersetzung von Fluorether in Chemikalien wie Fluorwasserstoffsäure von großer Bedeutung für die medizinische Gemeinschaft.

[0004] Für die Zersetzung von Fluorethern ist herausgefunden worden, dass sie in Glasbehältern vorkommt. Für die Zersetzung von Fluorethern in Glasbehältern wird angenommen, dass sie durch Spurenmengen von Lewis-Säuren, die in dem Behälter vorhanden sind, aktiviert wird. Die Quelle für Lewis-Säuren können Aluminiumoxide sein, welche eine natürliche Komponente von Glas sind. Wenn die Glaswand auf irgendeine Art und Weise geändert oder geätzt wird, wird das Aluminiumoxid freigelegt und kommt in Kontakt mit dem Inhalt des Behälters. Die Lewis-Säuren greifen dann den Fluorether an und zersetzen ihn.

[0005] Wenn zum Beispiel der Fluorether Sevofluran mit einer oder mehreren Lewis-Säuren in einem Glasbehälter unter wasserfreien Bedingungen in Kontakt gebracht wird, initiiert die Lewis-Säure die Zersetzung von Sevofluran in Fluorwasserstoffsäure und mehrere Zersetzungprodukte. Die Zersetzungprodukte von Sevofluran sind Hexafluorisopropylalkohol, Methylenglykolbischexafluorisopropylether, Dimethylenglykolbischexafluorisopropylether und Methylenglykolfluormethylhexafluorisopropylether. Die Fluorwasserstoffsäure greift die Glasoberfläche weiter an und legt mehr von der Lewis-Säure auf der Glasoberfläche frei. Das führt zu einer weiteren Zersetzung von Sevofluran.

[0006] Der Zersetzungsmechanismus von Sevofluran in der Gegenwart einer Lewis-Säure kann folgendermaßen veranschaulicht werden:



**P2****HFIP****S1**

Sevofluran

HFIP

P1

Abkürzung	Verbindungsname	Struktur
HFIP	Hexafluorisopropylalkohol	$(CF_3)_2CHOH$
P1	Methylenglykolbishexafluorisopropylether	$(CF_3)_2CHOCH_2OCH(CF_3)_2$
P2	Dimethylenglykolbishexafluorisopropylether	$(CF_3)_2CHOCH_2OCH_2OCH(CF_3)_2$
S1	Methylenglykolfluormethylhexafluorisopropylether	$(CF_3)_2CHOCH_2OCH_2F$

[0007] Deshalb besteht ein Bedarf auf dem Gebiet nach einer stabilen anaesthetischen Zusammensetzung, die Fluoretherverbindungen enthält, die sich in der Gegenwart einer Lewis-Säure nicht zersetzen.

Zusammenfassung der Erfindung

[0008] Die vorliegende Erfindung umfasst ein Verfahren zur Herstellung einer stabilen anaesthetischen Zusammensetzung, die eine Fluoretherverbindung mit einer Alpha-Fluorether-Komponente enthält, zu der eine wirksame stabilisierende Menge eines Lewis-Säure-Inhibitors hinzugefügt wurde. Die Fluoretherverbindung ist Sevofluran und der bevorzugte Lewis-Säure-Inhibitor ist Wasser. Die Zusammensetzung kann hergestellt werden, indem der Lewis-Säure-Inhibitor zu der Fluoretherverbindung hinzugefügt wird, indem die Fluoretherverbindung zu dem Lewis-Säure-Inhibitor hinzugefügt wird, oder indem ein Behälter mit dem Lewis-Säure-Inhibitor gewaschen und dann die Fluoretherverbindung hinzugefügt wird.

[0009] Die vorliegende Erfindung schließt ein Verfahren ein zum Stabilisieren einer Fluoretherverbindung mit einer Alpha-Fluorether-Komponente. Das Verfahren umfasst das Hinzufügen einer wirksamen stabilisierenden Menge eines Lewis-Säure-Inhibitors zu der Fluoretherverbindung, um die Zersetzung der Fluoretherverbindung durch eine Lewis-Säure zu verhindern. Die Fluoretherverbindung ist Sevofluran und der bevorzugte Lewis-Säure-Inhibitor ist Wasser.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0010] [Fig. 1](#) zeigt ein Chromatogramm, das demonstriert, dass in der Gegenwart der gleichen Menge von Aluminiumoxid (50 mg) die Zersetzung von Sevofluran abnimmt mit zunehmender Menge von Wasser. Die identifizierten Zersetzungsprodukte von Sevofluran, die in [Fig. 1](#) gezeigt sind, sind Hexafluorisopropylalkohol (HFIP), Methylenglykolbishexafluorisopropylether (P1), Dimethylenglykolbishexafluorisopropylether (P2) und Methylenglykolfluormethylhexafluorisopropylether (S1).

[0011] [Fig. 2](#) veranschaulicht ein Chromatogramm, das die Zersetzung von Sevofluran nach Erhitzen für 3

Stunden in einem Autoklaven bei 119°C zeigt.

