

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 880453 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **880453**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
A61K 31/08

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **01.02.1988**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **01.02.1988**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **03.08.1988**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

02.02.1987 US 010106

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • BOC Inc., 85 Chestnut Ridge Road, Montvale, NJ 07645, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Terrell, Ross Clark, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Nukutusainekoostumus ja menetelmä sen käyttämiseksi.

Narkosmedelkomposition och förfarande för dess användning.

Anesteettikoostumus ja menetelmä sen käyttämiseksi

- 5 Tämä keksintö liittyy inhalaatioanesteettien alueeseen ja erityisesti haihtuviin inhalaationesteanesteetteihin, joita käytetään anestesian aikaansaamiseen ja ylläpitämiseen.

- Tiedon taso tuntee inhalaationesteanesteetit ja sisältää
10 esimerkiksi halotaanin, trikloorietyleenin ja eetterijohdannaiset, jotka käsittävät enfluraanin, flurokseenin, metoksi-fluraanin ja fluraanin.

- Yllämainitut inhalaatioanesteetit voittavat useat rajoituk-
15 set, jotka ovat ominaisia aikaisemmille aineille kuten kloroformille ja eetterille. Nämä anesteetit toimivat nopeasti, niillä on vähäinen tai ne eivät ole toksisia ja ne ovat palamattomia. Tästä huomattavasta edistymisestä huolimatta eräänä rajoituksena on jatkuvasti se nopeus, jolla
20 herääminen narkoosista tapahtuu. Vaikka herääminen on nopea, se on hitaampi kuin olisi toivottavaa, erityisesti potilaille, jotka palaavat kotiin leikkauspäivänä (ulkopotilas leikkaus).

- 25 Tämän keksinnön koostumuksessa käytetyt yhdisteet, 2-(difluorometoksi)-1,1,1,2-tetrafluoroetaani tai $\text{CHF}_2\text{OCHF}_2\text{CF}_3$, tehdään tunnetuksi esimerkissä XXI Russelin ja muiden US-patentissa no. 3 897 502, joka kohdistuu prosesseihin fluoria sisältävien eetterien tekemiseksi, valmistaa pastoja
30 ja dispersioita fluoria sisältävistä olefiineista, vahoja pinnoitteisiin ja rasvanpoistoainetta. Edelleen Russelin ja muiden patentti esittää, että eräät polyfluoriyhdisteitä sisältävät tuotteet, jotka voidaan tehdä menetelmillä, jotka on tehty patentissa tunnetuksi, ovat aineita, jotka aiheuttavat anestesian anestesiaherkille, ilmaa hengittäville
35 imettäväisille.

On havaittu, että tämän keksinnön yhdiste on anesteettisesti tehokas ja se aiheuttaa odottamattoman nopean induktion ja heräämisen.

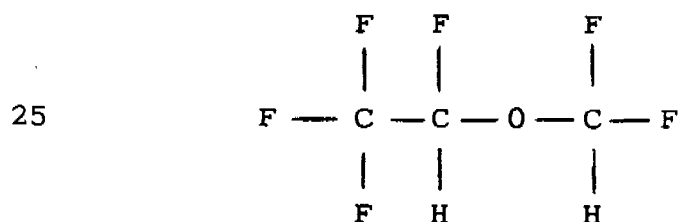
5

Keksinnön tavoitteena on siksi tarjota anesteettinen koostumus, jolla on nopeat induktio- ja heräämisajat.

10 Keksinnön lisätavoitteena on tarjota anesteettinen koostumus, joka ei hajoa, joka on vähän tai ei ollenkaan toksinen ja joka on suhteellisen turvallinen käyttää.

Keksinnön vielä lisätavoite on tarjota menetelmä anestesian indusoimiseksi käyttäen anesteettista koostumusta, joka
15 tehoaa nopeasti ja antaa potilaalle nopean heräämisen nukutuksesta.

