

# Nitroglycerin als Heilmittel

Artikel in der Werkzeitschrift „Dynamit Nobel“, 6/1984

Schlebusch:

## Nitroglycerin als Heilmittel

Als Alfred Nobel 1864 erstmals mittels einer Sprengkapsel reines Nitroglycerin zur Detonation brachte, leitete er damit die Ära der modernen Sprengtechnik ein. Er dürfte jedoch kaum geahnt haben, daß er mit Nitroglycerin zugleich einen der wichtigsten Arzneiwirkstoffe auf dem Herz-Kreislauf-Gebiet in Händen hielt und somit zum Initiator einer medizinisch äußerst bedeutungsvollen Entwicklung wurde. Sehr bald hatte man erkannt, daß Nitroglycerin schon in kleinen Mengen physiologisch wirksam war und der Hautkontakt mit dem neuen „Sprengöl“ starke Kopfschmerzen verursachen konnte. Die mit der stürmischen Entwicklung der Sprengstoffindustrie rasch wachsenden Belegschaftszahlen führten später zu einer eingehenden arbeitsmedizinischen Beschäftigung mit dem Sprengmittel Nitroglycerin. Heute ist Nitroglycerin besonders durch seine gefäßerweiternde Wirkung von pharmakologischer Bedeutung.

### Wirkstoff gegen Angina pectoris

Vermutlich zuerst in England wurde dabei ein empirischer Zusammenhang zwischen der Einwirkung von Nitroglycerin und dem Verlauf der als „Angina pectoris“ gefürchteten Herzkrankheit gefunden. Als 1885 das Nitroglycerin in das britische Arzneibuch als neuer Arzneiwirkstoff zur Behandlung der Angina pectoris aufgenommen wurde, war man sich über die Bedeutung dieses ungewöhnlichen Wirkstoffes keineswegs im klaren. Noch ca. 100 Jahre intensiver medizinischer Forschung sollten vergehen, ehe man die summarisch als Angina pectoris angesprochenen Krankheitsbilder diagnostisch und therapeutisch voneinander zu unterscheiden wußte und das in dem Wirkstoff Nitroglycerin verborgen liegende therapeutische Potential ausgelotet hatte. Wenn wir heute in der Lage sind, den hochexplosiven Wirkstoff in problemlos und sicher anzuwendende Arzneiformen, wie z. B. in Salben, Tabletten, Kapseln, Ampullen, Sprays oder Pflaster zu bringen, beruht dies nicht zuletzt auf A. Nobels Erkenntnissen zur Zähmung dieses gefährlichen Stoffes,

die er bei der Herstellung von Dynamit gewonnen hat. Die zivilisationsbedingten Herz-Kreislauf-Krankheiten, voran die Angina pectoris, sind inzwischen weltweit auf dem Vormarsch zur Krankheitsursache Nr. 1. Es ist daher zu begrüßen, wenn sich Dynamit No-



▲ Per Computer werden die Reinheit der Arzneiwirkstoffe gesichert und strenge Qualitätskontrollen durchgeführt.



▲ Groß ist die Vielfalt der verschiedenen Arzneiformen, in denen Vorprodukte aus Schlebusch enthalten sind.

bel als erfahrener Hersteller und Anwender von Nitroglycerin entschlossen hat, sein spezifisches Know-how in die Entwicklung neuer Arzneimittel einzubringen und so einen wichtigen Beitrag im Kampf gegen diese Krankheiten zu leisten. Aufgabe der Abteilung Galenik\* ist es daher, den auf dem Gebiet der Herz-Kreislauf-Therapie tätigen Pharmafirmen die jeweils benötigten Zubereitungen als Vorprodukte in absolut handhabungssicheren und langzeitstabilen Pharmaqualitäten zugänglich zu machen. Die

Aktivitäten dieses neuen Spezialgebietes, auf dem sich moderne Sprengstoff- und Pharmatechnologie begegnen, werden in einer Sprengstoffabrik durchgeführt werden. Nur hier besteht direkter Zugang zu Nitroglycerin und stehen geschützte Gebäude zur Verfügung. Zunächst galt es, aus der technischen Chemikalie Nitroglycerin ein Produkt höchstmöglicher Reinheit zu machen. Dazu zwingen ständig steigende Reinheitsanforderungen bei gleichzeitig immer weiter verfeinerter Analytik.