[0012] [Fig. 3](#) veranschaulicht ein Chromatogramm, dass die Wirkungen von Wasser auf die Hemmung der Zersetzung von Sevofluran nach Erhitzen für 3 Stunden in einem Autoklaven bei 119°C zeigt.

[0013] [Fig. 4](#) zeigt ein Balkendiagramm, worin das Sevofluran-Zersetzungprodukt P2 in aktivierten Typ-III-Braunglas-Flaschen aus Beispiel 5 und 6 verglichen wird. Das Diagramm zeigt, dass die Zersetzung von Sevofluran gehemmt wird durch die Zugabe von 400 ppm Wasser.

[0014] [Fig. 5](#) zeigt ein Balkendiagramm, worin das Sevofluran-Zersetzungprodukt S1 in aktivierten Typ-III-Braunglas-Flaschen aus Beispiel 5 und 6 verglichen wird. Das Diagramm zeigt, dass die Zersetzung von Sevofluran gehemmt wird durch die Zugabe von 400 ppm Wasser.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0015] Die vorliegende Erfindung stellt eine stabile anaesthetische Zusammensetzung bereit, die sich in der Gegenwart einer Lewis-Säure nicht zersetzt. Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung dieser anaesthetischen Zusammensetzung.

[0016] Die anaesthetische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung enthält mindestens eine wasserfreie Fluoretherverbindung. Der Ausdruck "wasserfrei", wie er hierin verwendet wird, bedeutet, dass die Fluoretherverbindung weniger als etwa 50 ppm Wasser enthält. Die Fluoretherverbindung, die in der Zusammensetzung verwendet wird, ist Sevofluran.

[0017] Sevofluran enthält die Alpha-Fluorether-Komponente -C-O-C-F-. Lewis-Säuren greifen diese Komponente an, was zu der Zersetzung des Fluorethers in verschiedene Zersetzungprodukte und toxische Chemikalien führt.

[0018] Verfahren zur Herstellung von Sevofluran sind auf dem Gebiet gut bekannt und können bei der Herstellung der Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung verwendet werden. Zum Beispiel kann Sevofluran hergestellt werden unter Verwendung der Verfahren, die in US-Patent 3.689.571 und US-Patent 2.992.276 beschrieben sind.

[0019] Die Zusammensetzung, die durch das Verfahren der vorliegenden Erfindung hergestellt wird, enthält eine Gesamtmenge von etwa 98 Gew-% bis etwa 100 Gew-% Sevofluran. Vorzugsweise enthält die Zusammensetzung mindestens 99,0 Gew-% Sevofluran.

[0020] Die anaesthetische Zusammensetzung, die durch das Verfahren der vorliegenden Erfindung hergestellt wird, enthält außerdem einen physiologisch verträglichen Lewis-Säure-Inhibitor. Wie hierin verwendet, verweist "Lewis-Säure-Inhibitor" auf eine beliebige Verbindung, die in Wechselwirkung tritt mit dem leeren Orbital einer Lewis-Säure, wodurch die potenziellen Reaktionsstellen der Säure blockiert werden. Jeder physiologisch verträgliche Lewis-Säure-Inhibitor kann in der Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung verwendet werden. Beispiele für Lewis-Säure-Inhibitoren, die in der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, umfassen Wasser, butyliertes Hydroxytoluen-(1,6-bis(1,1-dimethyl-ethyl)-4-methylphenol), Methylparaben-(4-hydroxybenzoësäuremethylester), Propylparaben-(4-hydroxybenzoësäurepropylester), Propofol-(2,6-diisopropylphenol) und Thymol-(5-methyl-2-(1-methylethyl) phenol).

[0021] Die Zusammensetzung, die durch das Verfahren der vorliegenden Erfindung hergestellt wird, enthält eine wirksame stabilisierende Menge eines Lewis-Säure-Inhibitors. Es wird angenommen, dass die wirksame stabilisierende Menge an Lewis-Säure-Inhibitor, die in der Zusammensetzung verwendet werden kann, etwa 0,0150 Gew-% (Wasseräquivalent) bis etwa dem Sättigungswert des Lewis-Säure-Inhibitors in der Fluoretherverbindung ist. Wie hierin verwendet bedeutet der Ausdruck "Sättigungswert" den maximalen Löslichkeitswert des Lewis-Säure-Inhibitors in der Fluoretherverbindung. Es wird erkannt werden, dass der Sättigungswert temperaturabhängig sein kann. Der Sättigungswert wird außerdem abhängig sein von der einzelnen Fluoretherverbindung und dem einzelnen Lewis-Säure-Inhibitor, die in der Zusammensetzung verwendet werden. Wenn zum Beispiel die Fluoretherverbindung Sevofluran ist und der Lewis-Säure-Inhibitor Wasser ist, wird angenommen, dass die Menge Wasser, die eingesetzt wird, um die Zusammensetzung zu stabilisieren, etwa 0,0150 Gew-% bis etwa 0,14 Gew-% (Sättigungswert) ist. Es sollte jedoch angemerkt werden, dass sobald die Zusammensetzung Lewis-Säuren ausgesetzt wird, die Menge an Lewis-Säure-Inhibitor in der Zusammensetzung abnehmen kann, da der Lewis-Säure-Inhibitor mit der Lewis-Säure reagiert, um die unerwünschte Zersetzung-

reaktion von Lewis-Säure mit der Zusammensetzung zu verhindern.