Tämä keksintö kohdistuu anestesian aikaansaavaan koostumukseen, joka käsittää seoksen happikaasusta ja anestesian
20 aiheuttavasta tehokkaasta määrästä yhdistettä, 2-(difluorometoksi)-1,1,1,2-tetrafluoroetaania, jolla on kaava



Tämä keksintö kohdistuu myös menetelmiin anestesian indusoi-
30 miseen ja/tai ylläpitämiseen antamalla koostumusta riittävässä määrin lämminverisille eläimille.

Tämän keksinnön yhdisteet ovat omiaan tehokkaaseen käyttöön inhalaatioanesteettinä hengittävissä seoksissa, jotka sisältävät elämää ylläpitäviä pitoisuuksia happea, muiden inhalaatioanesteettien, kuten typpioksidulin, kanssa tai ilman
35 niitä. Yhdisteen annostelu voidaan suorittaa millä tahansa hyvin tunnetulla tekniikalla, joita käytetään yleisten

inhalaatioanesteettien antamiseen, esimerkiksi käyttäen avoimen tipan tai puolisoljettua systeemiä.

- 5 Tämän keksinnön yhdisteiden käytettävät tehokkaat määrät riippuvat siitä anestesian tasosta, jolle imettäväinen on saatava, nopeudesta, jolla anestesia on indusoitava, ja sen ajan pituudesta, jona anestesiaa on ylläpidettävä. Usein voidaan käyttää vähäisiä yhdisteen tilavuusprosentteja
- 10 hapessa. Käytetyn määrän pitää olla riittävä antamaan merkittävä anesteettinen vaikutus, mutta ei niin paljon, että se tuottaa liiallisia haitallisia sivuvaikutuksia. Esimerkiksi yhdistettä voidaan usein käyttää noin 1-8 tilavuus-%:a. Noin 3-7 tilavuus-% on edullinen. Käytettävän anestesian
- 15 määrää voidaan säätää aloittamalla pienellä määrällä yhdistettä ja vähitellen lisäämällä määrää kunnes haluttu anestesian taso saavutetaan. Sitten imettäväisen fyysisiä reaktioita seuraamalla, kuten yleensä tehdään, voidaan anestesian kestoa ja tasoa helposti säätää.
- 20 Yhdiste 2-(difluorometoksi)-1,1,1,2-tetra-fluoroetaani on yleensä kirkas, väritön neste, jolla on heikko, ei-pistävä haju. Sillä on seuraavat fysikaaliset ominaisuudet: kiehumispiste 23,5°C, molekyylipaino 168, höyrynpaine (arvio)
- 25 660 mmHg 20°C:ssa ja tiheys 1,44. IR:ssä on voimakas piikki 4903:ssa ja ¹H NMR:ssä on tripletti 6,5 ppm:ssä (J=70Hz) ja kaksi kvartettia 5,9 ppm:ssä (J_{gem}=56Hz, J_{vic}=3Hz). Yhdiste on palamaton ja pysyvä lipeässä.
- 30 Yhdiste CHF₂OCHF₂CF₃ voidaan valmistaa menetelmällä, joka on kuvattu US-patentissa no. 3 987 502, joka on liitetty tähän viitteenä. Tarkemmin, yhdiste, jolla on kaava CHF₂OCH₂CF₃, yhdistetään freonin kanssa ja reagoidaan seoksen kanssa, jossa on 20 % fluoria argonissa, jota seuraa
- 35 tislauks.

Tämän keksinnön mukaisesti yhdiste voidaan valmistaa myös reagoimalla isofluraania (CHF₂OCClCF₃) fluorin kanssa, joka

sisältää yhdistettä kuten bromitrifluoridia tai kaliumfluoridia.

- 5 Isofluraani, jota käytetään lähtöaineena ylläolevassa synteesissä, voidaan valmistaa menetelmillä, jotka on tehty tunnetuksi Terrellin ja muiden US-patentissa no. 3 535 388, joka on liitetty tähän viitteenä.
- 10 Tämän keksinnön koostumus sisältää hapen ja yhdisteen $\text{CHF}_2\text{OCHF}_3$ kaasumaisen seoksen.

