



F1000102873B



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) FI 102873 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats 15.03.1999

(51) Kv.lk.6 - Int.kl.6

A 61K 31/21, 9/12

(21) Patenttihakemus - Patentansökning 913882

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 16.08.1991

(24) Alkupaivä - Löpdag 16.08.1991

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 18.02.1992

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

17.08.1990 DE 4026072 P

(73) Haltija - Innehavare

1. Schwarz Pharma AG, Alfred-Nobel-Strasse, 4019 Monheim/Rhld, Germany, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Klockers-Bethke, Karin, Görlitzer Strasse 16, 6054 Rödermark, Germany, (DE)
2. Münch, Ulrich, Am Wald 34, 4019 Monheim/Rhld, Germany, (DE)

(74) Asiamies - Ombud: Berggren Oy Ab, Jaakonkatu 3 A, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä nitroglyseriinipitoisen, hydrofiilisen vesipitoisen pumpattavan sumutteen valmistamiseksi
Förfarande för framställning av nitroglyserinhaltig, hydrofilisk, vattenhaltig pumpspray

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

DE A 3922650 (A 61K 31/21), EP A 310910 (A 61K 31/21), FR A 2633933 (C 09K 3/30)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee nitroglyseriiniä sisältävää, hydrofiilistä, vesipitoista pumppaussumutetta, joka on vapaa FCKW-pitoisista ponnekaasuosista. Sille on ominaista erinomainen säilytysstabiilisuus sekä annostelutarkkuus.

Uppfinningen gäller en nitroglycerinhaltig, hydrofilisk, vattenhaltig pumpspray, som är fri från FCKW-haltiga drivgasandelar. Betecknande för denna är en utomordentlig lagringsstabilitet samt doseringsnoggrannhet.

Menetelmä nitroglyseriinipitoisen, hydrofiilisen vesipitoisen pumpattavan sumutteen valmistamiseksi - Förfarande för framställning av en nitroglycerinhaltig, hydrofilisk, vattenhaltig pumpspray

5

Keksintö kohdistuu nitroglyseriinipitoiseen, ponnekaasuttoman, hydrofiilisen vesipitoisen pumpattavan sumutteen valmistukseen.

10 Nitroglyseriini, jota myös glyserolitrinitraatiksi (GTN) kutsutaan, on vaikutusaine angina pectoris -kohtausten hoidossa. Sitä käytetään mm. hätätapauksissa, joissa lääkemuodon on mahdollistettava vaikutuksen nopea ilmeneminen.

15 Tässä erityisessä indikaatiossa käytetyillä lääkemuodoilla, kuten kielen alle pantavilla tableteilla tai purtavilla tableteilla on varjopuolia. Haitallista on mm. se, että näissä lääkemuodoissa vaikutusaineen on ensin vapauduttava ja jakauduttava, ennen kuin se on liuenneena käytettävissä imeytymiseen. Akuuteissa hoitotapauksissa esiintyy edelleen tarpeetonta ajanhukkaa, kun lääke on ensin otettava esiin pakkauksesta ja suojakuoresta.

20 Näiden lääkemuotojen haittapuolten välttämiseksi kehitettiin erityisiä ponnekaasupitoisia GTN:a sisältäviä sumutteita. Vaikutusainepitoisen annoksen suuhun sumutuksella tuli taata vaikutusaineliuoksen suora ja nopea saattaminen tehoaine GTN:a hyvin imevälle suun limakalvolle. Tällöin on tavoitettava suuri pinta-ala, mikä kiihdyttää vaikutusaineen imeytymistä.

25

Ponnekaasuja sisältävät sumutteet omaavat kuitenkin monia varjopuolia. Ponnekaasuina käytettävät alemmat halogeenialkaanit omaavat ympäristöä vahingoittavia ominaisuuksia. Fluorihilivetyjen käytön ja ylemmän ilmakerroksen otsonipitoisuuden vähenemisen välille määritetään riippuvuuksia. Tämän vuoksi rajoittavat useat maat niiden käyttöä ponnekaasuina.

