

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) **BG**

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) **109751 A**

(51) Int. Cl.

A 61 J 1/00 (2006.01)
A 61 J 3/00 (2006.01)
A 61 K 9/08 (2006.01)
A 61 K 31/08 (2006.01)
A 61 K 47/02 (2006.01)
A 61 K 47/04 (2006.01)
A 61 K 47/10 (2006.01)
A 61 K 47/12 (2006.01)
A 61 K 47/14 (2006.01)
A 61 P 23/00 (2006.01)
C 07 C 63/04 (2006.01)
C 09 K 3/00 (2006.01)

(21) Заявителски № 109751/2006

(22) Заявено на 10.08.1999

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 789679 (32) 27.01.1997 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 6 на 30.06.2008

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от заяв. № 103656

(71) Заявител(и):

ABBOTT LABORATORIES, ABBOTT PARK, IL
(US); CENTRAL GLASS COMPANY, LTD,
TOKYO, (JP)

(72) Изобретател(и):

Christopher Bieniarz

Highland Park, IL

Steve H. Chang

Gurnee, IL

Keith R. Cromack

Lake Bluff, IL

Shuyen L. Huang

Riverwoods, IL (US)

Toshikazu Kawai

Manami Kobayashi

Saitama (JP)

David Loffredo

Elmhurst, IL

Rajagopalan Ragahavan

Grayslake, IL

Earl R. Speicher

Buffalo Grove, IL

Honorate A. Stellmach

Lake Forest, IL (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:

PCT/US1998/001376, 23.01.1998

(87) № и дата на PCT публикация:

WO1998/032430, 30.07.1998

(54) ФЛУОРОЕТЕРНИ СЪСТАВИ И МЕТОДИ ЗА ИНХИБИРАНЕ НА ТЯХНОТО РАЗПАДАНЕ В
ПРИСЪСТВИЕ НА ЛЮИСОВА КИСЕЛИНА

(57) Изобретението се отнася до анестетичен състав, съдържащ безводно флуороетерно съединение и физиологично приемлив инхибитор на Люисова киселина (например вода, бутилиран хидроксиген, метилпарабен, пропофол, тимол). Този състав има подобрена стабилност и не се разгражда в присъствие на Люисова киселина.

14 претенции

BG 109751 A

ФЛУОРОЕТЕРНИ СЪСТАВИ И МЕТОДИ ЗА ИНХИБИРАНЕ НА ТЯХНОТО РАЗПАДАНЕ В ПРИСЪСТВИЕ НА ЛЮИСОВА КИСЕЛИНА

ОБЛАСТ НА ТЕХНИКАТА

Настоящото изобретение се отнася главно до стабилен анестетичен флуороетерен състав, който не се разгражда в присъствието на люисова киселина. Настоящото изобретение се отнася също така и до метод за инхибиране на разграждането на флуороетерите в присъствието на люисови киселини.

ПРЕДШЕСТВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

Флуороетерните съединения се използват обикновено като анестетични средства. Примерите за флуороетерни съединения, които се използват като анестетични средства включват севофлуран (флуорометил-2,2,2-трифлуоро-1-(три-флуорометил)етил етер), енфлуран ((±)-2-хлоро-1,1,2-три-флуороетил дифлуорометил етер), изофлуран (1-хлоро-2,2,2-трифлуороетил дифлуорометил етер), метоксифлуран (2,2-ди-хлоро-1,1-дифлуороетил метил етер) и десфлуран ((±)-2-дифлуорометил 1,2,2,2-тетрафлуороетил етер).

ЕР 0 701 985 описва метод за пречистване на флуорометил-1,1,1,3,3,3-хексафлуороизопропилетер, един широко използван анестетик. По-специално ЕР 0 701 985 се отнася до метод за потискане на разлагането на флуорометил-1,1,1,3,3,3-хексафлуороизопропил по време на дестилация.

ЕР 0 835 858 описва метод за пречистване на флуорометил-1,1,1,3,3,3-хексафлуороизопропилетер. По-специално ЕР 0 835 858 описва метод за получаване на флуорометил-1,1,1,3,3,3-хексафлуоро-изопропилетер, който не съдържа по същество бисулфурометилетер, един нежелан страничен продукт. Това се постига чрез третиране на 1,1,1,3,3,3-хексафлуороизопропилетер (получен при взаимодействие на 1,1,1,3,3,3-хексафлуороизопропилов алкохол с флуороводород, параформалдехид и сярна киселина), съдържащ най-

малко един флуориран етер като страничен продукт, с най-малко една киселина, избрана от групата киселини на Бронщед, Люис и с киселина, фиксирана към смола, измиване с алкално действащи вещества и дестилиране на измития продукт.