Esimerkki 1

$\text{CHF}_2\text{OCHF}_3$:n valmistus

- 15 12,9 g isofuraania (FORANE, isofluraani, joka on kaupallisesti saatavissa BOC, Inc.:n Anaquest Division:lta, Madison, Wisconsin) yhdistettiin 5,5 g kaliumfluoridia ja 20 ml dietyleeniglykolia kanssa ja seosta kuumennettiin sekoittaen 10 tuntia lasisessa paineastiassa 195°C :ssa. Kuumennettu
- 20 seos pestiin jäävedellä ja orgaanisesta kerroksesta suoritettiin kaasukromatografinen analyysi, joka osoitti yhdisteen $\text{CHF}_2\text{OCHF}_3$:n (29 % saanto) läsnäolon.

Esimerkki 2

- 25 $\text{CHF}_2\text{OCHF}_3$:n valmistus

- 171 g isofluraania yhdistettiin 116 g kanssa kaliumfluoridia ilman liuotinta ja saatua seosta kuumennettiin autoklaavissa 28°C :ssa 500 psi:ssä 18 tuntia ja annettiin sitten jäähtyä. Jäähdytetylle seokselle suoritettiin kaasukromatografinen
- 30 analyysi, joka osoitti, että siinä oli 68 % yhdistettä $\text{CHF}_2\text{OCHF}_3$ ja 30 % reagoimatonta isofluraania. Tämän seoksen käsittely ylimäärällä bromitrifluoridia 15°C :ssa lasias-
tiassa, jota seurasi pesu laimealla natriumhydroksidilla,
ja kuivaus antoi 50 g 98 %:sti puhdasta tuotetta (30 %
- 35 saanto).

Esimerkki 3

$\text{CHF}_2\text{OCHF}_3$:n valmistus

15,5 g isofluraania laitettiin kolmikaulakolviin, joka oli varustettu lämpömittarilla ja magneettisekoittajalla. 2 ml BrF_3 lisättiin 2 1/2 tunnin aikana pitäen lämpötilaa noin 5 14-18°C:ssa. Reaktioseoksen annettiin sitten seistä yli yön huoneen lämpötilassa. Reaktiotuote käsiteltiin 5 % natriumhydroksidilla ja saatu orgaaninen kerros erotettiin (9,0 g) ja sitten sille suoritettiin kaasukromatografia, joka antoi 8,0 g yhdistettä $\text{CHF}_2\text{OCHF}_2\text{CF}_3$ (62 % saanto).

10

Esimerkki 4

$\text{CHF}_2\text{OCHF}_2\text{CF}_3$:n liukoisuuden määrittäminen

$\text{CHF}_2\text{OCHF}_2\text{CF}_3$:n veri/kaasu- ja suolaliuos/kaasu-jakautumiskertoimien määrittäminen suoritettiin käyttämällä Lermanin ja muiden 15 menetelmää ("Age and Solubility of Volatile Anesthetic in Blood", Anesthesiology 61:139-43, 1984). 30 ml näyte laskimoverta otettiin kultakin 11:sta ASA fyysisessä tilassa I-III olevista potilaista (4 naista ja 7 miestä), joiden ikä oli välillä 25-76 vuotta. Jokainen näyte jaettiin kahteen 20 osaan. Kukin 15 ml näyte verta tai 0,9 % suolaliuosta laitettiin 50 ml ruiskuun ja tasapainotettiin tonometrisesti 20 ml:lla yhdistettä, jossa on 1,6-2,6 % $\text{CHF}_2\text{OCHF}_2\text{CF}_3$:a, 90 minuuttia vesihauteessa 37°C:ssa. Ruiskuja ravistettiin voimakkaasti joka 15. minuutti. Yhdisteen pitoisuus kaasufaasissa kunkin näytteen päällä määritettiin kaasukromatografisesti käyttäen 30 metriä pitkää, kavartsikapillaarikonnia (0,53 mm sisäläpimitta), joka oli päällystetty 1,5 mikronin kerroksella metyyliisilokoniöljyä (J&W Scientific DB-1). 6 ml/min typen kantkokaasuvirtaus johdettiin kolonnin 25 läpi ja 40 ml/min typen make-up-virtaus johdettiin detektorille. Liekki-ionisaatiodekteriorille 200°C:ssa johdettiin vetyä 40 ml/min ja ilmaa 280 ml/min. Näytteet syötettiin 30 0,05 ml kaasunäytesilmukalla.