30

Käyttöalueeseensa nähden osoittavat GTN-pitoisia ponnekaasusumutteita sisältävät äkillisten angina pectoris -kohtausten yhteydessä käytettävät ponnekaasut omaavan kuivattavia vaikutuksia. Kun angina pectoris -kohtauksessa suu muutoinkin kuivuu, on ponnekaasun kuivattava vaikutus erityisen haitallinen.

35

GTN:n ainespesifisten ominaisuuksien johdosta kuvataan useita nitroglyseriinipitoisia valmisteita, jotka sisältävät rasvoihin ja öljyihin pohjautuvan kantoainejärjestelmän.

5 Tällöin on kuitenkin haitallista se, että näiden valmisteiden on sisällettävä ainakin yksi säilöntäaine, etteivät triglyserideihin sisällytetyt rasvahapot hajoa, hapetu tai eltaannu. Tällaiset lääkkeiden lisäaineet eivät vain sinänsä ole epätoivottavia, vaan ne saattavat myös laukaista allergioita.

10 Edelleen estävät lipofiiliset liuotinaaineet vaikutusaine GTN:n halutun nopeuden jakautua hydrofiiliseen limakalvoon äkillisissä angina pectoris -tapauksissa.

Menneenä aikana vähennettiin lisättyjen lipofiilisten liuotinaaineiden määrää ponnekaasupitoisten annostussumutteiden käytettävyyden kohottamiseksi. Imeytymisaikaan, joka on mitattavissa maksimaalisella plasmakonsentraatiolla (C_{max}) ja maksimaalisella pitoisuudella (t_{max}), tuli kuitenkin vaikutetuksi vain mitättömästi.

20 P.M. Dewland et al. (julkaisussa Herz & Gefässe, 1, 536-544 (1987)) saivat tosin lipofiilisilla liuksilla valmistetuissa GTN-sumutteissa lipofiilisten lääkeaineosien pienevillä määrillä korkeampia C_{max} -arvoja (Taul. 1 a.a. O.), mutta t_{max} ei kuitenkaan ole merkittävästi erilainen.

Eräs toinen lähtökohta vaikutusaineen käytettävyyden parantamiseksi osoitetaan julkaisussa DE-32 46 081.

25 Tässä asiakirjassa kuvatussa formuloinnissa nostetaan ponnekaasun osuutta 60-95 %:iin reseptuurin aineosista. Ponnekaasun korotettu pitoisuus saa tällöin aikaan tehoaineen suuremman pitoisuuden juoksemattomassa, öljyisessä liuotinaineessa.

30 Lääkeaineen on kuitenkin edelleen liuettava öljyisestä vaikutusaineliuoksesta limakalvoon. Vaikutusaineen kohtauksen sattuessa tärkeää imeytymisaikaa ei täten kuitenkaan voida lyhentää merkittävästi. Ympäristösyistä on kohotettu ponnekaasun osuus haitallista ja siksi vältettävää.

35 Kohtaustapauksissa käytettävien sumutteiden merkittävä laadullinen parantaminen ei lipofiilisten liuotinaaineiden ponnekaasupitoisia annosteluaerosoleja käytettäessä ole mahdollista.

Toinen lähtökohta vaikutusaineen jakamiseksi nopeasti hydrofiiliseen limakalvoon on käyttää sellaista liuotinta, joka sekoittuu vesipitoiseen limakalvoon. Sumutteen koostumuksessa täytyy tällöin huomioida se, että tämä liuotinaine hidastuttaa vaikutusainetta riittävästi ja on myös teknillisesti käsiteltävissä varmasti tuotanto-olosuh-
5 teissa.

Julkaisu US-PS 3 155 564 kuvaa ponnekaasupitoisen hydrofiiliseen liuottimeen pohjautuvan henkeen vedettävän nitroglyseriinisumutekoostumuksen, joka sisältää tehoainetta GTN, 1,2-propaanidiolia ja vedetöntä etanolia.

10

Sisään hengittäminen on tarpeetonta, koska GTN imeytyy riittävästi suun limakalvon kautta, mikä kohottaa biologista hyväksikäytettävyyttä, kuten imeytymistä, pienentämällä ensimmäistä kohtausta. Edelleen on potilaan erittäin vaikeaa hengittää sisään kohtauksen sattuessa.

