

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

**2000 - 3880**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **27.04.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **29.04.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/19819012**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.04.2001**  
(Věstník č. 4/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/02884**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/55328**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

**A 61 K 31/21**

**A 61 K 47/26**

(71) Přihlašovatel:

**DYNAMIT NOBEL GMBH EXPLOSIVSTOFF- UND  
SYSTEMTECHNIK, Troisdorf, DE;**

(72) Původce:

**Heinzelmann Walter, Odenthal, DE;  
Ruloff Cornelius, Leverkusen, DE;**

(74) Zástupce:

**Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Pevná směs obsahující nitroglycerin a bezvodou  
laktózu**

(57) Anotace:

Předložené řešení se týká požárně bezpečné, nevýbušné pevné směsi obsahující nitroglycerin a bezvodou laktózu, která nemusí být klasifikována jako výbušná podle ADR/RID, IATA, IMCO a/nebo UN směrnice, způsobu výroby takové pevné směsi a použití bezvodé laktózy pro výrobu požárně bezpečné, nevýbušné pevné směsi obsahující nitroglycerin a laktózu, která nemusí být klasifikována jako výbušná podle ADR/RID, IATA, IMCO, a/nebo UN směrnic.

CZ 2000 - 3880 A3

2000-1880

## **Pevná směs obsahující nitroglycerin a bezvodou laktózu**

### **Oblast techniky**

Předmětem předloženého vynálezu je použití laktózy jako vehikula nitroglycerinu.

Nitroglycerin (glycerol trinitrát, propantriol- 1,2,3-trinitrát) je známý ester kyseliny dusičné a glycerolu, který nalezl širokého použití jako účinná látka léku v četných léčivech pro koronární terapii, která mohou být připravena jak na rychlý účinek v naléhavém případě, tak na pomalé uvolňování účinné látky pro dlouhodobou ochranu proti záchvatu anginy pectoris.

### **Dosavadní stav techniky**

V závislosti na složení léčiv pro důležité oblasti užití v koronární terapii, například pro orální, dermální nebo parenterální užití, dostupnost nitroglycerinu pro účely farmaceutické výroby představuje stálý problém. Jako vysoce výbušná účinná látka, může být nitroglycerin uzpůsoben manipulaci a transportu pouze v podobě plně stabilizovaných a při manipulaci bezpečných koncentrátů, nebo jako hotové léčivo v sypké formě, které může být vyrobeno pouze za stanovených bezpečnostních podmínek v továrně na výbušniny a za použití vhodného inertního nosného materiálu jako vehikula, které by mělo být vybráno v souladu se zvláštními chemicko-fyzikálními vlastnostmi nitroglycerinu a které by mělo být zaneseno v seznamu léčiv.

Různé typy léků obsahujících nitroglycerin vyžadují různé typy vehikul pro zabudování nitroglycerinu pro získání produktů, které musí být absolutně bezpečné pro zacházení při výrobě, balení skladování, transportu a konečném užití.

Hlavně praktické požadavky vedly k vytvoření dvou odlišných skupin stabilních koncentrátů, které již jsou v prodeji a slouží jako výchozí materiál pro další zpracování:

Skupina A: příprava nitroglycerinu v kapalných vehikulech, například v: alkoholech, triglyceridech se středně dlouhým řetězcem, rostlinných nebo syntetických olejích, organických rozpouštědlech, organických polymerech (roztoky, disperze).

Skupina B: příprava nitroglycerinu v pevných vehikulech, například v: cukrech a polysacharidech, celulóze a jejích derivátech, polymerních materiálech, anorganických vehikulech.

Mezi materiály ve skupině B se staly předmětem obchodního zájmu především pevné koncentráty nitroglycerinu v cukrech, například v laktóze, jako farmaceutické meziprodukty s rozsáhlým použitím, například na výrobu tablet, kapslí, mastí nebo náplastí.

Rozhodující pro získání povolení k transportu od národních a/nebo mezinárodních úřadů jsou výsledky bezpečnostních testů a bezpečnostní data materiálu, získaná v závislosti na národně a/nebo mezinárodně platných bezpečnostních standardních testovacích postupech a v závislosti na zákonných požadavcích předepsaných ADR/RID,

IATA, IMCO a UN směrnice a připojenými testovacími manuály.