[0022] Der Lewis-Säure-Inhibitor, der bevorzugt wird zur Verwendung in der Zusammensetzung, die durch die vorliegende Erfindung hergestellt wird, ist Wasser. Gereinigtes oder destilliertes Wasser oder eine Kombination von beidem kann verwendet werden. Wie bereits früher angegeben wird angenommen, dass die wirksame Menge Wasser, die zu der Zusammensetzung hinzugefügt werden kann, etwa 0,0150 Gew-% bis etwa 0,14 Gew-%, und vorzugsweise etwa 0,0400 Gew-% bis etwa 0,0800 Gew-% ist. Für jeden anderen Lewis-Säure-Inhibitor sollte ein Moläquivalent beruhend auf Molen Wasser verwendet werden.

[0023] Wenn die Fluoretherverbindung Sevofluran einer Lewis-Säure ausgesetzt wird, gibt der physiologisch verträgliche Lewis-Säure-Inhibitor, der in der Zusammensetzung vorhanden ist, Elektronen an das leere Orbital der Lewis-Säure ab und bildet eine kovalente Bindung zwischen dem Inhibitor und der Säure. Daraufhin ist die Lewis-Säure daran gehindert, mit der Alpha-Fluorether-Komponente des Fluorethers zu reagieren und den Fluorether zu zersetzen.

[0024] Die Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung kann auf mehrere Arten hergestellt werden. Unter einem Gesichtspunkt wird ein Behälter wie eine Glasflasche zuerst mit dem Lewis-Säure-Inhibitor gewaschen oder gespült und dann mit der Fluoretherverbindung gefüllt. Wahlweise kann der Behälter nach dem Waschen oder Spülen teilweise getrocknet werden. Sobald der Fluorether zu dem Behälter hinzugefügt worden ist, wird der Behälter verschlossen. Wie hierin verwendet verweist der Ausdruck "teilweise getrocknet" auf einen unvollständigen Trocknungsprozess, bei dem ein Rückstand einer Verbindung an oder in dem Behälter, der getrocknet wird, zurückbleibt. Wie außerdem hierin verwendet verweist der Ausdruck "Behälter" auf ein Gefäß aus Glas, Kunststoff, Stahl oder einem anderen Material, das zum Aufnehmen von Gütern verwendet werden kann. Beispiele für Behälter umfassen Flaschen, Ampullen, Reagenzgläser, Bechergläser usw.

[0025] Unter einem anderen Gesichtspunkt wird der Lewis-Säure-Inhibitor zu einem getrockneten Behälter hinzugefügt, bevor der Behälter mit der Fluoretherverbindung gefüllt wird. Sobald der Lewis-Säure-Inhibitor hinzugefügt worden ist, wird die Fluoretherverbindung zu dem Behälter hinzugefügt.

[0026] Der Lewis-Säure-Inhibitor kann zu der Zusammensetzung zu jedem geeigneten Zeitpunkt in dem Herstellungsprozess hinzugefügt werden, z.B. in dem letzten Herstellungsschritt vor dem Einfüllen in Versandgefäß, z.B. 500-Liter-Versandgefäß. Geeignete Mengen der Zusammensetzung können aus dem Behälter abgegeben werden und in Behältern von geeigneterer Größe zur Verwendung in der Branche abgepackt werden, wie 250-ml-Glasflaschen. Zusätzlich können kleine Mengen der Zusammensetzung, die geeignete Mengen des Lewis-Säure-Inhibitors enthalten, verwendet werden, um Behälter zu waschen oder zu spülen, um irgendwelche Lewis-Säuren zu neutralisieren, die in dem Behälter vorhanden sein könnten. Sobald die Lewis-Säuren neutralisiert worden sind, kann der Behälter geleert werden und zusätzliche Mengen der Fluoretherzusammensetzung können zu dem Behälter vor dem Verschließen des Behälters hinzugefügt werden.

[0027] Beispielhaft, aber nicht zur Beschränkung, werden jetzt Beispiele der vorliegenden Erfindung gegeben.

Beispiel 1: Aktiviertes Aluminium als eine Lewis-Säure

[0028] Typ-III-Glas besteht hauptsächlich aus Siliciumdioxid, Calciumoxid, Natriumoxid und Aluminiumoxid. Aluminiumoxid ist eine bekannte Lewis-Säure. Die Glasmatrix ist normalerweise inert gegenüber Sevofluran. Unter bestimmten Bedingungen jedoch (wasserfrei, sauer) kann die Glasoberfläche angegriffen oder geändert werden, wodurch Sevofluran gegenüber aktiven Lewis-Säure-Stellen wie Aluminiumoxid ausgesetzt wird.