ЕР 0 700 888 се отнася също така до метод за получаване на флуорометил-1,1,1,3,3,3-хексафлуороизопропилетер, който по същество не съдържа бисфлуорометилетер, един нежелан страничен продукт. Това се осъществява чрез отстраняване на бисфлуорометилетер с цеолит.

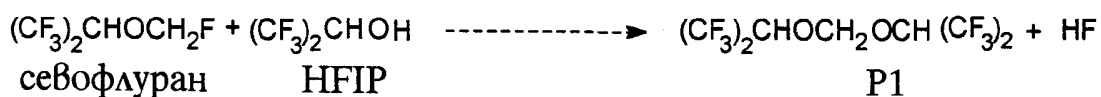
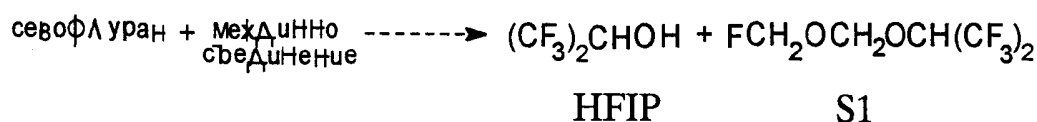
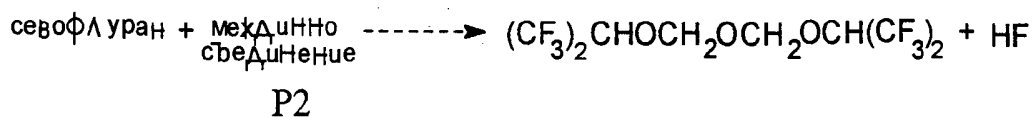
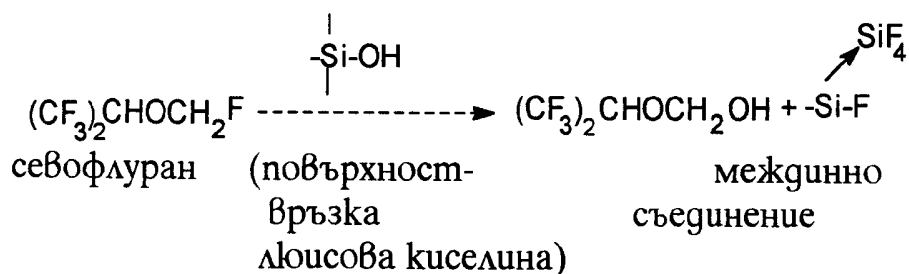
Въпреки че флуороетерите са отлични анестетични средства, установено е, че при някои флуороетери съществуват проблеми със стабилността. По-специално, беше установено, че някои флуороетери в присъствието на една, или няколко люисови киселини се разграждат на няколко продукта, включващи потенциално токсични химически вещества, такива като флуороводородна киселина. Флуороводородната киселина е токсична при поглъщане и при инхалиране, и е силно кородираща за кожата и за слизестите мембрани. Поради тази причина разграждането на флуороетерите до химически вещества като флуороводородната киселина е много важно за медицинското общество.

Установено е, че разграждането на флуороетерите се среща в стъклени контейнери. Смята се, че разграждането на флуороетерите в стъклени контейнери се активира от следи от люисови киселини в контейнера. Източник на люисовите киселини могат да бъдат алуминиевите оксиди, които са естествена съставна част на стъклото. Когато стъклената стена е изменена, или е повредена по някакъв начин, алуминиевият оксид става изложен на въздействието на, и влиза в контакт със съдържанието на контейнера. Тогава люисовите киселини атакуват флуороетера и го разграждат.

Например, когато флуороетерът севофлуран влезе в контакт с една, или с няколко люисови киселини в стъклен контейнер в условия на отсъствие на вода, люисовите киселини предизвикват разграждането на севофлурана до флуороводородна киселина и няколко продукта от разграждането. Продуктите от разграждането на севофлурана са хексафлуоро-изопропилов алкохол, метиленгликол бисхексафлуоро-изопропилов етер, диметиленгликол бисхексафлуороизопропилов етер и

метиленгликол флуорометил хексафлуороизопропилов етер. Флуороводородната киселина продължава по-нататък да атакува стъклената повърхност и повече от лъисовата киселина е в контакт със стъклената повърхност. Това води до по-нататъшно разграждане на севифлурана.

