



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 4821/80

(51) Int.Cl.⁵ A 61 K 31/21
A 61 K 9/08

(22) Indleveringsdag: 12 nov 1980

(41) Alm. tilgængelig: 14 maj 1981

(44) Fremlagt: 10 jun 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 13 nov 1979 JP 146011/79

(71) Ansøger: *Nippon Kayaku Kabushiki Kaisha; 2-1, Marunouchi 1-chome; Chiyoda-ku; Tokyo, JP

(72) Opfinder: Takaaki *Ohkuma; JP, Hiroshi *Ninomiya; JP, Masaaki *Nakamura; JP, Genichi *Idzu; JP

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af en opbevaringsstabil vandig opløsning af nitroglycerin

(56) Fremdragne publikationer

DE freml. skrift nr. 2226322

(57) Sammendrag:

4821-80

En vandig nitroglycerinopløsning tilberedes ved inkorporering af mindst et af stofferne sorbitol, mannitol og xylitol sammen med nitroglycerin. En sådan vandig opløsning udviser høj lagerstabilitetsgrad og er simpel og sikker at fremstille uden risiko for eksplosion. Som mellemprodukt tilvejebringes et tørt pulver af sorbitol, mannitol og/eller xylitol indeholdende deri adsorberet nitroglycerin. Dette er ligeledes lagerstabil og eksplosionsfrit.

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af en opbevaringsstabil vandig opløsning af nitroglycerin.

Nitroglycerin, der har været anvendt som medicin over for angina pectoris i mere end 100 år, er stadig en vigtig medicin til helbredelse af kredsløbssygdomme såsom angina pectoris, cardial astma og cerebral anæmi hidrørende fra lokale angiospasmer. Skønt denne medicin sædvanligvis har været anvendt i form af tabletter, har i den senere tid megen opmærksomhed været rettet mod brugen deraf i form af et injektionspræparat, som tillader lettere kontrol med hver enkelt dosis, idet man er begyndt at anvende det aktive stof også til helbredelse af hjerteinfarkt eller -insufficiens til brug ved hypotensiv anæstesi under kirurgiske indgreb og operation.

Der er allerede blevet foreslået forskellige metoder til fremstilling af injektionspræparater af nitroglycerin, dvs. i form af vandige opløsninger deraf (jvf. Ho-Leung Fung, Am. J. Hosp. Pharm., bind 35, 528 (1978)). Således er f.eks. følgende metoder velkendte:

1) Vand sættes til en opløsning af nitroglycerin i ethanol eller propylenglycol til dannelsen af en vandig opløsning af nitroglycerin.

2) Lactosepulver bringes til at adsorbere nitroglycerin og opløses i vand.

3) En kommercielt tilgængelig sublingual (dvs. til at lægge under tungen) nitroglycerintablet opløses i vand, og uopløselige urenheder fjernes ved filtrering.

4) Nitroglycerin opløses direkte i vand.

Den under 1) ovenfor anførte metode indebærer imidlertid et antal ulemper, der skyldes tilstedeværelsen af ethanol eller propylenglycol. Et sådant organisk opløsningsmiddel fremkalder nemlig nedbrydning af nitroglycerin, således at en opløsning deraf udviser kun lav opbevaringsstabilitet, hvilket gør det vanskeligt for fabrikanten at garantere for injektionspræparatets kvalitet. Et sådant opløs-

ningsmiddels tilstedeværelse komplicerer også det mønster, efter hvilket medicinoptagelsen og dens virkning finder sted. Hertil kommer, at man ikke uden videre kan indgive alkoholholdige opløsninger ved injektion.

5 Også for så vidt angår fremgangsmåden 2) ovenfor udviser nitroglycerin en lav stabilitetsgrad ved opbevaring på grund af lactoses tilstedeværelse. I øvrigt er det vanskeligt at opnå en hvilken som helst lactose i en kvalitet, som kan anbefales under hensyn til eventuel tilstedeværelse
10 af pyrogener og muligheden for fremkaldelse af antigenicitet, og i hvert fald i henhold til den japanske farmacopé er lactose kun beregnet til intern eller ekstern brug, men ikke til injektion. Det er derfor vanskeligt at tilberede et injektionspræparat af nitroglycerin ved anvendelse af en
15 hvilken som helst kommercielt tilgængelig lactose.