15

H. Laufen et al:n tutkimukset julkaisussa Therapiewochen 34, 963-970 (1984) tuottivat tuloksen, että hydrofiilisen reseptuurin kyseessä ollessa verrattuna lipofiilisiin perustuviin GTN-sumutteisiin sekä tehoaineen ilmestyminen vereen kuin myös imeytyvän aineen määrä on nopeampi sekä suurempi. Valmisteen koostumusta eikä annostelujärjestelmää ei kuitenkaan julkaistu.

20

Julkaisu EP-0 310 910 kuvaa erään hydrofiilisen GTN-sumutekoostumuksen, joka ei sisällä fluoroituja hiilivetyjä ja joka tehoaineen lisäksi sisältää liuotinaineina pelkästään etanolia ja vettä.

25

Tässä koostumuksessa on haittapuolena puuttuva GTN:n vaimentaminen. Jos liuotinaine haihtuu, jolloin erityisesti etanolipitoisuus pienenee, erkanee GTN öljyisenä jakeena pisaroiden muodossa pullon pohjalle. Samanaikaisesti tuottaa edellä oleva koostumus GTN:n etanoliin liuottamisen seurauksena haittapuolena tämän raaka-ai-
30 neen palavuuden ja vaarallisuuden.

30

Julkaisu DE-OS 39 22 650 kuvaa keksinnön kohteena nitroglyseriinipitoisen, ponnekaasuttoman aerosolivalmisteen, joka koostuu tehoaine GTN:sta ja 51-90 %:sta yhtä tai useampaa alifaattista alkoholia, joissa on 2-4 hiiliatomia ja 10-49 %:sta polyalkyleeniglykolia tai 1-3-arvoista, 2-8 hiiliatomia sisältävää alkoholia. Käytettyä
35 annostelumenetelmää ei ole ilmoitettu.

35

Tässä koostumuksessa on edelleen haittapuolena yhden tai useamman, 2-4 hiiliatomia sisältävän alkoholin suuri pitoisuus. Alkoholin haihtumisaste ja reseptuurin aineosien haihtuvuus kaupallisista annostelupumpuista on suuri, niin että sumutteen koostumus muuttuu pidemmän käyttämättömyyden jälkeen, eikä kohtauksen sattuessa ole käytettävissä farmaseuttiselta koostumukseltaan säilytysastiassa alunperin ollutta koostumusta. Lopuksi on korkea alkoholin osuus myös taloudelliselta kannalta epäedullista, koska alkoholi on kallis raaka-aine.

10 Koostumuksessa käytetään myös jopa 49 %:iin saakka polyalkyleeniglykoleja. Lääkkeiden valmistuksessa tulisi kuitenkin, aina kun on mahdollista, välttää polymeerisiä kantoaineita, koska ne sisältävät epäpuhtauksia, kuten initiaattorimolekyylejä, di- ja tripolymeerejä sekä katalyyttijäänteitä. Nämä epäpuhtaudet eivät ole fysiologisilta vaikutuksiltaan vaarattomia.

15 Edelleen omaavat mainitut GTN:a sisältävät sumutekoostumukset tekniikan nykytason kannalta haittapuolen tuottaa sumutuskertaa kohti yhtenäisiä ainemääriä ja vaikutusainepitoisuuksia.

20 Keksinnön perustana on tehtävä kehittää, tekniikan nykytason varjopuolet poistamalla, nitroglyseriinipitoinen, hydrofiilinen vesipitoinen pumppaussumute, joka ei sisällä mitään ponnekaasuja ja joka takaa myös pitkän seisonta-ajan tai toistuvan käytön jälkeen terapeuttisesti tehokkaan veren kuvan lyhyimmässä mahdollisessa ajassa, sekä menetelmä sen valmistamiseksi.