Механизмът на разграждането на севифлурана в присъствието на лъисова киселина може да се илюстрира както следва:



26.11.06

Abbv.	Наименование на съединението	Структура
HFIP	хексафлуороизо- пропилов алкохол	$(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$
P 1	метиленгликол бис- хексафлуороизо- пропилов етер	$(\text{CF}_3)_2\text{CHOCH}_2\text{OCH}(\text{CF}_3)_2$
P 2	диметиленгликол бисхексафлуороизо- пропилов етер	$(\text{CF}_3)_2\text{CHOCH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}(\text{CF}_3)_2$
S 1	метиленгликол флуорометил хекса- флуороизопропилов етер	$(\text{CF}_3)_2\text{CHOCH}_2\text{OCH}_2\text{F}$

Ето защо, в областта на техниката съществува нужда от стабилен анестетичен състав, съдържащ флуороетерни съединения, които не се разгражда в присъствието на Люисова киселина.

ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Настоящото изобретение включва стабилен анестетичен състав, който съдържа флуороетерно съединение, имащо алфа флуороетерна част, към който е прибавено ефективно количество от инхибитор на Люисова киселина. Предпочитаното флуороетерно съединение е севофлуран, а пред-

почитаният инхибитор на лъисова киселина е вода. Съставът може да се получи, като инхибиторът на лъисова киселина се прибавя към флуороестерното съединение, като флуороестерното съединение се прибавя към инхибитора на лъисова киселина, или като се промие контейнера с инхибитора на лъисова киселина и след това се прибави флуороестерното съединение.

Настоящото изобретение включва също така и метод за стабилизиране на флуороестерно съединение, имащо алфа флуороестерна част. Методът съдържа прибавяне на ефективно стабилизиращо количество от инхибитор на лъисова киселина към флуороестерното съединение, за да се предотврати разграждането на флуороестерното съединение от лъисовата киселина. Предпочитаното флуороестерно съединение е севофлуран, а предпочитаният инхибитор на лъисова киселина е вода.

КРАТКО ОПИСАНИЕ НА ФИГУРИТЕ

Фигура 1 показва хроматограма, демонстрираща, че в присъствието на едни и същи количества ат алуминиев оксид (50 mg), разграждането на севофлурана намалява, когато се увеличават количествата на водата. Идентифицираните продукти от разграждането на севофлурана, показани на фигура 1 са хексафлуороизопропилов алкохол (HFIP), метиленгликол бисхексафлуороизопропилов етер (P1), диметиленгликол бисхексафлуороизопропилов етер (P2) и метиленгликолфлуорометил хексафлуороизопропилов етер (S1).

Фигура 2 представлява хроматограма, показваща разграждането на севофлурана след нагряване в автоклав при 119°C в продължение на 3 часа.

Фигура 3 представлява хроматограма, показваща ефек-

тите на водата върху инхибирането на разграждането на севофлурана след нагряване в автоклав при 119°C в продължение на 3 часа.

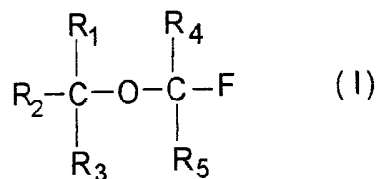
Фигура 4 показва графическо сравнение на продукта от разграждането на севофлурана P2 в бутилки от активирано стъкло тип III amber от примери 5 и 6. Графиката демонстрира, че разграждането на севофлурана се инхибира от прибавянето на 400 ppm вода.

Фигура 5 показва графическо сравнение на продукта от разграждането на севофлурана S1 в бутилки от активирано стъкло тип III amber от примери 5 и 6. Графиката демонстрира, че разграждането на севофлурана се инхибира от прибавянето на 400 ppm вода.

ПОДРОБНО ОПИСАНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Настоящото изобретение предлага стабилен анестетичен състав, който не се разгражда в присъствието на люисова киселина. Настоящото изобретение също така се отнася до методи за получаването на посочения анестетичен състав.

Анестетичният състав съгласно настоящето изобретение съдържа най-малко едно безводно флуороетерно съединение. Терминът "безводно", така както се използва тук, означава, че флуороетерното съединение съдържа по-малко от около 50 ppm вода. Флуороетерната съединение, използвано в състава съответствува на дадената по-долу формула I.



Във формула I, всеки един от R_1 ; R_2 ; R_3 ; R_4 и R_5 може независимо да е халоген, алкилова група, имаща от 1 до 4 въглеродни атоми (C_1 - C_4 алкил), или заместен алкил, имащ от 1 до 4 въглеродни атоми (C_1 - C_4 заместен алкил). В предпочитан вариант за изпълнение във формула 1, всеки един от R_1 и R_3 е заместеният алкил CF_3 , а всеки един от R_2 , R_4 и R_5 е водород.