Metoden 3) er ikke en fremgangsmåde, der er velegnet til fremstilling af et injektionspræparat af nitroglycerin på industriel basis. Brugen af kommercielle slutprodukter som udgangsmateriale fører i det hele taget til en uacceptabel forøgelse af fabrikationsprisen. Endvidere er det
20 ikke muligt at undgå medtagelsen eller indbefattelsen i sådanne tabletter af et eller flere ingredienser, der ikke er godkendt af myndighederne til brug i injektionspræparater. Også her udviser nitroglycerin lav opbevaringsstabilitets-
25 grad. I øvrigt er det umuligt at undgå eller i hvert fald helt at udelukke sandsynligheden for, at eventuelle pyrogener indbefattes ved en sådan tilberedning af injektionspræparater.

I modsætning til disse fremgangsmåder kan den ovennævnte metode 4) anvendes til fremstilling af injektionspræparater, hvori nitroglycerin bevarer en tilfredsstillende stabilitetsgrad ved opbevaring. Da nitroglycerin imidlertid er et højeksplosivt stof, er det umuligt at transportere sikkert til det sted, hvor medicinen skal fremstilles. Da
35 nitroglycerin i øvrigt er vanskeligt eller tungtopløseligt i vand, består der overordentlig stor sandsynlighed eller

fare for eksplosion under selve opløsningsoperationen deraf i vand, og hertil kommer yderligere, at der kræves lang tid til at bevirke en fuldstændig opløseliggørelse af nitroglycerin i vand, specielt når forskellige sikkerhedsforanstaltninger skal iagttages. Dette er afgjort en faktor, der kan føre til en forøgelse af risikoen, ved at der indbefattes eller medtages eventuelle pyrogener, der absolut skal undgås ved fremstillingen af vandige opløsninger af nitroglycerin beregnet til intravenøs injektion.

10 Den foreliggende opfindelse sigter derfor specielt på udviklingen af en særlig fremgangsmåde til fremstilling af vandige opløsninger af nitroglycerin, der udviser høj stabilitetsgrad ved opbevaring, og som er lette og sikre at håndtere under fremstillingen og specielt er velegnede til
15 brug som injektionspræparater. Som resultat af omfattende undersøgelser har det nu vist sig, at de ovenfor stillede krav kan opfyldes, såfremt man ved fremstillingen af en vandig opløsning af nitroglycerin anvender sorbitol, mannitol og/eller xylitol sammen med nitroglycerinet.

20 I overensstemmelse hermed angår den foreliggende opfindelse en fremgangsmåde af den i det foregående angivne art, og denne fremgangsmåde er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne.

Den ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede vandige opløsning indstilles som nævnt på en pH-værdi på 3 til 8, dog fortrinsvis fra 3,5 til 6. Den indeholder fortrinsvis 0,25 til 0,6 mg nitroglycerin pr. ml og fortrinsvis 40 til 100 mg sorbitol, mannitol og/eller xylitol pr. ml. Da den fremstillede vandige nitroglycerinopløsning
30 primært er beregnet til brug som injektionspræparat, medtages ifølge opfindelsen som nævnt det yderligere trin, at den vandige, stabiliserede nitroglycerin-opløsning steriliseres, fortrinsvis ved filtrering gennem et milliporefilter, hvorpå den ønskeligt fyldes direkte på en farvet ampul.

35 Sorbitol, mannitol og xylitol er alle stoffer, som med sikkerhed kan indgives i injektionspræparater, og hvis

brug er officielt godkendt de fleste steder, dvs. disse stoffer forekommer på positiv-lister.