25 Keksinnön oleelliset tunnusmerkin on esitetty oheisissa patenttivaatimuksissa.

30 Yllättäen keksittiin, että sumutteen valmistus on mahdollista keksinnön mukaisella koostumuksella, joka sisältää 0,15-0,5 p-% glyserolitrinitraattia, 24,50-24,85 p-% etanolia, 32 p-% propyleeniglykolia ja 43 p-% puhdistettua vettä, säädettyinä pH:hon 3-6, jolla on angina pectoris -kohtauksen sattuessa erittäin edullinen farmakokineettinen ominaisuus ja joka nopeasti imeytyy ja jonka biokäytettävyys on korkea, jolloin valmiste on kemiallisesti erittäin stabiili. Myös pitkän seisonta-ajan tai toistuvien, lyhyin aikavälein tapahtuvan käytön jälkeen taataan farmaseuttista valmistusta vastaava kokoonpano. Koostumusta ei tarvitse sen määritetyn alkoholipitoisuuden 35 vuoksi vedestä huolimatta säilöä. Lisääntyvän yliherkistymisen vuoksi tuottaa se edelleen lisäedun tälle koostumukselle.

Sumutevalmiste sisältää edullisesti 0,3 p-% nitroglyseriiniä, 24,7 p-% etanolia, 32 p-% 1,2-propyleeniglykolia ja 43 p-% puhdistettua vettä säädettyinä pH:hon 6,0.

5 Ensisijaisesti sisältää sumutevalmiste 0,4 p-% nitroglyseriiniä, 24,6 p-% etanolia, 32 p-% 1,2-propyleeniglykolia ja 43 p-% puhdistettua vettä säädettyinä pH:hon 6,0.

Keksinnön mukaisella menetelmällä saatu valmiste voidaan sen aineosien koostumuksen vuoksi määrittämän suhteellisen pienen höyrystymispaineen johdosta käyttää hyväksi pumppusumutus-annostelujärjestelmällä. Täten varmistetaan se, ettei 10 FCKW-pitoisen nitroglyseriinisumutteen sinänsä tunnetut edut, kuten riippumattomuus säilytysajasta viimeisen käytön jälkeen, häviä.

Keksinnön mukaisen sumutteen eräs suoritusmuoto on säädetty pH-arvoon 6 ja sen koostumus on seuraava:

15

Glyserolitrinitraattia	0,30 %
Etanolia	24,70 %
1,2-propyleeniglykolia	32,00 %
Puhdistettua vettä	43,00 %

20

Tämä valmiste täyttää seoksen laadullisen ja määrällisten koostumuksen johdosta lääkeaineen laatuvaatimukset. Myöskään tavallisissa talvilämpötiloissa ei esiinny glyserolitrinitraatin erkanemista pakkasessa.

25 Keksinnön mukainen sumuteformulointi voidaan valmistaa lääkkeiden valmistuksessa tavanomaisten menetelmien ja teknologioiden avulla.

Keksinnön kohteena on menetelmä sumuteformulaation valmistamiseksi, jossa sekoitetaan keskenään sinänsä tunnetulla tavalla 0,15-0,5 p-% glyserolitrinitraattia, 30 24,50-24,85 p-% etanolia, 32 p-% 1,2-propyleeniglykolia sekä 43 p-% puhdistettua vettä ja saatu seos pakataan vastaaviin sumutuspäillä varustetut annostelupumput sisältäviin alkuperäispakkauksiin.

35 Erään keksinnön mukaisen tarkoituksenmukaisen suoritusmuodon mukaan sekoitetaan keskenään 0,3 p-% nitroglyseriiniä, 24,7 p-% etanolia, 32 p-% 1,2-propyleeniglykolia ja 43 p-% puhdistettua vettä, säädetään saadun liuoksen pH:ksi 6,0 ja pakataan se alkuperäispakkauksiin.

Erään seuraavan edullisen keksinnön mukaisen suoritusmuodon mukaisesti sekoitetaan 0,4 p-% nitroglyseriiniä, 24,6 p-% etanolia, 32 p-% 1,2-propyleeniglykolia ja 43 p-% puhdistettua vettä, säädetään saadun liuoksen pH:ksi 6,0 ja pakataan se sopiviin alkuperäispakkauksiin.