Терминът "алкил", така както се използва тук, се отнася до алкилова група с права, или с разклонена верига, получена като производна от наситените въглеводороди, посредством отстраняване на един водороден атом. Примерите за алкилови групи включват метил, етил, n-пропил, изопропил, n-бутил, сек-бутил, изобутил, трет-бутил и други подобни. Терминът "заместен алкил", така както се използва тук, се отнася до алкилова група, заместена от една, или няколко групи като халоген, амино, метокси, дифлуорометил, трифлуорометил, дихлорометил, хлорофлуорометил, и т. н.

Терминът "халоген", така както се използва тук, се отнася до един от електроотрицателните елементи от VIIA група на периодичната таблица.

Флуороетерните съединения, които имат формула I, съдържат алфа флуороетерната част $-C-O-C-F-$. Люисовите киселини атакуват тази част, в резултат на което се стига до разграждането на флуороетера до различни разпадни продукти и токсични химически вещества.

Примери за безводни флуороетерни съединения с формула I, които могат да се използват съгласно настоящето изобретение са севофлуран, енфлуран, изофлуран, метоксифлуран и десфлуран. Предпочитаното флуороетерно съединение за използване съгласно настоящето изобретение е севофлуран.

Методи за получаване на флуороетерни съединения с формула I са добре известни в областта на техниката и могат да се използват при получаването на състави съгласно настоящето изобретение. Например, севофлуран може да се получи, като се използва метода, описан в U. S. Patent 3,689,571 и U. S. Patent 2,992,276, включени тук за справка.

Съставът съгласно настоящето изобретение съдържа общо от около 98% w/w до около 100% w/w флуороетерно съединение, което има формула I. За предпочитане е съставът да съдържа най-малко 99,0% w/w флуороетерно съединение.

Анестетичният състав съгласно настоящето изобретение съдържа също така физиологично приемлив инхибитор на лъисова киселина. Терминът "инхибитор на лъисова киселина", така както се използва тук, се отнася до съединение, което взаимодейства с празната орбитала на лъисова киселина, като по този начин блокира реакционните места на киселината. Който и да е физиологично приемлив инхибитор на лъисова киселина може да се използва в състава съгласно настоящето изобретение. Примерите за инхибитори на лъисова киселина, които могат да се използват съгласно настоящето изобретение включват вода, бутилиран хидрокситолуен (1,6-бис(1,1-ди-метил-етил)-4-метилфенол), метилпарабен (метилов естер на 4-хидроксibenзоена киселина), пропилпарабен (пропилов естер на 4-хидроксibenзоена киселина).

28.11.08

лина), пропофол(2,6-диизопропил фенол) и тимол(5-метил-2-(1-метилетил)фенол).

Методът съгласно настоящето изобретение използва ефективно стабилизиращо количество от инхибитора на люисова киселина, (смята се, че ефективното стабилизиращо количество от инхибитора на люисова киселина, което може да се използва в състава е от около 0,0150% тегл./тегл. (воден еквивалент) до около нивото на насищане на инхибитора на люисова киселина във флуороетерното съединение. Терминът "нивото на насищане", така както се използва тук, означава максималното ниво на разтворимост на инхибитора на люисова киселина във флуороетерното съединение. Трябва да се отбележи, че нивото на насищане може да е зависимо от температурата. Нивото на насищане е зависимо също така от конкретното флуороетерното съединение и от конкретния инхибитор на люисова киселина, които се използват в състава. Например, когато флуороетерното съединение е севофлуран, а инхибиторът на люисова киселина е вода, предполага се, че количеството на водата, което се използва за стабилизирането на състава е от около 0,0150% тегл./тегл. до около 0,14% тегл./тегл. (ниво на насищане). Трябва да се отбележи, обаче, че след като вече съставът се изложи на действието на люисова киселина, количеството на инхибитора на люисова киселина в състава може да се понижи, тъй като инхибиторът на люисова киселина взаимодейства с люисова киселина, за да предотврати нежеланата реакция на разграждане на люисова киселина, със състава.

Предпочитаният инхибитор на люисова киселина за използване съгласно настоящето изобретение е вода. Може да се използва пречистена, или дестилирана вода, или комбинация

от двете. Както е посочено по-горе, ~~предполага се, че ефек-~~
 тивното количество от водата, което може да се прибави към
 със-тава е от около 0,0150% w/w до около 0,14% w/w, и за
 предпочитане е от около 0,0400% w/w до около 0,0800%w/w. За
 всеки друг инхибитор на люисова киселина трябва да се
 използва моларен еквивалент, базиран на моловете вода.