35 10,069 ml erä tasapainotetusta verestä tai suolaliuoksesta siirrettiin anaerobisesti 581 ml pulloon, josta osa ilmasta oli poistettu negatiivisen paineen tuottamiseksi veri- tai suolaliuoserän vetämiseksi pulloon. Kukin pullo laitettiin 37°C vesihauteeseen ja ravistettiin joka 15. minuutti

seuraavat 90 minuuttia. Kun tämä toimenpide oli valmis, yhdisteen pitoisuus kaasufaasissa määritettiin kaasukromatografisesti. Veri/kaasu-jakautumiskerroin (λ) määritettiin käyttäen seuraavaa yhtälöä:

$$\lambda = \frac{C_s(V_f/V_s)}{C_f - C_s}$$

jossa C_s on yhdisteen pitoisuus kaasufaasissa 30 ml ruiskussa, jota käytettiin tonometriassa, C_f on yhdisteen pitoisuus kaasufaasissa pullossa, V_f on pullon tilavuus ja V_s on veri- tai suolaliuoserän tilavuus. Jakautumiskertoimien rinnakkaismääritykset suoritettiin kustakin potilaasta. Pariarvoista otettiin keskiarvo kustakin potilaasta ja keskiarvojen arvioitiin edustavan tämän potilaan veren jakautumiskerointa.

Veri/kaasu-jakautumiskerroin oli $0,424 \pm 0,024$. Suolaliuos/kaasu-jakautumiskerroin oli keskimäärin $0,225 \pm 0,002$.

Öljy/kaasu-jakautumiskerroinmääritykset yhdisteelle saatiin käyttämällä menetelmää, jonka on kuvannut Y. Tanifuji, "Some Characteristics of an Exceptionally Potent Inhaled Anesthetic: thiomethoxyflurane", Anesth. Anal. 56:387-390, 1977. Nestemäinen $\text{CHF}_2\text{OCHF}_2$ (0,15 ml) lisättiin 100 ml:aan puhdasta uutta oliiviöljyä ja sekoitettiin hyvin. 12 ml tätä seosta tasapainotettiin tonometrisesti 20 ml:lla ilmaa 15 tuntia ruiskussa sijoitettuna 37°C vesihauteeseen. Kaasu ja öljy sekoitettiin voimakkaasti kerran tunnissa viimeisten neljän tunnin aikana tonometriassa. Yhdisteen pitoisuus kaasufaasissa öljyn päällä määritettiin sitten kaasukromatografisesti. Erä (10,069 ml) tasapainotettua seosta laitettiin 581 ml pulloon ja pullo suljettiin teflonkorkilla, joka oli rei'itetty neulalla, johon oli kiinnitetty yksisuuntainen sulkuhana. Pullo laitettiin 37°C vesihauteeseen. Pulloa ravistettiin kerran tunnissa kuuden tunnin ajan. Kuuden tunnin jälkeen yhdisteen pitoisuus kaasussa seoksen päällä pullossa määritettiin kaasukromatografisesti. Samaa

yleistä yhtälöä, jota yllä käytettiin veri/kaasu-jakautumiskertoimen laskemiseen, käytettiin öljy/kaasu-jakautumiskertoimen laskemiseen.

5

Öljy/kaasu-jakautumiskerroin oli $18,7 \pm 1,1$.

Esimerkki 5

Anesteettisten ominaisuuksien koestus

- 10 Kahdeksan erityispatogeenivapaata, 2,5 kuukautta vanhaa, Sprague-Dawley urosrottaa, jotka painoivat 381 ± 18 g, sijoitettiin erikseen pleksilasi-sylintereihin (kammio), joiden sisäläpimitta oli 6,25 cm ja pituus 29 cm. Tämä läpimitta salli rotan ryömiä kammioon, mutta esti rottia kääntymästä
15 ympäri.