### Höchste Sorgfalt für unsere Produkte

Ähnlich hohe Anforderungen gelten für die analytische Charakterisierung der zur „Phlegmatisierung“ des Nitroglycerins verwendeten Basis-Rohstoffe, die uns entweder in Pharmaqualität beigestellt werden oder die in Pharmaqualität beschafft werden müssen, wie z. B. unsere vielverwendeten Wittener Spezialfette. Für alle eingesetzten Rohstoffe wie für das Endprodukt oder die verwendeten Verpackungen muß die Erfüllung umfangreicher Qualitätskontrolldossiers garantiert werden. Diese werden in Zusammenarbeit mit den Kunden nach einer gemeinsam optimierten Analytik erstellt und beruhen auf Arzneibüchern („Pharmakopoe-Vorschriften“).

\* Wissenschaft von arzneilichen Zubereitungen, z. B. Pflaster, Pillen, Salben, Tabletten, Emulsionen, Mixturen.



ten“) des jeweiligen Zielmarktes. Im EG-Raum ist dies das Europäische Arzneibuch neben den nationalen Arzneibüchern. Wesentlich erweiterte Anforderungen können hinzukommen, wenn der Kunde beabsichtigt, mit unseren Vorprodukten oder mit Arzneimitteln, zu deren Herstellung unsere Vorprodukte verwendet werden, in den Export zu gehen. Für Exporte in den amerikanischen Markt muß sich der Kunde dabei den Vorschriften und Inspektionen der heute wichtigsten Gesundheitsbehörde, der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA), bedingungslos unterwerfen, was ebenso für seine sämtli-

ge für die Optimierung von Produktformulierungen oder deren Technifizierung erarbeitet. Die Durchführung von Sicherheitsuntersuchungen gemäß den Sprengstoff- und Transportvorschriften bis hin zu Sicherheitsanalysen für den Betrieb des Kunden stellen sicher, daß unsere Produkte gefahrlos gehandhabt und weiterverarbeitet werden können. Vom Beginn der ersten Laborarbeiten bis zur Markteinführung einer fertigen Nitro-Arzneiformulierung durch den Kunden vergehen heute durchschnittlich 2–3 Jahre, vorausgesetzt, daß alle Komponenten bereits pharmabekannt sind, wobei die Entwicklungskosten die



▲ *Moderne Mischverfahren sichern genaueste Dosierung und gleichbleibend hohe Qualität der Nitro-Wirkstoffe.*

chen Vorlieferanten gilt. Qualitätskontrolle wird deshalb groß geschrieben. Sie begleitet den gesamten Herstellungsprozeß unserer Produkte vom Rohstoffeingang bis zur Versandfreigabe der Endprodukte. Sie überwacht nicht nur den analytischen und mikrobiologischen Reinheitsgrad aller Materialien, sondern auch die hygienischen Anforderungen, die an Gebäude, Klimatisierungseinrichtungen, Maschinen und Personal zu stellen sind, welche in einer umfangreichen, international gültigen Richtlinienammlung (GMP) niedergelegt sind. Ebenso sind zahlreiche gesetzliche Vorschriften zu beachten.

### **Vom Sprengstoff zum medizinischen Wirkstoff**

Auf dem Laborsektor werden im Vorfeld kundeneigener Entwicklungen, in die wir häufig schon frühzeitig eingeschaltet werden. Vorschlä-

Millionengrenze erreichen können. Nach einem genauen Zeitplan sind zahlreiche Teams aus Chemikern, Pharmazeuten, Biologen, Medizinern, Veterinären, Mathematikern, Ingenieuren und Kaufleuten an der Arbeit, ebenso wie Patentfachleute und Juristen, um das gesteckte Ziel planmäßig zu erreichen. Neben Nitroglycerin stellt Dynamit Nobel einen weiteren altbekannten Sprengstoff, das Nitropenta, für medizinische Zwecke zur Verfügung, welches vorzugsweise in Tablettenpräparate Eingang gefunden hat. Als wichtige Ergänzungen zu Nitroglycerin, dem klassischen Wirkstoff für den Akutfall, wurden in neuerer Zeit die Isosorbidnitate als Langzeitwirkstoffe in unser Produktprogramm aufgenommen, so daß heute auf Basis von insgesamt vier Nitro-Wirkstoffen ein umfangreiches Spektrum an Formulierungen für die verschiedenen Anwendungsbereiche der Akut- und Langzeittherapie bereitsteht.

W. Heinzelmann ■