Когато флуороетерното съединение е изложено на дей-
 ствието на люисова киселина, физиологично приемливият ин-
 хибитор на люисова киселина, който присъства в състава
 отдава електрони на празната орбитала на люисовата
 киселина и се образува ковалентна връзка между инхибитора и
 киселината. В следствие на това се предотвратява взаимо-
 действието на люисовата киселина с алфа флуороетерната
 част на флуороетера и се предотвратява разграждането на
 флуороетера.

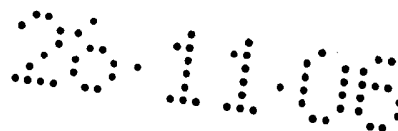
Съставът съгласно настоящето изобретение може да се
 получи по няколко начина. Съгласно един вариант за изпъл-
 нение, контейнерът, такъв като стъклена бутилка, най-напред
 се из-мива, или се изплаква с инхибитора на люисова киселина, и
 след това се напълва с флуороетерното съединение. По жела-
 ние, контейнерът може да се изсуши частично след измива-
 нето, или изплакването. След като веднъж флуороетерът се
 прибави в контейнера, контейнерът се запечатва. Терминът
 "да се изсуши частично", така както се използва тук, се
 отнася до процес на непълно сушене, който оставя остатъчно
 съединение върху, или във контейнера, след като е сушен. Също
 така, терминът "контейнер", така както се използва тук, се
 отнася до резервоар, направен от стъкло, пластмаса, стомана,
 или друг материал, който може да се използва за съхраняване

на продукти. Примерите за контейнери включват бутилки, ампули, епруветки, бехерови чаши и т. н.

Съгласно друг вариант за изпълнение, инхибиторът на люисова киселина се прибавя в сухия контейнер преди контейнерът да бъде напълнен с флуороетерното съединение. Флуороетерното съединение се прибавя в контейнера след като вече инхибиторът на люисова киселина е поставен. Алтернативно, инхибиторът на люисова киселина може да се прибави директно в контейнера, който вече съдържа флуороетерното съединение.

Съгласно друг вариант за изпълнение, инхибиторът на люисова киселина може да се прибави в контейнер, напълнен с флуороетерното съединение при влажни условия. Например, може да се прибави вода в контейнер, напълнен с флуороетерното съединение, като контейнерът се постави във влажна камера в продължение на достатъчно дълъг период от време, за да се даде възможност в контейнера да се събере вода.

Инхибиторът на люисова киселина може да се прибави към състава в който и да е подходящ момент от производствения процес, например, в последния производствен етап преди пълненето в транспортен контейнер, например, 500 литра транспортен контейнер. Подходящи количества от състава могат да бъдат извадени от контейнера и опаковани в контейнери с по-подходящ размер за използване в промишлеността, като например 250 mL стъклени бутилки. Освен това, малки количества от състава, съдържащи подходящи количества инхибитор на люисова киселина могат да се използват за промиване, или за изплакване на контейнерите, за да се неутрализират всички люисови киселини, които биха могли да се намират в контейнера. След като вече люисовата



киселина е неутрализирана, контейнерът може да се изпразни и да се прибавят допълнителни количества от флуороетерния състав в контейнера, преди той да бъде запечатан.

Примерите, които следват не ограничават изобретението, а само го илюстрират.

ПРИМЕРИ

Пример 1: Активиран алуминиев оксид като люисова киселина

Стъклото тип III се състои главно от силиконов диоксид, калциев оксид, натриев оксид и алуминиев оксид. Алуминиевият оксид е известна люисова киселина. Основната стъклена маса обикновено е инертна спрямо севофлуран. Обаче, при някои условия (безводни, кисели) стъклената повърхност може да се атакува, или да се деформира, като изложи севофлурана на действието на активните места на люисова киселина, такава като алуминиев оксид.

Ефектът на водата върху разграждането на севофлурана беше изследван, посредством прибавянето на различни количества активиран алуминиев оксид към 20 ml севофлуран, съдържащ следните три степени влага: 1) 20 ppm вода-измерена вода, не се прибавя допълнителна вода; 2) 100 ppm - добавка; 3) 260 ppm вода-добавка. Таблица 1 по-долу показва експерименталния матрикс.

ТАБЛИЦА 1

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

Трябва да се отбележи, че 20 ppm вода е еквивалент на 0,0022% w/w. Пробите се поставят при 60°C и се анализират посредством газова хроматография след 22 часа. Фигура 1 показва, че в присъствието на едни и същи количества алуминиев оксид (50 mg), разграждането на севофлурана намалява с увеличаването на количествата вода (ред А на таблица 1). Подобна тенденция се наблюдава за 20 mg и за 10 mg алуминиев оксид (редове В и С).