Rozhodující pro klasifikaci látky jako výbušné nebo jako nevýbušné jsou výsledky určitých testů, které musí být provedeny pro určení níže zmíněných parametrů:

- tepelná citlivost v uzavřeném prostoru podle „Koenen testu“; testovací příručka UN, série 2 (b), „Koenen test“;
- náchylnost k výbuchu podle testu dvoupalcovou ocelovou trubicou; testovací příručka UN, test A, série A.1, BAM 50/60 „steel tube“ (ocelová trubka);
- citlivost k úderu podle testu padacím kladivem; testovací příručka UN, test 3 (a)(i), „BAM padací kladivo“;
- citlivost ke tření podle BAM třecího testu; testovací příručka UN, test 3 (b)(i), „BAM friction apparatus“ (BAM třecí zařízení);
- tepelná citlivost podle „bonfire testu“, za použití původních skladovacích a přepravních kontejnerů; testovací příručka UN, „external fire (bonfire) test“ (test otevřeným ohněm), série 6 (c).

Mezní hodnoty jsou stanoveny pro každý test a tyto mezní hodnoty nevýbušné materiály nesmí překročit. Když jsou jakkoli překročeny, dokonce jen v jednom testu, například během „Koenen testu“ a/nebo „bonfire testu“, tak je testovaný materiál klasifikován jako výbušný. Nevýbušné

materiály přesto dále náleží mezi nebezpečné zboží, jako například do třídy 3 (nehořlavé), do třídy 4.1 (nehořlavé pevné materiály) nebo do třídy 6 (toxické).

Typická komerčně dostupná standardní sypká směs nitroglycerinu s pevným vehikulem, je například pevná směs 10% hmotnosti nitroglycerinu ( $C_3H_5N_3O_9$ ) a 90% hmotnosti monohydrátu laktózy ( $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot 1 H_2O$ ). Tato směs byla také testována výše zmíněným testovaným programem. Ačkoli výsledky „Koenen testu“, testu ocelovou trubkou, testu BAM padajícím kladivem a testu BAM třecím zařízením byly pod jednotlivými mezními hodnotami, „bonfire test“ vedl k prudkým výbuchům. Když byly originální nádoby pro přepravu a skladování, každá obsahující 50 kg (netto) pevné směsi nitroglycerinu a monohydrátu laktózy zabalené do 100 litrových barelů s polyethylenovou pytlovou vložkou, vystaveny otevřenému ohni po delší dobu, prudká exploze nastávala delší zpravidla po cca 45 minutách.

Z tohoto důvodu byla tato komerčně dostupná standardní sypká směs s 10% hmotnosti nitroglycerinu a 90% hmotnosti monohydrátu laktózy národními a mezinárodními úřady pro dopravu klasifikována jako výbušnina v třídě 1.1 D. Výroba, uskladnění a některé přepravní aktivity jsou proto silně handicapovány zákonnými omezeními a tento materiál je prakticky vyloučen z mezinárodní přepravy. Je zde tedy všeobecný zákaz pro letecké dodávky tohoto materiálu; dodávky silniční, železniční a lodní mohou být uskutečněny jen jako dodávky výbušnin; jsou zde omezení množství v každém balení a objemu celého nákladu; ceny dopravného jsou extrémně vysoké; pro každou dodávku v přepravě jsou potřebná zvláštní povolení; v závislosti na přijímajícím státu jsou dodatečně kladeny speciální nároky na budovy

(sklady, výroby) a zařízení pro další zpracování; je vyžadován speciálně vyškolený a licencovaný personál; možnosti prodeje jsou silně omezeny.

Ani přidání malých množství aditiv, například jemně disperzního oxidu křemičitého (aerosil), uhličitanů, hydrogenuhličitanů, hydroxidů, nebo oxidů alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin (US-A-428378; EP-A-0 104 877), nemělo žádný vliv na výsledky příslušných testů testujících tepelnou citlivost, například test skříňkou z ocelového plechu a nemůže zabránit explozím.

#### Podstata vynálezu

Předmětem předloženého vynálezu bylo tedy vytvoření pevné směsi nitroglycerinu, která nevykazuje riziko výbuchu, ale vykazuje vysokou tepelnou stabilitu a nemusí tedy být klasifikována jako výbušnina.