Ved fremstillingen af en vandig nitroglycerinopløsning ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen går man i praksis hensigtsmæssigt frem ved først at opløse nitroglycerin i et stærkt flygtigt organisk opløsningsmiddel såsom methanol, ethanol og acetone til dannelsen af en opløsning indeholdende fra 1 til 10% (efter vægt/rumfang) nitroglycerin. Denne opløsning blandes ensartet i et pulver af mindst et af ovennævnte stoffer valgt blandt sorbitol, mannitol og xylitol. Blandingen tørres ved en temperatur fra 30 til 60°C, men fortrinsvis fra 35 til 50°C, hvorved det organiske opløsningsmiddel forflygtiges, således at der fremkommer et pulver indeholdende fra 0,06 til 4 vægtprocent nitroglycerin adsorberet dertil eller adsorberet deri. Det således opnåede pulver kan derefter opbevares sikkert over lange tidsrum uden større nedbrydning og uden risiko for eksplosionsfare, jvf. de i udførelseseksemplerne anførte forsøg, og pulveret er let at opløse i vand under simpel omrøring, hvilket ligeledes kan ske ret hurtigt på grund af fraværende eksplosionsfare og derved under lettere udelukkelse af muligheden for medtagelse af pyrogener ved dannelsen af en vandig opløsning af nitroglycerin. Denne opløsnings pH-værdi indstilles på 3-8.

Den vandige opløsning af nitroglycerin, der som nævnt fremstilles uden eksplosionsfare og under bibeholdelse af høj stabilitetsgrad over langvarige tidsrum egner sig særdeles godt til brug enten direkte som injektionspræparat eller, såfremt den indeholder eventuelle uopløste stoffer, efter forudgående filtrering og sterilisering, f.eks. ved opvarmning tre gange til 80°C efter påfyldning i ampul eller ved filtrering gennem et mikroporefilter type GS eller lignende, hvorpå opløsningen fyldes i farvede ampuller. Injektionspræparaterne kan anvendes direkte eller efter at være blandet med en passende infusionsopløsning.

Til yderligere belysning af den ved fremgangsmåden

Til yderligere belysning af den ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede vandige nitroglycerinopløsnings lange vedvarende stabilitet tjener følgende forsøg, der ligeledes tjener til at illustrere, at ovennævnte pulver indeholdende adsorberet nitroglycerin er fuldstændig frit for enhver eksplosionsfare.

Forsøg 1

Prøve 1) vedrørende vandige nitroglycerinopløsningers opbevaringsstabilitet (accelereret ældningsprøve)

10 1. Fremstilling af prøveopløsninger.

Pulvere indeholdende adsorberet nitroglycerin fremstilles ifølge de i nedenstående tabel I anførte forskrifter ved at følge den i eksempel 1 nedenfor angivne fremgangsmåde. Hvert enkelt pulver opløses i destilleret vand til brug som injektionspræparat, og den således opnåede opløsning fyldes på ampul. På denne måde tilvejebringes prøverne 1 til 3, der illustrerer de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen tilvejebragte vandige nitroglycerinopløsninger, og kontrolprøverne 4 til 9, som viser sammenligningspræparater. Samtidig opløses nitroglycerin direkte i forskellige slags opløsningsmidler, og hver enkelt af de således tilberedte opløsninger fyldes ligeledes på ampul, hvilket er illustreret ved kontrolprøverne 10 til 12.

2. Prøvemetode.

25 Hver af de således som ovenfor anført fremstillede prøver opbevares ved 79,6°C i 10 dage og ved 96,5°C i 4 dage. Derpå bestemmes den mængde nitroglycerin, som er tilbage i hver enkelt prøve, ved hurtigtløbende væskechromatografi (HSLC).

30 3. Prøveresultater.

De ved de således som ovenfor angivet gennemførte prøvers resultater er anført i nedenstående tabel I.