[0029] Die Wirkung von Wasser auf die Zersetzung von Sevofluran wurde untersucht durch Hinzufügen verschiedener Mengen von aktiviertem Aluminium zu 20 ml Sevofluran, das die folgenden drei Gehalte von Feuchtigkeit enthielt: 1) 20 ppm Wasser – gemessenes Wasser, kein weiteres Wasser hinzugefügt; 2) 100 ppm – als Schuss zugesetzt; und 3) 260 ppm Wasser – als Schuss zugesetzt. Tabelle 1 unten zeigt die experimentelle Matrix.

Tabelle 1

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

[0030] Es wird anerkannt werden, dass 20 ppm Wasser gleichwertig ist mit 0,0022 Gew-% Wasser. Die Proben wurden bei 60°C abgelegt und nach 22 Stunden durch Gaschromatographie analysiert. [Fig. 1](#) zeigt, dass in der Gegenwart der gleichen Menge Aluminiumoxid (50 mg) die Zersetzung von Sevofluran abnimmt mit zunehmender Menge Wasser (Zeile A von Tabelle 1). Ein ähnlicher Trend wurde für 20 mg und 10 mg Aluminiumoxid (Zeilen B und C) beobachtet.

Beispiel 2: Zersetzung von Sevofluran in Ampullen durch Hitze mit und ohne Zugabe von Wasser

[0031] Ungefähr 20 ml Sevofluran wurden zu einer klaren 50-ml-Ampulle vom Typ I hinzugefügt, und ungefähr 20 ml Sevofluran und 1300 ppm Wasser wurden zu einer zweiten Ampulle hinzugefügt. Beide Ampullen wurden zugeschmolzen und dann bei 119°C 3 Stunden lang im Autoklaven behandelt. Der Inhalt der zwei Ampullen wurde dann durch Gaschromatographie analysiert. [Fig. 2](#) zeigt, dass sich das Sevofluran in der ersten Ampulle zersetzte. [Fig. 3](#) zeigt, dass sich das Sevofluran in der zweiten Ampulle nicht zersetzte als ein Ergebnis des Lewis-Säure-Inhibitors, nämlich das hinzugefügte Wasser.

Beispiel 3: Zersetzung von Sevofluran in Ampullen unter Verwendung von Wasser-Zuschuss-Untersuchungen (109 ppm bis 951 ppm)

[0032] Klare Typ-I-Glas-Ampullen wurden verwendet, um die Wirkung von verschiedenen Gehalten von Wasser beim Hemmen der Zersetzung von Sevofluran zu untersuchen. Ungefähr 20 ml Sevofluran und unterschiedliche Gehalte von Wasser im Bereich von etwa 109 ppm bis etwa 951 ppm wurden zu jeder Ampulle hinzugefügt. Die Ampullen wurden dann verschlossen. Insgesamt zehn Ampullen wurden mit Sevofluran und verschiedenen Mengen Wasser gefüllt. Fünf der Ampullen waren in Satz A eingeschlossen und die anderen fünf Ampullen wurden in Satz B eingeschlossen. Die Ampullen wurden dann bei 119°C drei Stunden lang im Autoklaven behandelt. Proben in Satz A wurden auf eine mechanische Rüttelmaschine über Nacht gestellt, um zu ermöglichen, dass die Feuchtigkeit die Glasoberfläche überzieht. Proben in Satz B wurden hergestellt, ohne dass das Wasser mit der Glasoberfläche in Gleichgewicht gebracht wurde. Mehrere Kontrollproben wurden ebenfalls hergestellt. Zwei nicht im Autoklaven behandelte Ampullen (Kontrollampulle 1 und Kontrollampulle 2) und eine Flasche (Kontrollflasche) wurden jeweils mit 20 ml Sevofluran gefüllt. Es wurde kein Wasser zu irgendeiner der Kontrollproben hinzugefügt. Außerdem wurden die Kontrollproben nicht über Nacht geschüttelt. Die Konzentrationen von Hexafluorisopropanol (HFIP) und Gesamtzersetzungsprodukten (einschließlich Methylenglykolbischexafluorisopropylether, Dimethylenglykolbischexafluorisopropylether, Methylenglykolfluormethylhexafluorisopropylether) wurden durch Gaschromatographie gemessen. Die Ergebnisse werden in Tabelle 2 gezeigt.