Překvapivě bylo možné připravit požárně bezpečnou, nevýbušnou, pevnou směs obsahující nitroglycerin za použití bezvodé laktózy jako vehikula nitroglycerinu, a tím vyřešit úkol vynálezu.

Testy reakcí nastávajících během výbuchu při „bonfire testu“ za použití termogravimetrické analýzy (TGA) ukázaly, že v případě zvýšených teplot jako vehikulum pro adsorpci nitroglycerinu dříve používaný monohydrát laktózy uvolňuje svou krystalickou vodu v rozmezí teplot od 100°C do 150°C s následným táním nad 215°C. Kvůli tomuto jevu je nitroglycerin adsorbovaný v monohydrátu laktózy, který je prakticky nerozpustný ve vodě, smyt a oddělen z povrchu

13.12.00

krystalů monohydrátu laktózy uvolněnou vodou (pára/sraženina). Toto však mění bezpečnostní status pevné směsi, která byla při okolních teplotách plně stabilní. V důsledku přesunu a obohacení nitroglycerinu v kapalném skupenství se směs mění v silně výbušný materiál, který za podmínek „bonfire testu“ exploduje. Tyto výsledky byly také potvrzeny a zdůvodněny dodatečnými testy na místech exploze a kusů trosek.

Tepelná bezpečnost pevných směsí, které obsahují nitroglycerin a laktózu teď může být překvapivě významně zvýšena díky tomu, že namísto monohydrátu laktózy jako vehikula je pro adsorpci nitroglycerinu použita bezvodá laktóza.

Pevné směsi podle vynálezu jsou připravovány v komerčně dostupném mixéru, například v planetovém míchadlu, do kterého je uložena suchá bezvodá laktóza podle EP, USP a JP a za neustálého míchání je přidáván čistý nitroglycerin pomocí vhodného dávkovacího zařízení. Po skončení přidávání je ještě směs po delší čas míchána, nejlépe alespoň dvě hodiny. Homogenní pevná rozmělněná směs nitroglycerinu a bezvodé laktózy, která je takto získána je zabalena do fíbrových barelů s polyethylenovou pytlovou vložkou a uložena v suchu při pokojové teplotě.

Vlastní testy pevných směsí podle vynálezu, které obsahovaly  $\geq 10\%$  hmotnosti nitroglycerinu s odpovídajícím množstvím bezvodé laktózy, podaly ve všech výše zmiňovaných testech hodnoty jasně pod mezními hodnotami. Ani spalovací test pevných směsí podle vynálezu nevedl k výbuchům.

Série testů testujících tepelnou citlivost ukázaly, že

stanovená hranice tepelné bezpečnosti (v případě požáru) dovoluje zvýšit podíl nitroglycerinu hodně nad 10% hmotnosti, s odpovídajícím množstvím bezvodé laktózy.

Požárně bezpečné, nevýbušné pevné směsi podle vynálezu, které obsahují nitroglycerin a bezvodou laktózu, nemusí být podle ADR/RID, IATA, IMCO, a/nebo UN směrnic klasifikovány jako výbušné. Podle těchto směrnic musí být pokládány za neexplozivní materiály.

Předkládaný vynález se týká zejména:

Požárně bezpečné nevýbušné pevné směsi obsahující nitroglycerin a bezvodou laktózu. Tyto pevné směsi podle vynálezu nemusí být podle ADR/RID, IATA, IMCO, a/nebo UN směrnic klasifikovány jako výbušné. Obsahují zejména směs  $(4 + x)\%$  hmotnosti nitroglycerinu a  $(96 - x)\%$  hmotnosti bezvodé laktózy, vztaženo k směsi nitroglycerin/bezvodá laktóza, přičemž  $x$  nabývá hodnot od 0 do 9, s výhodou 4, 6 nebo 8.

Kromě toho se vynález týká použití bezvodé laktózy na výrobu požárně bezpečných pevných směsí obsahujících nitroglycerin a laktózu, zejména použití  $(96 - x)\%$  hmotnosti bezvodé laktózy a  $(4 + x)\%$  hmotnosti nitroglycerinu, vztaženo k směsi nitroglycerin/bezvodá laktóza, přičemž  $x$  nabývá hodnot od 0 do 9, s výhodou 4, 6 nebo 8.