5

Valmistus

Suorituseseimerkki 1

- a) 0,600 g:aan erästä propyleeniglykolipitoista glyserolitrinitraattiliuosta, jossa oli 30 mg glyserolitrinitraattia ja 570 mg 1,2-propyleeniglykolia, sekoitettiin 10 2,50 g etanolia, 2,630 g 1,2-propyleeniglykolia ja 4,300 g puhdistettua vettä, ja sekoitettiin tasa-aineiseksi. Samalla sekaan tiputettiin 0.1 n suola happoliuosta, kunnes pH:ksi oli säädetty 6.

15 Saatu liuos suodatettiin toiminimi Millipore'n PVDF-suodattimen läpi (huokoskoko 22 μm). Sitten liuos kaadettiin ruskeaan lasipulloon, jonka päälle kierrettiin sumutuspäällä varustettu annostelupumppu.

- b) Liuos voidaan vaihtoehtoisesti laittaa lasiseen aerosolipulloon, jonka suulle kutistetaan sumutuspäällä varustettu annostelupumppu.

20

Suorituseseimerkki 2

- a) 0,600 g:aan alkoholipitoista glyserolitrinitraattiliuosta, jossa oli 30 mg glyserolitrinitraattia ja 570 mg etanolia, sekoitettiin 1,900 g etanolia (Merck), 3,200 g 1,2-propyleeniglykolia ja 4,300 g puhdistettua vettä ja sekoitettiin tasa-aineiseksi. Samalla tiputettiin joukkoon 0,1 n suolahappoa, kunnes pH-arvoksi tuli 25 säädettyä 6. Saatu liuos suodatettiin toiminimi Millipore'n PVDF-suodattimen läpi (huokoskoko 0,22 μm). Sitten liuos kaadettiin ruskeaan lasipulloon, jonka päälle kierrettiin sumutuspäällä varustettu annostelupumppu.

- 30 b) Liuos voidaan vaihtoehtoisesti laittaa lasiseen aerosolipulloon, jonka päälle kutistetaan sumutuspäällä varustettu annostelupumppu.

Suorituseseimerkki 3

- a) 0,800 g:aan alkoholipitoista glyserolitrinitraattiliuosta, jossa oli 40 mg glyserolitrinitraattia ja 760 mg vedetöntä etanolia, sekoitettiin 1,700 g etanolia (Merck), 3,200 g 1,2-propyleeniglykolia ja 4,300 g puhdistettua vettä ja se sekoitettiin tasa-aineiseksi. Samalla tiputettiin joukkoon 0,1 n suolahappoa, kunnes pH-arvoksi tuli säädettyä 6. Saatu liuos suodatettiin toiminimi Millipore'n

35

PVDF-suodattimen läpi (huokoskoko 0,22 µm). Sitten liuos kaadettiin ruskeaan lasipulloon, jonka päälle kierrettiin sumutuspäällä varustettu annostelupumppu.

- 5 b) Liuos voidaan vaihtoehtoisesti laittaa lasiseen aerosolipulloon, jonka päälle kutistetaan sumutuspäällä varustettu annostelupumppu.

Keksinnön mukaisella pumppusumutteella on seuraavia etuja:

- se on ympäristöystävällinen, koska se ei sisällä ponnekaasuja,
- 10 - käyttäjässä ei laukaista mitään allergioita, koska se on vailla säilöntäaineita,
- se ei sisällä mitään polymeerisiä aineosia, joten siinä ei ole mitään initiaattori-molekyylejä tai katalyyttijänteitä, joiden fysiologiset vaikutukset eivät ole vaarattomia,
- se omaa hyvän varastointikestävyyden,
- 15 - siinä on taattu pitemmän seisonta-ajan tai useamman toisiaan seuraavan käytön jälkeen samana pysyvä ulostulomäärä samanlaisena pysyvää koostumusta.

Keksinnön mukaisen pumppusumuttimen positiiviset ominaisuudet todistettiin farmakokineettisillä tutkimuksilla.