Tabelle 2

Probe	Gesamtfeuchtigkeit berechnet (ppm)	pH	HFIP (ppm)	Gesamtzersetzungsprodukte ohne HFIP (ppm)
Kontrolle, Flasche		6,0	6	57
Kontrolle, Ampulle 1, RT		3,0	7	50
Kontrolle, Ampulle 2, RT		4,0	6	51
Satz A (über Nacht geschüttelt)				
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
Satz B (nicht geschüttelt)				
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

[0033] Die Ergebnisse in Tabelle 2 oben zeigen, dass für die Ampullen in Satz A und in Satz B mindestens 595 ppm Wasser ausreichend waren, um die Zersetzung von Sevofluran zu hemmen. Die Ergebnisse zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Ampullen, die über Nacht geschüttelt wurden, und jenen, die nicht über Nacht geschüttelt wurden.

Beispiel 4: Zersetzung von Sevofluran in Ampullen unter Verwendung von mit Wasser versetztem Sevofluran, Untersuchungen bei 60°C oder 40°C

[0034] Klare Typ-I-Glas-Ampullen wurden eingesetzt, um die Wirkung von verschiedenen Gehalten von Wasser und verschiedenen Temperaturen beim Hemmen der Zersetzung von Sevofluran zu untersuchen. Ungefähr 20 ml Sevofluran und unterschiedliche Gehalte von Wasser im Bereich von etwa 109 ppm bis etwa 951 ppm wurden zu jeder Ampulle hinzugefügt. Die Ampullen wurden dann zugeschmolzen. Um den Zersetzungsprozess zu beschleunigen wurden die Proben von jedem Feuchtigkeitsgehalt bei zwei Wärmebedingungen abgestellt. Proben wurden auf einer 60°C-Stabilitätsstation 144 Stunden lang untergebracht oder auf einer 40°C-Stabilitätsstation 200 Stunden lang. Das resultierende Sevofluran in jeder der Proben wurde analysiert

durch Gaschromatographie und pH. Hexafluorisopropylalkohol (HFIP) und die Gesamtzersetzungsprodukte von Sevofluran wurden gemessen. Die Ergebnisse werden unten in Tabelle 3 gezeigt.

Tabelle 3

Probe	Gesamtfeuchtigkeit	pH	HFIP (ppm)	Gesamtzersetzungsprodukte (ppm)
Wasser-versetzt, 60°C, 144 Stunden				
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
Wasser-versetzt, 40°C, 200 Stunden				
6-1	kein H ₂ O zugefügt	0	232	102435
6-2	kein H ₂ O zugefügt	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

[0035] Die Ergebnisse in Tabelle 3 zeigen, dass, bei 40°C 200 Stunden lang, Wassergehalte höher als 206 ppm die Zersetzung von Sevofluran hemmen. Bei Proben, die bei 60°C 144 Stunden lang oder länger gelagert wurden, hemmen Wassergehalte höher als 303 ppm die Zersetzung von Sevofluran. Diese Daten legen nahe, dass wenn die Temperatur ansteigt, die Menge an Wasser, die zum Hemmen der Zersetzung von Sevofluran benötigt wird, zunehmen wird.

Beispiel 5: Sevofluranzersetzung in aktivierten Tvp-III-Braunglas-Flaschen

[0036] Typ-III-Braunglas-Flaschen, die zum Lagern von zersetzt Sevofluran verwendet wurden, wurden untersucht. Solche Flaschen, die eine signifikante Menge von Ätzungen innerhalb der Flasche zeigten, wurden ausgewählt. Insgesamt wurden zehn Typ-III-Braunglas-Flaschen ausgewählt. Das zersetzt Sevofluran, das

in jeder dieser Flaschen enthalten war, wurde abgelassen und die Flaschen wurden mehrmals mit nicht zersetzen frischen Sevofluran gespült. Ungefähr 100 ml von nicht zersetzen Sevofluran, das etwa 20 ppm Wasser enthielt, wurde zu jeder Flasche hinzugefügt. Gaschromatographieanalyse für alle Proben wurde durchgeführt zu der Zeit null und nach Erhitzen auf 50°C 18 Stunden lang. Hexafluorisopropylalkohol (HFIP) und Dimethylenglykolether (P2) wurden gemessen. Die Ergebnisse werden in Tabelle 4 und 5 unten gezeigt.

Tabelle 4

Ergebnisse zur Zeit Null

Flasche Nummer	Zersetzungsprodukte (ppm)		
	HFIP	P2	Gesamt
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

Tabelle 5

Ergebnisse bei 50°C, 18 Stunden

Flasche Nummer	Zersetzungsprodukte (ppm)		
	HFIP	P2	Gesamt
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

[0037] Die Ergebnisse in Tabellen 4 und 5 zeigen, dass die Glasoberflächen in diesen Flaschen "aktiviert" waren durch zersetzen Sevofluran. "Aktivierte" Glasoberflächen dienten als Initiatoren für die Zersetzung von frischem Sevofluran.