Dále se vynález týká způsobu výroby požárně bezpečných pevných směsí obsahujících nitroglycerin a laktózu, ve kterých bezvodá laktóza a nitroglycerin, zejména  $(96 - x)\%$  hmotnosti bezvodé laktózy a  $(4 + x)\%$  hmotnosti nitroglycerinu, vztaženo k směsi nitroglycerin/bezvodá

13.12.00

laktóza, při kterém se homogenně promísí, přičemž x nabývá hodnot od 0 do 9, s výhodou 4, 6 nebo 8.

Stanovení hodnot LD<sub>50</sub> pro akutní orální toxicitu a akutní kožní toxicitu pevných směsí s 10% hmotnosti nitroglycerinu a 90% hmotnosti laktózy na krysách dalo v obou případech hodnoty > 2000 mg/kg. Klasifikace tohoto materiálu v třídě 6 (velmi jedovaté) proto rovněž není třeba.

# PATENTOVÉ NÁROKY

1. Požárně bezpečná, nevýbušná pevná směs obsahující nitroglycerin a bezvodou laktózu.
2. Požárně bezpečná, nevýbušná pevná směs obsahující nitroglycerin a bezvodou laktózu, která nemusí být klasifikována jako výbušnina podle ADR/RID, IATA, IMCO, a/nebo UN směrnic.
3. Požárně bezpečná, nevýbušná pevná směs obsahující nitroglycerin a bezvodou laktózu, podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím, že** obsahuje směs  $(4 + x)\%$  hmotnosti nitroglycerinu a  $(96 - x)\%$  hmotnosti bezvodé laktózy, vztaženo k směsi nitroglycerin/bezvodá laktóza, přičemž  $x$  nabývá hodnot od 0 do 9, s výhodou 4, 6 nebo 8.
4. Požárně bezpečná, nevýbušná pevná směs obsahující nitroglycerin a bezvodou laktózu, podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím, že** obsahuje 13% hmotnosti nitroglycerinu a 87% hmotnosti bezvodé laktózy, vztaženo k směsi nitroglycerin/bezvodá laktóza.
5. Použití bezvodé laktózy pro výrobu požárně bezpečné, nevýbušné pevné směsi obsahující nitroglycerin a bezvodou laktózu.
6. Použití bezvodé laktózy pro výrobu požárně bezpečné, nevýbušné pevné směsi obsahující nitroglycerin a bezvodou laktózu, která nemusí být klasifikována jako výbušná podle ADR/RID, IATA, IMCO, a/nebo UN směrnic.

7. Použití bezvodé laktózy pro výrobu požárně bezpečné, nevýbušné pevné směsi obsahující nitroglycerin a bezvodou laktózu, podle nároku 5 nebo 6, **vyznačující se tím, že** se použije  $(96 - x)\%$  hmotnosti bezvodé laktózy a  $(4 + x)\%$  hmotnosti nitroglycerinu, vztaženo k směsi nitroglycerin/bezvodá laktóza, přičemž  $x$  nabývá hodnot od 0 do 9, s výhodou 4, 6 nebo 8.
8. Způsob výroby požárně bezpečné, nevýbušné pevné směsi obsahující nitroglycerin a laktózu, **vyznačující se tím, že** bezvodá laktóza se homogenně promíchá s nitroglycerinem.
9. Způsob výroby požárně bezpečné, nevýbušné pevné směsi obsahující nitroglycerin a bezvodou laktózu, která nemusí být klasifikována jako výbušná podle ADR/RID, IATA, IMCO, a/nebo UN směrnic, **vyznačující se tím, že** bezvodá laktóza se homogenně promíchá s nitroglycerinem.
10. Způsob výroby požárně bezpečné, nevýbušné pevné směsi obsahující nitroglycerin a bezvodou laktózu, podle nároku 8 nebo 9, **vyznačující se tím, že** se homogenně promíchá  $(96 - x)\%$  hmotnosti bezvodé laktózy a  $(4 + x)\%$  hmotnosti nitroglycerinu, vztaženo k směsi nitroglycerin/bezvodá laktóza, přičemž  $x$  nabývá hodnot od 0 do 9, s výhodou 4, 6 nebo 8.