- Kammion päät oli suljettu kumitulvilla. Tulpan, joka oli kammion "pää"puolella, läpi kulki kolme putkea: yksi näytteen ottoa, yksi yhdisteen $\text{CHF}_2\text{OCHF}_2$ injektointia varten
20 ja yksi hapen syöttöä varten. Happea lisättiin kammioon 500-600 ml minuutissa läpivirtausnopeudella. Kammion pääpuoli sisälsi myös hiilidioksidiadsorberin, johon oli annosteltu 50-55 g tuoretta kaupallista (Sodasorb) natriumlipettä.
- 25 Tulpan, joka oli kammion "häntä"päässä, läpi kulki putki, reikä häntää varten ja reikä, jonka läpi kulki pieni peräsuolen lämpötila-anturi. Putkea käytettiin puhaltamaan happea kammion läpi ennen anesteettiseoksen syötön aloittamista ja poistamaan kaasua, kun happea lisättiin yhdisteen
30 pitoisuuden alentamiseksi.

- Peräsuolianturi asetettiin paikalleen ja kiinnitettiin kaikille rotille. Häntä johdettiin tulpan reiän läpi ja tiivistettiin. Sen jälkeen, kun rotta oli asetettu kammioon,
35 3-3,4 l/min happivirtaus johdettiin kammion läpi 15 minuutin ajan. Sitten kammio suljettiin lukuunottamatta aukkoa kammion pääpuolella hapen johtamista varten.

Koostumuksen kaasumainen seos valmistettiin lisäämällä 0,2-0,25 ml nestemäistä yhdistettä 20 ml happea 100 ml:n lasiruuvissa, joka oli suljettu sulkuhanalla. Tätä seosta käytettiin syöttämään yhdistettä kammioon. Anestesia indusoi-
5 tiin nopeasti injektoimalla yhteensä 50-75 ml tätä seosta.

Yhdisteen ja hapen seoksen injektointi aiheutti nopeasti anestesian. Yleensä herääminen oli verraten nopea. Jokainen
10 eläin alkoi liikkua yhdestä kahteen minuuttia kammion kaasun poiston jälkeen. Kaikki säilyivät hengissä ja näyttivät terveeltä anestesian jälkeen.

Vaikka tässä on kuvattu se, mitä tällä hetkellä pidetään
15 keksinnön edullisena suoritusmuotona, on ymmärrettävä, että tähän voidaan tehdä erilaisia muunnelmia, jotka ovat keksinnön hengen mukaisia ja sen suojapiirissä.

Patenttivaatimukset

1. Anestesian hengityksen kautta aikaansaava koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää kaasumaisen seoksen hapestä ja anestesian aikaansaavasta määrästä 2-(difluorometoksi)-1,1,1,2-tetrafluoroetaania.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että siinä anestesian aikaansaava määrä 2-(difluorometoksi)-1,1,1,2-tetrafluoroetaania on noin 1 - 8 tilavuusprosenttia.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että siinä anestesian aikaansaava määrä 2-(difluorometoksi)-1,1,1,2-tetrafluoroetaania on noin 3-7 tilavuusprosenttia.

4. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että seos sisältää hapen ja 2-(difluorometoksi)-1,1,1,2-tetrafluoroetaanin lisäksi typioksiduulia.

5. Menetelmä anestesian hengitysteitse aikaansaavan koostumuksen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdistetään kaasumaiseksi seokseksi hengityksen ylläpitoon tarvittava määrä happea sekä anestesian aikaansaava määrä 2-(difluorometoksi)-1,1,1,2-tetrafluoroetaania.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että seokseen sisällytetään n. 1 - 8 tilavuusprosenttia 2-(difluorometoksi)-1,1,1,2-tetrafluoroetaania.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että seokseen sisällytetään n. 3 - 7 tilavuusprosenttia 2-(difluorometoksi)-1,1,1,2-tetrafluoroetaania.