Tabel I

					<u>Accelereret ældning</u>	
					<u>Tilbageværende nitroglycerin (%)</u>	
Recept					efter 10 dage ved 79,6°C	efter 4 dage ved 96,5°C
Prøve iflg. opf.	Nitro-glycerin	Adsorbent	Opløsningsmiddel			
5						
10	1	0,5 mg/ml D-mannitol 50 mg/ml	Vand		94,1	83,2
	2	" D-sorbitol 50 mg/ml	"		92,8	83,1
	3	" Xylitol 50 mg/ml	"		93,1	82,9
<u>Kontrolprøve</u>						
15	4	0,5 mg/ml D-lactose- - (monohydrat) 50 mg/ml	Vand		88,7	67,7
	5	" Vandfri dextrose 50 mg/ml	"		83,7	59,5
20	6	" L-lysin- hydrochlorid 50 mg/ml	"		67,5	41,3
	7	" Natriumascor- bat (pH 5,5) 50 mg/ml	"		0,0	0,0
25	8	" Citronsyre- anhydrid 16,8 mg/ml & natriumhydrogen- phosphat 32,1 mg/ml	"		80,3	61,9
	9	" Urinstof 16,3 mg/ml	"		0,0	0,0
30	10	" -	"		95,2	83,0
	11	5 mg/ml -	Ethanol		12,6	-
	12	" -	Propylen- glycol		64,8	-

Således som vist i tabel I udviser kontrolprøve nr. 4 den maksimale procentdel tilbageværende nitroglycerin på henholdsvis 88,7% og 67,7% ved accelereret ældning, dvs. efter opbevaring ved 79,6°C i 10 dage henholdsvis ved 96,5°C i 4 dage, for så vidt angår de ved anvendelse af adsorbenter fremstillede kontrolprøver.

Det bemærkes, at det er umuligt at benytte natrium-ascorbat eller urinstof som adsorbent, fordi de nedbryder eller sønderdeler nitroglycerin fuldstændigt således som påvist ved kontrolprøverne nr. 7 og nr. 9. Betragtes de prøver, som fås ved at opløse nitroglycerin direkte i opløsningsmiddel uden hjælp af eventuelt adsorbent, konstateres det, at hverken ethanol eller propylenglycol er velegnede til brug som opløsningsmiddel ved fremstilling af nitroglycerinopløsninger, fordi nitroglycerin dekomponeres i vidt omfang således som påvist ved kontrolprøverne nr. 11 og nr. 12, som fås ved anvendelse af henholdsvis ethanol og propylenglycol. Disse prøver udviser ved den accelererede ældning en tilbageværende procentdel af nitroglycerin på henholdsvis 12,6% og 64,8%, efter at de har været opbevaret ved 79,6°C i 10 dage, altså under de her benyttede mildeste betingelser.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen tilvejebragte prøver, som fås ved brug af mannitol, sorbitol og/eller xylitol som adsorbent, viser en tilbageværende procentdel nitroglycerin på ca. 93 til 94% og på ca. 83% efter accelereret ældning ved opbevaring ved henholdsvis 79,6°C i 10 dage og ved 96,5°C i 4 dage. Disse procentdele er helt generelt sammenlignelige med procentdelene på henholdsvis 95,2% og 83,0%, som den ved opløsning af nitroglycerin direkte i vand tilberedte prøveopløsning udviser ved den accelererede ældning. Disse resultater indicerer, at den vanlige opløsning af nitroglycerin, som fås ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, bevarer samme høje grad af opbevaringsstabilitet.

Forsøg 2Prøve 2) vedrørende vandige nitroglycerinopløsningers opbevaringsstabilitet

1. Prøvemetode.

5 Prøverne 1 til 3 er fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen ligesom de ved forsøg 1 anvendte, og de opbevares ved stuetemperatur (25°C) i 3 måneder henholdsvis 8,5 måneder, og mængden af nitroglycerin, som er tilbage i hver enkelt prøve, bestemmes ved hurtigtløbende væskechromatografi (HSLC).

2. Prøveresultater.

De således som ovenfor anført opnåede prøveresultater er vist i nedenstående tabel II.