Пример 2: Разграждане на севофлуран в ампули, като се загрява с вода и без добавяне на вода.

Приблизително 20 mL севофлуран се прибавят към 50 mL прозрачна ампула тип I и приблизително 20 mL севофлуран и 1300 ppm вода се прибавят във втора ампула. Двете ампули се запечатват на пламък и след това се автоклавираат при 119°C в продължение на три часа. След това съдържанието на двете ампули се анализира посредством газова хроматография. Фигура 2 показва, че севофлуранът в първата ампула се е разградил. Фигура 3 показва, че севофлуранът във втората ампула

не се е разградил, в резултат на инхибитора на алоуза, киселина, по-специално на прибавената вода.

Пример 3: Разграждане на севофлуран в ампули, като се използват изследвания вода-добавка (109 ppm до 951 ppm)

Използват се прозрачни ампули от стъкло тип I за изследване ефекта на различните водни нива за инхибирането на разграждането на севофлурана. Приблизително 20 mL севофлуран и различни водни нива в границите от около 109 ppm до около 951 ppm се прибавят към всяка ампула. След това ампулите се запечатват. Общо десет ампули се пълнят със севофлуран и вариращи количества вода. Пет от ампулите се включват към комплект А, а другите пет ампули се включват към комплект В. След това ампулите се автоклавираат на 119° C в продължение на три часа. Пробите от комплект А се поставят в механично разклащащо устройство в продължение на една нощ, за да се даде възможност на влагата да покрие повърхността на стъклото. Пробите от комплект В се приготвят без да се изравни водата с повърхността на стъклото. Приготвят се също така и няколко контролни проби. Две неавтоклавирани ампули (Контролна ампула 1 и контролна ампула 2) и бутилка (контролна бутилка) се пълнят всяка една с по 20 mL севофлуран. В нито една от контролните проби не се поставя никаква вода. Освен това, контролните проби не се разклащат в продължение на една нощ. Нивата на хексафлуороизопропанола (HFIP) и общото количество разпадни продукти (включващи метиленгликол бисхексафлуороизопропилов етер, диметиленгликол бисхексафлуороизопропилов етер, метиленгликол флуорометил хексафлуоро изопропилов етер) се

измерват посредством газова хроматография. Резултатите са показани по-долу в таблица 2.

ТАБЛИЦА 2

Проба	Обща измерена влага (ppm)	pH	HFIP (ppm)	Общи разпадни продукти без HFIP (ppm)
Контрола, бутилка		6,0	6,0	57
Контрола, ампула1, RT		3,0	7,0	50
Контрола, ампула2, RT		4,0	6,0	51
комплект А (разклащане една нощ)				
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
комплект В (без разклащане)				
1	109	0	1,936	195364
2	206	0	3,390	170869
3	303	0	5,269	101845

Проба	Обща измерена влага (ppm)	pH	HFIP (ppm)	Общи разпадени продукти без HFIP (ppm)
4	595	6,0	21	107
5	951	6,0	10	63

Резултатите в по-горе дадената таблица 2 демонстрират, че за ампулите от комплект А и от комплект В, най-малко 595 ppm вода са достатъчни, за да се инхибира разграждането на севофлуран. Резултатите показват, че няма значителна разлика между ампулите, които са разклащани в продължение на една нощ, и тези, които не са разклащани в продължение на една нощ.

Пример 4: Разграждане на севофлуран в ампули, като се използват изследвания вода-добавка севофлуран при 60°C, или при 40°C

Използват се прозрачни ампули от стъкло тип I за изследване ефекта на различните водни нива и температура за инхибирането на разграждането на севофлурана. Приблизително 20 mL севофлуран и различни водни нива в границите от около 109 ppm до около 951 ppm се прибавят към всяка ампула. След това ампулите се запечатват на пламък. За да се ускори процеса на разграждане, ампулите от всяка степен на влага се поставят при две топлинни условия. Пробите се поставят при 60°C в стабилно положение, в продължение на 144 часа, или се поставят при 40°C в стабилно положение, в продължение на 200 часа. Полученият севофлуран във всяка една от пробите се

анализира посредством газова хроматография и рН. Измерват се хексафлуороизопропиловия алкохол (HFIP) и общото количество разпадни продукти на севофлурана. Резултатите са показани по-долу в таблица 3.

