

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 158598 B

PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3791/88

(22) Indleveringsdag: 07 jul 1988

(41) Alm. tilgængelig: 08 jan 1990

(44) Fremlagt: 18 jun 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: -

(71) Ansøger: *Pharma-Vinci A/S; Undsøvej 6; 3300 Frederiksværk, DK

(72) Opfinder: Nils Villadsen *Nielsen; DK, Carsten *Thorvald; DK, John Erik *Faber; DK, Arne Martinus *Pedersen; DK

(51) Int.Cl.⁵ A 61 K 31/43

A 61 K 47/20

A 61 K 9/48

//A 61 K 9/02

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) Penicillinpræparat til rektal administration

(56) Fremdragne publikationer

DK freml.skrift nr. *38975
DE off.g.skrift nr. 2619756
GB pat. nr. 1462399

(57) Sammendrag:

3791-88

Rektalt administrerbart penicillinpræparat indeholdende penicillin og natriumlaurylsulfat i en hård gelatinekapsel.

DK 158598 B

Den foreliggende opfindelse angår et penicillinpræparat til rektal administration indeholdende penicillin og natriumlaurylsulfat.

- 5 Penicillin gives normalt enten som injektion eller i form af mikstur. Begge dele er imidlertid uegnede til børn, enten fordi de er bange for at blive stukket, eller fordi de ikke kan lide smagen, hvilket kan resultere i opkastninger.
- 10 Også voksne patienter kan have vanskelighed ved at indtage penicillin oralt, og behandling med injektioner kan kun foretages af specielt uddannet personale. Der er derfor et behov for en rektalt administrerbar form af penicillin.
- 15 Der er i tidens løb foretaget mange forsøg på at fremstille en effektiv suppositorie med penicillin. Fra Dansk patent nr. 138.975 kendes således et rektalt administrerbart penicillinpræparat, som indeholder sulbenicillindialkalimetalsalt eller carbenicillindialkalimetalsalt i et olie- eller fedtgrundlag
- 20 indeholdende et ikke-ionogent overfladeaktivt middel.
- Fra tysk offentliggørelsesskrift nr. 2.619.756 kendes et rektalt administrerbart penicillinpræparat, som indeholder 6-[O-(-)- α -(4-oxo-4H-thiopyran-3-yl-carboxamido)-p-hydroxyphenylacet-
- 25 amido]-penicillansyre i en olieagtig suppositoriegrundmasse.
- Fra britisk patent nr. 1.462.399 kendes et rektalt administrerbart penicillinpræparat, som indeholder cephalixin i en olie- eller vandopløselig suppositoriegrundmasse, der eventu-
- 30 elt anbringes i en blød gelatinekapsel.
- Endelig er der af K. Backe-Hansen i Scandinav. J. Clin. & Lab. Investigation 170-173, 9, 1957 beskrevet forsøg med rektal absorption af benzylpenicillin, hvor der blev anvendt en suppositoriemasse af triglycerider indeholdende benzylpenicillinna-
- 35 trium sammen med natriumlaurylsulfat, idet sidstnævnte skulle have den virkning at nedsætte overfladespændingen, således at

der fås en bedre kontakt mellem penicillinet og slimhinden i rektum, og at hæmme penicillinases nedbrydning af penicillinet i rektum. Undersøgelsen har aldrig resulteret i et kommercielt produkt. Grunden hertil kan være, at holdbarheden af penicillin i støbte suppositorier ikke altid er god, at støbte suppositorier skal smelte ved legemstemperatur, hvad der gør dem temmelig temperaturfølsomme, og at fremstillingsomkostningerne er store.

Ifølge opfindelsen er der tilvejebragt et rektalt administrerbart penicillinpræparat, som ikke har de ovennævnte ulemper, og som ved indledende forsøg med dyr og ved kliniske forsøg har vist sig at give en penicillin serum koncentration, der er af samme størrelsesorden som den, der opnås ved intramuskulær injektion.

Penicillinpræparatet ifølge opfindelsen er ejendommeligt ved, at det indeholder pulverformigt benzylpenicillin eller dets alkalimetalsalte i blanding med natriumlaurylsulfat i en hård gelatinekapsel.

Ifølge opfindelsen er penicillinet fortrinsvis benzylpenicillin natrium, idet dette har vist sig at blive absorberet bedst.

Eksempel

Fire minigrise med en vægt på 13-16 kg, to hanner og 2 hunner, fik indsat en hård gelatinekapsel indeholdende en blanding af 140.000 I.E. benzylpenicillinnatrium (84 mg) og 75 mg natriumlaurylsulfat, og serumkoncentrationen blev derefter målt efter 0,25; 0,5; 1 og 2 timer. 14 dage senere fik de samme fire minigrise injiceret intramuskulært 2,5 ml benzylpenicillin indeholdende 56.000 I.E./ml, altså ligeledes 140.000 I.E. benzylpenicillinnatrium, og serumkoncentrationen blev målt efter 0,25; 0,5; 1 og 2 timer. Resultaterne er vist i følgende tabeller.

Tabel 1

Serumkoncentration af penicillin efter rektal applikation af
hård gelatinekapsel med benzylpenicillinnatrium + natriumlau-
rylsulfat.

Gris nr.	Penicillin serumkoncentration ($\mu\text{g/ml}$)				
	timer efter dosering				
	0	0,25	0,5	1	2
10 1. ♀	0	0	0,19	0	-
2. ♀	0	0	0,85	0,69	0
3. ♂	0	0,85	1,82	0,70	0,30
4. ♂	0	0	2,41	2,26	0,60
15 Middel	0	0,21	1,32	0,91	0,23

Tabel 2

Serumkoncentration af penicillin efter intramuskulær applika-
tion af benzylpenicillin natrium.