Beispiel 6 Zusätzliche Untersuchungen der Sevofluranzersetzung in aktivierten Tvp-III-Braunglas-Flaschen

[0038] Das Ausmaß der Zersetzung von Sevofluran in jeder der Flaschen von Beispiel 5 wurde quantitativ bestimmt durch Gaschromatographie. Die zehn Flaschen wurden unterteilt in zwei Gruppen, die Sevo-Kontrollgruppe (mit den Flaschen 2, 3, 5, 7, 8) und die Sevo-Untersuchungsgruppe (mit den Flaschen 1, 4, 6, 9, 10).

[0039] Alle zehn Flaschen wurden mehrmals mit nicht zersetzt Sevofluran gespült, das etwa 20 ppm Wasser enthielt. Für die fünf Flaschen der Sevo-Kontrollgruppe wurde 100 ml Sevofluran, das etwa 20 ppm Wasser enthielt, zu jeder Flasche hinzugefügt. Für die fünf Flaschen der Untersuchungsgruppe wurde 100 ml Sevofluran, das etwa 400 ppm Wasser (Zuschuss) enthielt, zu jeder Flasche hinzugefügt.

[0040] Gaschromatographie für alle Proben wurde zur Zeit Null und nach Erhitzen für 18 Stunden bei 50°C durchgeführt. Hexafluorisopropylalkohol (HFIP), Dimethylenglykolbischexafluorisopropylether (P2) und Gesamtzersetzungsprodukte wurden gemessen. Die Ergebnisse werden unten in Tabelle 6 gezeigt.

Tabelle 6

Ergebnisse zur Zeit Null und nach achtzehn Stunden

	Zersetzungprodukte (ppm)					
	HFIP		P2		Gesamt	
Zeit	0	18	0	18	0	18
Kontrollgruppe (20 ppm Wasser)						
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
Untersuchungsgruppe (400 ppm Wasser)						
1	12	605	<10	<10	<50	669
4	<10	84	<10	<10	<50	98
6	<10	331	<10	<10	<50	327
9	<10	294	<10	<10	<50	315
10	10	528	<10	<10	<50	577

[0041] Die Ergebnisse in Tabelle 6 zeigen, dass zur Zeit Null keine signifikante Zersetzung von Sevofluran beobachtet wurde im Vergleich zu den Ergebnissen zur Zeit Null in Tabelle 4. Die Ergebnisse in Tabelle 6 zeigen, dass in der Sevo-Untersuchungsgruppe (400 ppm Wasser) die Zersetzung von Sevofluran signifikant verringert war. Die Mengen der Zersetzungprodukte P2 (Dimethylenglykolbischexafluorisopropylether) und S1 (Methylenglykolfluormethylhexafluorisopropylether)- waren viel kleiner als jene in Kontrollgruppe 1 (20 ppm Wasser). Die HFIP-Konzentration in der Sevo-Untersuchungsgruppe jedoch war ziemlich hoch und legt nahe, dass die Glasoberflächen immer noch irgendwie aktiv waren.

[0042] [Fig. 4](#) zeigt einen grafischen Vergleich für das Zersetzungprodukt Dimethylenglykolbischexafluorisopropylether (P2) von den Daten in Tabelle 5 und 6. [Fig. 5](#) zeigt einen grafischen Vergleich für das Zersetzungprodukt Methylenglykolfluormethylhexafluorisopropylether (S1), wie es in Beispiel 5 und 6 erscheint. Sowohl [Fig. 4](#) als auch [Fig. 5](#) zeigen, dass die Zersetzung von Sevofluran gehemmt wird durch Zugabe von Wasser mit 400 ppm.

Beispiel 7: Zusätzliche Untersuchungen der Sevofluranzersetzung in aktivierten Tvp-III-Braunglas-Flaschen

[0043] Sevofluran wurde aus den fünf Flaschen der Sevo-Untersuchungsgruppe von Beispiel 6 dekantiert. Jede Flasche wurde sorgfältig mit frischem Sevofluran gespült. Ungefähr 125 ml Wasser-gesättigtes Sevofluran wurde dann in jede Flasche gebracht. Die fünf Flaschen wurden dann auf eine mechanischen Walze ungefähr zwei Stunden lang gesetzt, um zu ermöglichen, dass das Wasser die aktivierten Glasoberflächen überzieht. Das Wasser-gesättigte Sevofluran wurde dann aus jeder Flasche abgelassen und durch 100 ml Sevofluran ersetzt, das 400 ppm Wasser (Zuschuss) enthielt. Gaschromatographieanalyse für alle Proben wurde durchgeführt nach Erhitzen bei 50°C für 18 Stunden, 36 Stunden und 178 Stunden. Bishexafluorisopropylether (P2) und Gesamtzersetzungsprodukte wurden gemessen. Die Ergebnisse sind unten in Tabelle 7 gezeigt.