ТАБЛИЦА 3

Проба	Обща влага	рН	HFIP (ppm)	Общи разпадни продукти (ppm)
Вода-добавка, 60°C, 144 hrs				
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
Вода-добавка, 40°C, 200 hrs				
6-1	без прибавяне на H ₂ O	0	232	102435
6-2	без прибавяне на H ₂ O	2,5	24	68

Проба	Обща влажа	pH	HFIP (ppm)	Общи разпадни продукти (ppm)
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

Резултатите в таблица 3 демонстрират, че при 40°C в продължение на 200 часа водни нива по-високи от 206 ppm инхибират разграждането на севофлуран. За пробите, държани при 60°C в продължение на 144 часа, или по-дълго, водни нива по-високи от 303 ppm инхибират разграждането на севофлуран. Тези данни показват, че когато температурата се повишава, количеството на водата, необходимо за инхибиране разграждането на севофлуран нараства.

Пример 5: Разграждане на севофлуран в бутилки от
активирано стъкло тип III amber

Изпитват се стъклени бутилки от стъкло тип III amber, които са използвани за съхраняване на разграден севофлуран. Избират се такива бутилки, които показват значително количество разяждане вътре в бутилката. Избират се общо десет стъклени бутилки от стъкло тип III amber. Разграденият севофлуран, който се съдържа във всяка една от тези бутилки се отлива и бутилките се изплакват няколко пъти с не-разграден свеж севофлуран. Във всяка бутилка се прибавят приблизително по 100 mL не-разграден севофлуран, съдържащ

около 20 ppm вода. Извършват се анализи посредством газова хроматография на всичките проби, при нулево време и след нагряване при 50°C в продължение на 18 часа. Измерват се хексафлуороизо-пропиловия алкохол (HFIP) и диметилен-гликоловия етер (P2). Резултатите са показани по-долу в таблици 4 и 5.

ТАБЛИЦА 4

Резултати в нулево време

Номер на бутилките	Разпадни продукти (ppm)		
	HFIP	P2	Общо
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

ТАБЛИЦА 5

Резултати при 50°C, 18 часа

Номер на бутилките	Разпадни продукти (ppm)		
	HFIP	P2	Общо
1	1026	7938	12443
2	912	3013	6428

Номер на бутилките	Разпадни продукти (ppm)		
	HFIP	P2	Общо
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

Резултатите в таблици 4 и 5 показват, че стъклените повърхности в бутилките са "активирани" от разградения севофлуран. "Активираните" стъклени повърхности така служат като инициатори за разграждането на свеж севофлуран.

Пример 6: Допълнителни изследвания върху разграждането на севофлуран в бутилки от активирано стъкло тип III Amber

Продължението на разграждането на севофлуран във всяка една от бутилките от пример 5 става количествено посредством газова хроматография. Десетте бутилки се разделят на две групи, Контролна сево група (съдържаща бутилки 2, 3, 5, 7, 8) и Опитна сево група (съдържаща бутилки 1, 4, 6, 9, 10).

Всичките бутилки се изплакват повторно с не-разграден севофлуран, съдържащ около 20 ppm вода. Към всяка една от петте бутилки от Контролна сево група се прибавят 100 mL севофлуран, съдържащ около 20 ppm вода. Към всяка една от

петте бутилки от Опитна сево група се прибавят 100 mL севофлуран, съдържащ около 400 ppm вода (добавка).

На всички бутилки се извършва газова хроматография в начално нулево време и след като са нагрявани при 50°C в продължение на 18 часа. Измерват се хексафлуороизопропилов алкохол (HFIP), диметиленгликолов хексафлуороизопропилов етер (P2) и общото количество разпадни продукти. Резултатите са показани на таблица 6.

ТАБЛИЦА 6.

Резултати в нулевия час и осемнадесетия час

Време	Разпадни продукти (ppm)					
	HFIP		P2		Общо	
	0 час	18 час	0 час	18 час	0 час	18 час
Контролна група (20 ppm вода)						
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
Изследвана група (400 ppm вода)						
1	12	605	<10	<10	<50	669
4	<10	84	<10	<10	<50	98
6	<10	331	<10	<10	<50	357

Време	Разпадни продукти (ppm)					
	HFIP		P2		Общо	
	0 час	18 час	0 час	18 час	0 час	18 час
9	<10	294	<10	<10	<50	315
10	10	528	<10	<10	<50	577

Резултатите в таблица 6 показват, че в нулевия час не се наблюдава значително разграждане на севофлуран, в сравнение с резултатите в нулевия час на таблица 4. Резултатите в таблица 6 показват, че Опитната сево група (400 ppm вода) разграждането на севофлурана е значително намалено. Количествата на разпадните продукти P2 (диметиленгликолов хексафлуороизопропилов етер) и S1 (метиленгликол флуорометил хексафлуороизопропилов етер) е много по-малко, отколкото това в Контролна сево група 1 (20 ppm вода). Обаче концентрацията на HFIP в Опитната сево група е доста висока и подсказва, че стъклениите повърхности са все още малко активни.