20

Eräässä biokäytettävyydetkimyksessä annosteltiin 15 koehenkilölle satunnaisesti kulloinkin 0,10 ml keksinnön mukaista sumutetta A, vedetöntä sumutevalmistetta B sekä erästä kaupallista kielen alle laitettavaa tablettia samanlaisina annoksina ja verenkuva määritettiin 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 20 ja 30 minuuttia annostelun jälkeen.

- 25 Kaupallinen kielen alle pantava tabletti Nitropren[®] sisälsi 0,3 mg GTN:ia ja tavallisia tablettin apuaineita. Vedetön sumutteen B koostumus oli 0,377 p-% glyserolitrinitraattia, 89,623 p-% etanolia ja 10,0 p-% 1,2-propyleeniglykolia. Sumutteen (A) koostumus oli suorituseseimerkissä 2 kuvattu.

- 30 Biokäytettävyydetkimuksen tulokset on lueteltu taulukossa 1.

Taulukko 1 - farmakokineettiset tunnusmerkit

	AUC	C _{max}	t _{max}
	(mg/ml)	(mg/ml)	(mg/ml)
35 Kielen alle aset. tabl.	23,408	3,053	5,667
keksinnön mukainen sumute (A)	24,797	2,938	3,667
vedetön sumute (B)	22,601	3,633	4,333

Farmakokineettisessä tutkimuksessa saavuttaa lyhyimmän imeytymisajan (lyhyimmän t_{max}) keksinnön mukainen sumute A, kun taas kielen alle asetettava tabletti osoittaa hitainta imeytymistä ja pisintä t_{max} -aikaa. Vedetön sumute B on näiden kummankin formuloinnin välissä.

5

Tämän tutkimuksen tulos osoittaa, että imeytymisnopeuteen on kuitenkin vaikutettavissa yllättävällä tavalla ratkaisevasti reseptuurin tehoaineen liukoisuusominaisuuksilla, niin että potilaalle saadaan kohtauksen sattuessa nopea kivunlievitys.

10 Toimintakokeissa osoittautui keksinnön mukainen muotoilu A yllättävällä tavalla ylivoimaiseksi muotoiluun B nähden kaupallisesti saatavilla annostelusumuttimilla:

Sumutteen säilytysasento	Haihtumishäviöt 50 vuorokauden aikana huoneenlämmössä	
	keksinnön mukainen sumute A (mg)	vertailusumute B (mg)
pystyssä	3,6 ± 3,7	30,6 ± 26,1
makuulla	12,2 ± 6,8	118,5 ± 37,6
ylösalaisin	12,1 ± 7,5	58,9 ± 30,1

20

Keksinnön mukainen sumute A johtaa suurimman arvon mukaan laskettuna lääkkeille tavallisen 3 vuoden kestoajan aikana epäedullisimmassa säilytysasennossa merkityksettömään n. 270 mg:n painohäviöön. Vertailusumute B sitä vastoin voi 3 vuoden aikana kärsiä 2,6 g:n painohäviön, mikä lyhentää lääkkeen säilyvyysaikaa.

25

Täyttömäärällä n. 10-20 g liuosta/ sumuteastia on lääkkeen riittävä stabiilisuus laadullisessa ja määrällisessä mielessä saavutettavissa vain keksinnön mukaisella liuksella A.

30 Erittäin tärkeän hoidon aiheen, kuten angina pectoris -kohtauksen käsittelyn liuksien pumppuannostelusumuttimille on asetettava erityisiä vaatimuksia: Vastakohtana esimerkiksi desinfektioaineille ja vastaaville on taattava annoksen käytettävyyks myös sumutteen käyttöä seuranneen tauon jälkeen. Useimpia kaupallisesti saatavia annostelupumppuja on osaksi vain 1 päivän seisonta-ajan jälkeen pumpattava monta kertaa, koska annostelukammion sisältö ei ole suljettu ja voi estämättä haihtua. An-
 35 nostelupumpulla, joka rakenteen mukaisesti sulkee annostelukammion sisällön, voi pumppaus jäädä pois.