Tabelle 7

	Zersetzungprodukte (ppm)						
	HFIP		P2		Gesamtzersetzungsprodukte		
Zeit	36 Stunden	178 Stunden	36 Stunde n	178 Stunden	36 Stunden	178 Stunden	
Untersuchungsgruppe (400 ppm Wasser)							
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	

[0044] Die Ergebnisse in Tabelle 7 zeigen, dass die Zersetzung von Sevofluran stark gehemmt wurde durch Behandeln der aktivierten Glasoberfläche mit Wasser-gesättigtem Sevofluran vor dem Erhitzen.

Patentansprüche

1. Ein Verfahren zur Herstellung einer stabilen anaesthetischen Zusammensetzung in einem verschlossenen Behälter, wobei das Verfahren folgende Schritte umfasst:
 - (a) Bereitstellen eines Behälters;
 - (b) Hinzufügen eines Lewis-Säure-Inhibitors zu dem Behälter;
 - (c) Hinzufügen einer Menge an Sevofluran zu dem Behälter, der durch Schritt (b) erhalten wurde; und
 - (d) Verschließen des Behälters.
2. Ein Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei in Schritt (b) der Lewis-Säure-Inhibitor zu dem Behälter hinzugefügt wird, indem der Behälter mit dem Lewis-Säure-Inhibitor gewaschen oder gespült wird, bevor Sevofluran zu dem Behälter in Schritt (c) hinzugefügt wird.