Фигура 4 показва графическо сравнение на разпадния продукт диметиленгликолов хексафлуороизопропилов етер P2 според данните на таблици 5 и 6. Фигура 5 показва графическо сравнение на разпадния продукт метиленгликол флуорометил хексафлуороизопропилов етер (S1), съгласно примери 5 и 6. И двете фигура 4 и фигура 5 демонстрират, че разграждането на севофлурана се инхибира посредством прибавянето на 400 ppm вода.

ПРИМЕР 7: Допълнителни изследвания върху разграждането на севофлуран в бутилки от активирано стъкло тип III Amber

Севофлуранът се отдекантира от петте бутилки от Опитната сево група на пример 6. Всяка бутилка се изплаква

добре с пресен севофлуран. След това във всяка бутилка се поставят по 125 mL севофлуран, наситен с вода. След това петте бутилки се поставят в механичен барабан за приблизително два часа, за да може водата да покрие и да активира стъклените повърхности. След това наситеният с вода севофлуран се извежда от всяка бутилка и на негово място се поставят 100 mL севофлуран, съдържащ 400 (добавка) ppm вода. На всички бутилки се извършва газова хроматография, след като са нагрявани при 50°C в продължение на 18 часа, 36 часа и 178 часа. Измерват се хексафлуороизопропилов етер (P2) и общото количество разпадни продукти. Резултатите са показани на таблица 7.

ТАБЛИЦА 7

Разпадни продукти (ppm)						
HFIP			P2		Общо	
Време	36 час	178 час	36 час	178 час	36 час	178 час
Изследва- на група (400 ppm вода)						
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

Резултатите в таблица 7 демонстрират, че разграждането на севофлуран е много инхибирано посредством обработ-

ването на стъклената повърхност с наситен с вода севофлуран
преди загряването.

Патентни претенции

- ✓ 1. Метод за съхраняване на количество севуфлоран, характеризиращ се с това, че методът включва етапите:

осигуряване на контейнер дефиниращ едно вътрешно пространство, като споменатият контейнер има вътрешна стена съседна на споменатото вътрешно пространство, дефинирано от споменатия контейнер;

осигуряване на количество севуфлоран;

покриване на споменатата вътрешна стена на споменатия контейнер с инхибитор на люисова киселина;

поставяне на споменатото количество севуфлуран в споменатото вътрешно пространство, дефинирано от споменатия контейнер.

2. Метод за съхраняване на количество севуфлуран съгласно претенция 1, където споменатият инхибитор на люисова киселина е избран от групата, състояща се от вода, бутилиран хидрокситолуен, метилпарабен, пропилпарабен, пропофол или тимол.

3. Метод за съхраняване на количество севуфлуран съгласно претенция 1, където споменатият инхибитор на люисова киселина е вода.

4. Метод за съхраняване на количество севуфлуран съгласно претенция 1, където споменатият инхибитор на люисова киселина е севуфлуран, наситен с вода.

5. Методът съгласно претенция 1, където етапът на покриване на споменатата вътрешна стена на споменатия контейнер се осъществява чрез измиване или изплакване на споменатата вътрешна стена на споменатия контейнер със споменатия инхибитор на люисова киселина преди напълването на споменатия контейнер със споменатото количество севуфлоран.

6. Методът съгласно претенция 5, където споменатият инхибитор на люисова киселина е вода.

7. Метод за съхраняване на количество севуфлуран съгласно претенция 5, където споменатият инхибитор на люисова киселина е севуфлоран наситен с вода.
8. Методът съгласно претенция 6, където споменатият контейнер е частично изсушен между етапите на изплакване и пълнене.
9. Методът съгласно претенция 2, където етапът на покриване на споменатата вътрешна стена на споменатия контейнер се осъществява чрез поставяне на споменатия контейнер във влажна камера за време, достатъчно да позволи на споменатия инхибитор на люисова киселина да се акумулира в споменатия контейнер в количество, ефективно да предотврати разлагане на споменатото количество севуфлуран от люисова киселина.
10. Методът съгласно претенция 9, където споменатия инхибитор на люисова киселина е вода.
11. Севуфлоранов продукт, защитен от разлагане от люисови киселини в съответствие с метода съгласно претенция 1.
12. Севуфлоранов продукт, защитен от разлагане от люисови киселини в съответствие с метода съгласно претенция 2.
13. Севуфлоранов продукт, защитен от разлагане от люисови киселини в съответствие с метода съгласно претенция 3.
14. Севуфлоранов продукт, защитен от разлагане от люисови киселини в съответствие с метода съгласно претенция 4.