Vaatus siitä, että riippumatta käyttämättömyysajasta viimeisen sumutuksen jälkeen täysi sumutusannos on oltava annosteltavissa ensimmäisellä sumutuksella, on saavutettavissa keksinnön mukaisella liuoksella A: Annostelukammion sulusta huolimatta voi haihtumishäviöitä esiintyä annosteltavan liuoksen pintajännityksestä ja sen höyrynpaineesta ja sen pumpun osiin aiheuttamista paisumisista tai kutistumisista riippuen. Tämä koskee erityisessä määrin perinteisiä sumuteformuloiteja.

Keksinnön mukaisen sumuteformuloinnin A ja tavanomaisen sumuteformuloinnin välinen vertaileva tutkimus osoitti, että keksinnön mukaisella sumuteformuloinnilla A saavutettiin jopa 36 vuorokauden käyttämättömyyden jälkeen tarpeellinen annostusalue 1. sumutuksella. Sen määrä on $81,8 \% \pm 6,8 \%$ ulostulon keskiarvosta kahdestatoista (12) pumppaussumutuksesta havaittuna.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä nitroglyseriiniä ja yhtä tai useampaa tavanomaista apuainetta sisältävän, hydrofiilisen, vesipitoisen pumppaussumutevalmisteen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että sekoitetaan sinänsä tunnetulla tavalla 0,15-0,5 p-% nitroglyseriiniä,
5 24,50-24,85 p-% etanolia, 32 p-% 1,2-propyleeniglykolia ja 43 p-% puhdistettua vettä, saatu liuos säädetään pH:hon 3-6 ja pakataan sopiviin alkuperäispakkauksiin.

2. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen, nitroglyseriiniä ja yhtä tai useampaa tavanomaista apuainetta sisältävän, hydrofiilisen, vesipitoisen pumppaussumutevalmisteen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että sekoitetaan sinänsä tunnetulla tavalla 0,3 p-% nitroglyseriiniä, 24,7 p-% etanolia, 32 p-% 1,2 propyleeniglykolia ja 43 p-% puhdistettua vettä, saatu liuos säädetään pH:hon 6,0 ja pakataan sopiviin alkuperäispakkauksiin.
10

3. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen, nitroglyseriiniä ja yhtä tai useampaa tavanomaista apuainetta sisältävän, hydrofiilisen, vesipitoisen pumppaussumutevalmisteen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että sekoitetaan sinänsä tunnetulla tavalla 0,4 p-% nitroglyseriiniä, 24,6 p-% etanolia, 32 p-% 1,2 propyleeniglykolia ja 43 p-% puhdistettua vettä, säädetään saadun liuoksen pH:ksi 6,0 ja pakataan se sopiviin alkuperäispakkauksiin.
15
20

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en hydrofilisk, vattenhaltig pumpsprayprodukt innehållande nitroglycerin och ett eller flera sedvanliga hjälpmedel, kännetecknat av att det blandas med i och för sig känt sätt 0,15-0,5 vikt-% av nitroglycerin, 24,50-
5 24,85 vikt-% av etanol, 32 vikt-% av 1,2-propylenglykol och 43 vikt-% av renat vatten, den erhållna lösningen justeras till pH 3-6 och förpackas i lämpliga originalförpackningar.

2. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av en hydrofilisk, vattenhaltig
10 pumpsprayprodukt innehållande nitroglycerin och ett eller flera sedvanliga hjälpmedel, kännetecknat av att det blandas med i och för sig känt sätt 0,3 vikt-% av nitroglycerin, 24,7 vikt-% av etanol, 32 vikt-% av 1,2-propylenglykol och 43 vikt-% av renat vatten, den erhållna lösningen justeras till pH 6 och förpackas i lämpliga originalförpackningar.
15

3. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av en hydrofilisk, vattenhaltig pumpsprayprodukt innehållande nitroglycerin och ett eller flera sedvanliga hjälpmedel, kännetecknat av att det blandas med i och för sig känt sätt 0,4 vikt-% av nitroglycerin, 24,6 vikt-% av etanol, 32 vikt-% av 1,2-propylenglykol och 43 vikt-%
20 av renat vatten, den erhållna lösningen justeras till pH 6 och förpackas i lämpliga originalförpackningar.