15

Tabel IITilbageværende nitroglycerin

		<u>Opbevaringsbetingelser</u>	
		<u>25°C, 3 mdr.</u>	<u>25°C, 8,5 mdr.</u>
20	1	99,9%	99,7%
	2	99,9%	99,7%
	3	99,8%	99,7%

Således som anført i tabel II udviser alle de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede prøver en tilbageværende procentdel nitroglycerin på 99,7%, efter at de har været opbevaret ved 25°C i 8,5 måneder. Disse resultater indicerer, at den nitroglycerinopløsning, som fås ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, bevarer en høj opbevaringsstabilitet over et langvarigt tidsrum uden at undergå nogen nævneværdig nedbrydning eller sønderdeling af nitroglycerin.

Forsøg 3

Prøve for sikkerhed eller stabilitet mod eksplosion hos
pulver indeholdende adsorberet nitroglycerin

1. Tilberedning af prøver.

5 Prøvepulvere indeholdende nitroglycerin adsorberet
deri således som benyttet ved fremgangsmåden ifølge opfindel-
sen fremstilles ved de i eksempel 1 nedenfor anførte trin
under anvendelse af 1) mannitol, 2) sorbitol og 3) xylitol
som respektivt adsorbent. Kontrolprøve nr. 4 fremstilles
10 udelukkende ud fra nitroglycerin, dvs. uden anvendelse af
noget som helst adsorbent.

2. Prøvemetode.

Der gennemføres følsomhedsprøver eller sensibili-
tetsprøver med faldhammer ved brug af et prøveapparat omfat-
15 tende en glideplade og en faldhammer med en vægt på 5 kg

3. Prøveresultater.

De således som ovenfor angivet tilvejebragte prøve-
resultater er anført nedenfor i tabel III.

20

Tabel III

<u>Prøve</u>	<u>Adsorbent Nitroglycerin koncentration</u>	<u>Sensibilitet</u>	<u>Resultat</u>
25 <u>Ifølge opf.</u>			
1	Mannitol 1,13%	3 til 5	Dekomponerer svagt
2	Sorbitol 1,13%	"	"
3	Xylitol 1,13%	"	"
30 <u>Kontrolprøve</u>			
4	- 100%	1 til 2	Eksploderer helt

35

Således som anført i ovenstående tabel III består kontrolprøven udelukkende af nitroglycerin, som udviser en sensibilitetsgrad på 1 til 2, og som ved bedømmelsen undergår fuldstændig eksplosion, hvorimod alle de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen tilvejebragte prøver udviser en sensibilitetsgrad på 3 til 5 og bedømmes som kun at have undergået en svag dekomponering. Disse resultater indicerer, at medens nitroglycerin selv er et højeksplosivt stof, indebærer pulveret indeholdende adsorberet nitroglycerin således som anvendt ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen praktisk talt ingen eksplosionsfare.

Prøverne underkastes også en friktionssensibilitetsprøve og eksplosionsprøve. De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen tilvejebragte prøver viser sig at være ufølsomme over for friktion som resultat af førstnævnte prøve, og de udviser intet som helst tegn til eksplosion under sidstnævnte prøve, idet de opfører sig nøjagtigt ligesom adsorbenterne i sig selv, når disse ikke indeholder deri adsorberet nitroglycerin.

De ovenfor beskrevne forsøg viser tydeligt, at den vandige nitroglycerinopløsning fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen udviser høj stabilitetsgrad ved opbevaring og er let at fremstille på industriel basis.

De følgende eksempler tjener til nærmere belysning af fremgangsmåden ifølge opfindelsen ved gennemgang af visse specifikke fremstillinger af vandige nitroglycerinopløsninger.