Gris nr.	Penicillin serumkoncentration ($\mu\text{g/ml}$)				
	timer efter dosering				
	0	0,25	0,5	1	2
25 1. ♀	0	7,99	2,93	0,41	0
2. ♀	0	10,88	3,66	0,83	0
3. ♂	0	10,12	5,61	2,45	0,74
4. ♂	0	12,61	5,05	1,30	0,26
30 Middel	0	10,40	4,31	1,25	0,25

Det vil heraf ses, at 1 og 2 timer efter applikation opnås der
stort set samme serumkoncentration ved de to behandlingsmåder.
Ved anvendelse af en hård gelatinekapsel absorberes dog kun
ca. 1/3 af den penicillinmængde, som absorberes ved intramus-
kulær injektion.

5 Dette kan der kompenseres for ved at anvende flere penicillin-
enheder pr. kapsel. En foretrukket udførelsesform for præpa-
ratet ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at den inde-
holder 500.000 internationale enheder benzylpenicillinnatrium
+ 100 mg natriumlaurylsulfat i en hård gelatinekapsel.

1 Penicillinpræparatet ifølge opfindelsen blev endvidere under-
søgt ved følgende kliniske forsøg.

10 Der blev anvendt kapsler indeholdende 500.000 internationale
enheder benzylpenicillin og 100 mg natriumlaurylsulfat.

15 Forsøgspersonerne var raske voksne frivillige i alderen 20-65
år, som fik kodebetegnelserne A, B, C, D, E, F, G, H, I, M, N,
O.

20 Forsøgspersonerne fik tildelt enten 1 eller 2 kapsler og blev
instrueret i, at de skulle fugte kapslerne og indføre dem i
endetarmen. Kapslerne skulle så langt op, at de ikke kunne
foles i endetarmen ved sammenknibning med lukkemusklen bagef-
ter.

25 Efter indføringen af kapslerne opfordredes personerne til at
notere tidspunktet og til at bemærke og registrere eventuelle
bivirkninger.

30 Der udtoges herefter blodprover skiftevis fra højre og venstre
cubitalvene efter 15 min, 30 min, 45 min, 60 min, 90 min, 120
min, 180 min og 240 min.

35 Proverne blev mærket med personernes kodenumre og tidspunkt og
blev derefter centrifugeret og opbevaret nedfrosset. Penicil-
linkoncentrationerne blev bestemt på Statens Seruminstitut,
hvortil proverne blev fremsendt i nedfrosset tilstand.

Resultaterne er vist i nedenstående tabel 3 og 4.

Ingen af forsøgspersonerne bemærkede nogen bivirkninger.

==

TABEL 3

5 Plasmakoncentration i $\mu\text{g/ml}$ efter rektal indgift af 1.000.000 I.E. benzylpenicillin + 200 mg natriumlaurylsulfat.

		0	15	30	45	60	90	120	180	240 min.
	A	0	0	0,047	0,3	1,2	2,2	1,8	0,76	0,28
10	B	0	0	1,1	1,5	1,5	0,38	0,29	0,14	0,070
	C	0	0	2,1	4,4	2,9	0,56	0,30	0,11	0,038
	D	0	0,058	1,6	2,6	2,3	0,92	0,39	0,12	0,029
	E	0	0,31	2,1	2,8	1,9	0,50	0,45	0,44	0,92
	F	0	0,02	1,75	4,1	1,9	0,3	0,21	0,066	0,032
15	G	0	0	0,27	0,72	0,78	0,68	0,45	0,1	0,029
	H	0	0	0,56	1,6	1,5	0,78	0,22	0,084	0,029
	I	0	0,07	1,7	4,0	1,8	0,82	0,23	0,072	0
	$\bar{X}$	0	0,05	1,25	2,44	1,75	0,80	0,48	0,21	0,16
20	s	0	0,10	0,78	1,31	0,62	0,56	0,50	0,24	0,30

$\bar{X}$ = mean

s = scatter

25

jk

30

35

DK 158598 B

TABEL 4

Plasmakonzentration i $\mu\text{g/ml}$ efter rektal indgift af 500.000 I.E. benzylpenicillin + 100 mg natriumlaurylsulfat.

	0	15	30	45	60	90	120	180	240 min.
D	0	0,14	0,72	0,92	0,62	0,42	0,26	0,048	0,018
K	0	0	0,52	0,76	0,90	0,50	0,29	0,11	0,064
M	0	0	2,2	2,5	2,1	0,61	0,32	0,15	0,052
N	0	0,12	0,52	0,72	0,54	0,44	0,37	0,11	0,024
O	0	0,062	1,0	2,2	1,5	0,65	0,39	0,27	0,14
$\bar{X}$	0	0,06	0,99	1,42	1,13	0,52	0,33	0,14	0,06
s	0	0,07	0,70	0,86	0,66	0,10	0,05	0,08	0,05

$\bar{X}$ = mean

s = scatter

P a t e n t k r a v.

- 5 1. Penicillinpræparat til rektal administration indeholdende penicillin og natriumlaurylsulfat, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder pulverformigt benzylpenicillin eller dets alkalimetalsalte i blanding med natriumlaurylsulfat i en hård gelatinekapsel.
- 10 2. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at penicillinet er benzylpenicillin natrium.
- 15 3. Præparat ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder 500.000 internationale enheder benzylpenicillin + 100 mg natriumlaurylsulfat.

20

25

30

35