Es folgen 5 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

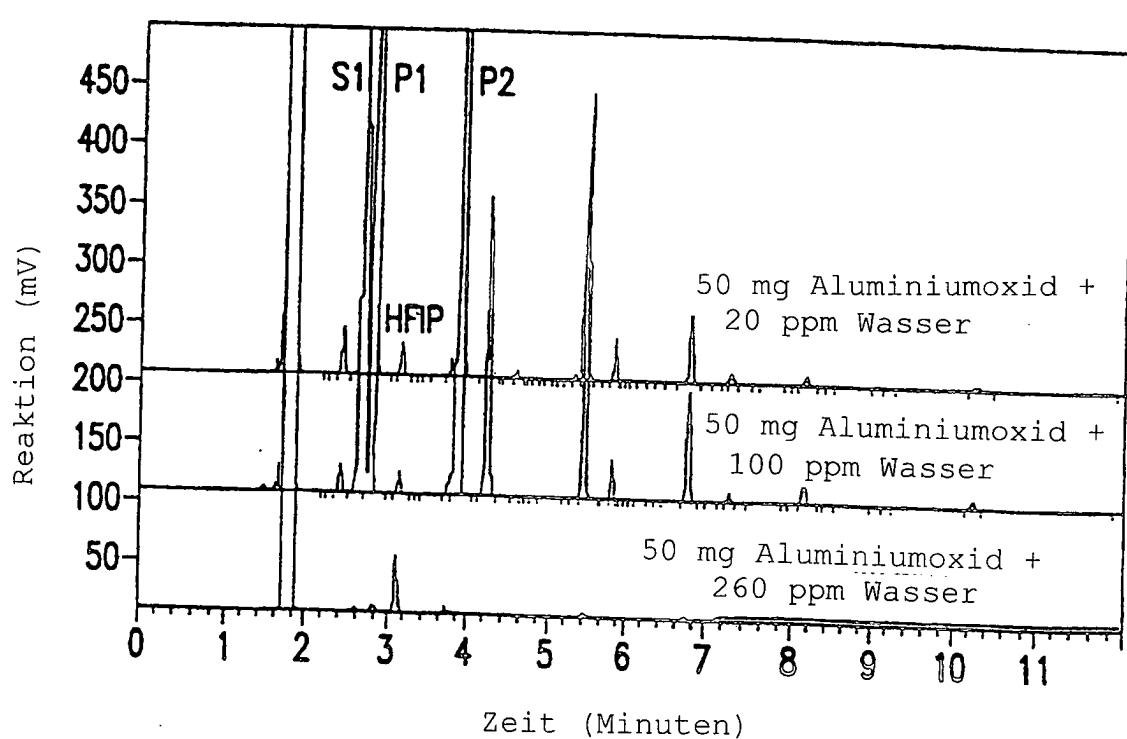


FIG.1

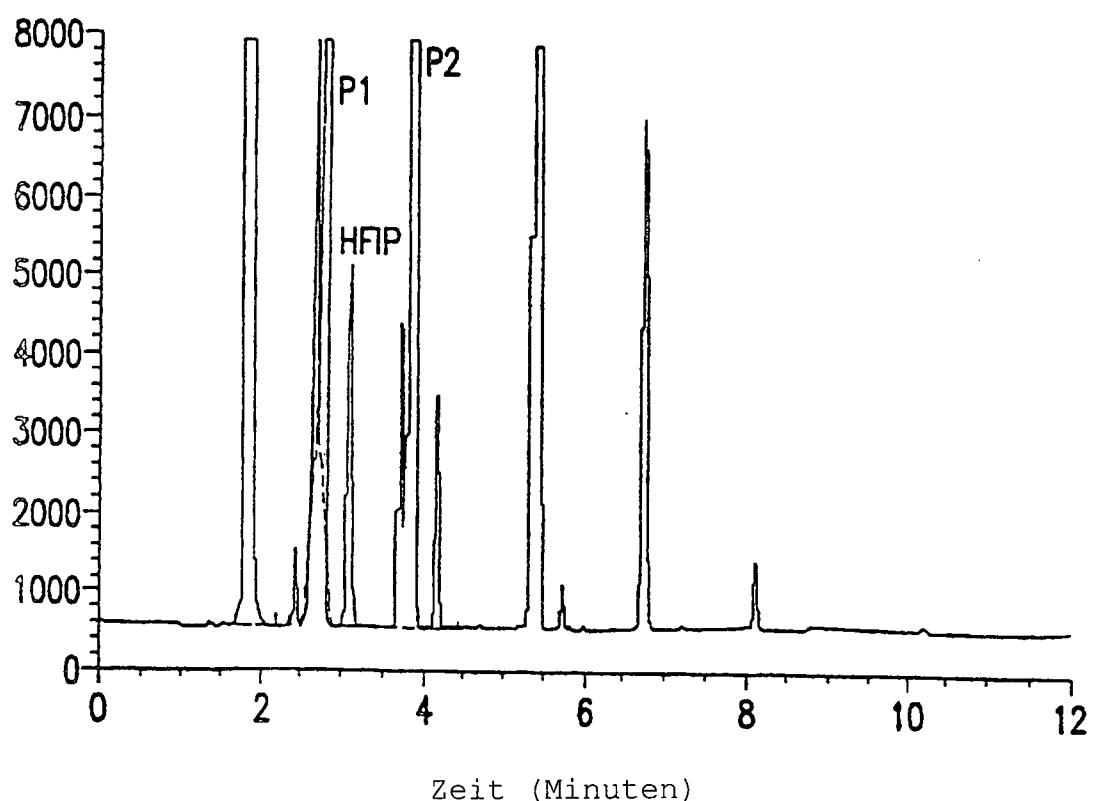


FIG.2

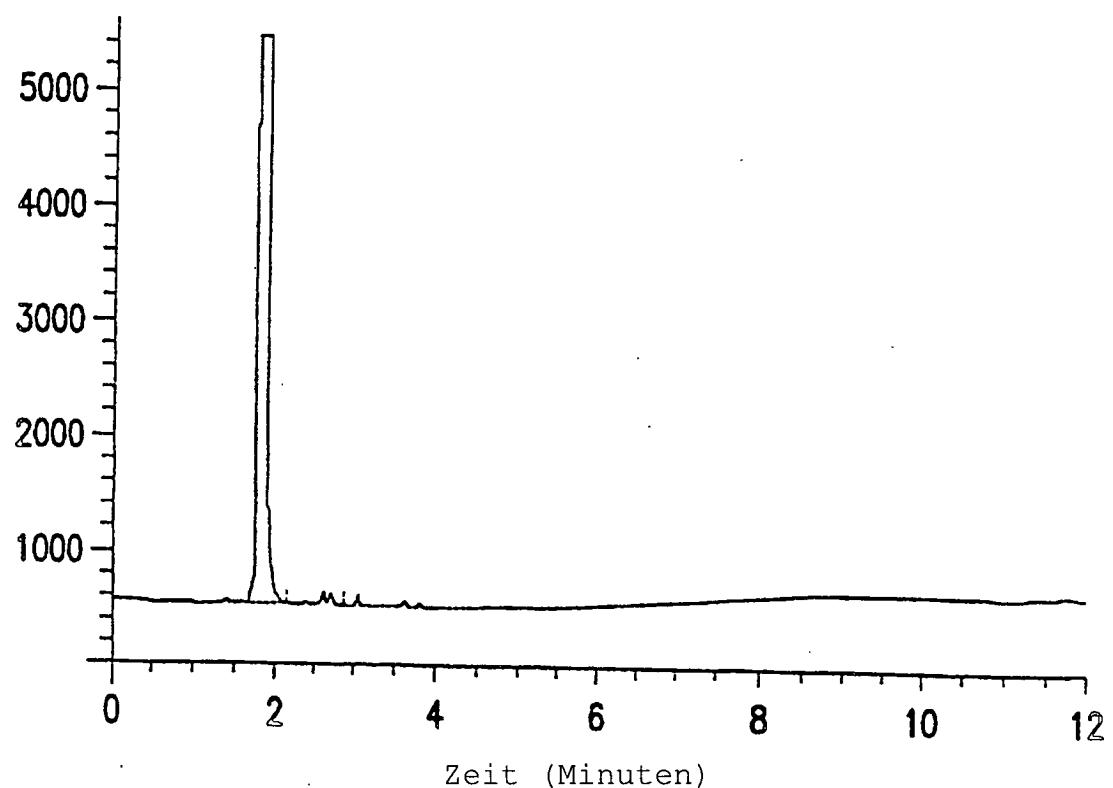


FIG.3