Eksempel 1

0,2 kg nitroglycerin opløses i 3,8 kg ethanol til fremstilling af 4 kg af en 5%'s nitroglycerinopløsning. Denne opløsning blandes ensartet med 17,5 kg D-mannitolpulver. Det herved fremkomne fugtige pulver tørres derpå ved 40°C ved hjælp af en varmluftstørrer til forflygtigelse af ethanol, hvilket giver 17,7 kg D-mannitolpulver indeholdende deri adsorbneret nitroglycerin. Derpå anbringes 386 kg de-

stilleret vand (til brug ved injektion) i en destillationskedel med et rumfang på 1 ton, og under omrøring med en hurtigtløbende omrører tilføres det nitroglycerinholdige pulver gradvis til det destillerede vand over et tidsrum på ca. 1 time, hvorved der fås en vandig opløsning indeholdende ca. 0,5 mg nitroglycerin pr. ml. Den således opnåede opløsning har en pH-værdi på 4,7.

Eksempel 2

10 Fremgangsmåden i eksempel 1 gentages til fremstilling af en vandig nitroglycerinopløsning, med undtagelse af, at D-sorbitol anvendes i stedet for D-mannitol. Den således opnåede opløsning har en pH-værdi på 4,3.

15 Eksempel 3

Fremgangsmåden i eksempel 1 gentages atter til fremstilling af en vandig opløsning af nitroglycerin med undtagelse af, at D-xylitol anvendes i stedet for D-mannitol. Den således opnåede opløsning har en pH-værdi på 4,3.

20

Anvendelseseksempel 1

Den vandige opløsning af nitroglycerin fremstillet ved den i eksempel 1 angivne fremgangsmåde steriliseres ved filtrering gennem et milliporefilter type GS med en mesh-størrelse på 0,22 μ m. Ca. 10,6 ml af den steriliserede opløsning fyldes i et antal respektive 10 ml brune ampuller, hvorved der tilvejebringes et injektionspræparat indeholdende ca. 5 mg nitroglycerin pr. ampul.

30

35

P a t e n t k r a v .

1. Fremgangsmåde til fremstilling af en opbevarings-
stabil vandig opløsning af nitroglycerin, k e n d e t e g -
5 n e t ved, at nitroglycerin først opløses i et stærkt flyg-
tigt organisk opløsningsmiddel, fortrinsvis methanol, ethanol
og/eller acetone, til dannelselse af en opløsning indeholdende
fra 0,1 til 1,0 mg nitroglycerin pr. ml, hvorpå denne opløs-
ning blandes ensartet med et pulver af sorbitol, mannitol
10 og/eller xylitol i en mængde på fra 25 til 150 mg pr. ml,
blandingen tørres ved en temperatur på 20-60°C, fortrinsvis
35-50°C, til forflygtigelse af det organiske opløsningsmiddel
under tilvejebringelse af et pulver indeholdende fra 0,06
til 4 vægtprocent deri adsorberet nitroglycerin, og at dette
15 pulver opløses gradvis i vand under omrøring til dannelselse
af den ønskede vandige opløsning af nitroglycerin, hvis
pH-værdi indstilles på 3-8, og som steriliseres til fjernelse
af eventuelle pyrogener under tilvejebringelse af et injek-
tionspræparat.

20

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at den først dannede nitroglycerinopløsning
blandes med et pulver af mannitol, fortrinsvis i en mængde
på 40-100 mg pr. ml.

25

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at der først dannes en vandig nitroglycerinop-
løsning indeholdende 0,25-0,6 mg nitroglycerin pr. ml.

30

4. Fremgangsmåde ifølge ethvert af de foregående
krav, k e n d e t e g n e t ved, at der først dannes en
vandig nitroglycerinopløsning indeholdende 0,25-0,6 mg ni-
troglycerin pr. ml, og at opløsningen blandes med et pulver
af mannitol i en mængde på 40-100 mg pr. ml.

35

5. Fremgangsmåde ifølge ethvert af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved, at sterilisationen udføres efter frafiltrering af eventuelle uopløste stoffer ved opvarmning i en ampul tre gange til 80°C eller ved filtrering
5 gennem et milliporefilter og påfyldning på fortrinsvis farvede ampuller.