



FI000101041B



SUOMI-FINLAND

(FI)

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

(10) FI 101041 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats 15.04.98

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

A 61K 31/415, 31/675

(21) Patenttihakemus - Patentansökning 915491

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 21.11.91

(24) Alkuperäpäivä - Löpdag 24.05.90

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 21.11.91

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan PCT/US90/02733

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

25.05.89 US 356948 P

(73) Haltija - Innehavare

1. **The Du Pont Merck Pharmaceutical Company**, Barley Mill Plaza, Building 25, Wilmington, DE 19898, USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. **Herbranson, Dale E.**, 17 West Ridge Court, Newark, DE 19711, USA, (US)
2. **Rosenberg, Leonard S.**, 1 Stout Court, Flemington, NJ 08822, USA, (US)
3. **Speicher, Earl R.**, 510 Springside Lane, Buffalo Grove, IL 60090, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: **Kolster Oy Ab**, Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä 3-(hydroksimetyyli)-5,5-difenyylihydantoinidinatiumfosfaattiesterin stabiilin farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi
Förfarande för framställning av en stabil farmaceutisk komposition av 3-(hydroximetyl)-5,5-difenylhydantoinidinatiumfosfatester

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee stabiilia farmaseuttista koostumusta 3-(hydroksimetyyli)-5,5-difenyylihydantoinidinatiumfosfaattiesteristä, joka on esilääkettä 4,4-difenyylihydantoinista (fenytoiini), jota käytetään tavallisesti lääkkeenä epilepsian ja muiden kouristustilojen käsittelyyn ja hoitoon. On keksitty, että esilääkkeen hajoamista fenytointiksi voidaan kontrolloida kontrolloimalla koostumuksen pH-arvoa. pH-arvon kontrolloimisesta välille 8,3 - 9,4 on tuloksena difenyyliiglysiiniamidin muodostuminen ensisijaisena hajoamistuotteena, ja fenytointiksi hajoamisen minimointi. Jos pidetään yllä alhaisempaa tai korkeampaa pH-arvoa, hajoamismalli muuttuu, jolloin tuote menee pilalle odotettua nopeammin.

Uppfinningen avser en stabil farmaceutisk komposition av 3-(hydroximetyl)-5,5-difenylhydantoinidinatiumfosfatester, vilken är förläkemedlet av 5,5-difenylhydantoin (fenytoin), vilket är ett allmänt använt läkemedel för behandling och skötsel av epilepsi eller andra typer av konvulsiva tillstånd. Det har konstaterats, att nedbrytning av förläkemedlet till fenytoin kan kontrolleras genom kontroll av kompositionens pH-värde. Inställning av pH-värdet till mellan 8,3 - 9,4 resulterar i framställning av difenylglycinamid som primär degradant och minimering av nedbrytningen till fenytoin. Ifall pH-värdet upprätthålls vid ett lägre eller högre värde, förändras nedbrytningsmönstret, varvid produkten förstörs tidigare än väntat.

Menetelmä 3-(hydroksimetyyli)-5,5-difenyylihydantoinidinatriumfosfaattiesterin stabiilin farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi

5 **Keksinnön tausta**

5,5-difenyylihydantoiini, fenytoiini, on tavallisesti käytetty lääke epilepsian ja muuntyyppisten kouristustilojen käsittelyssä ja hoidossa. Vaikka fenytoiinia käytetään laajalti näiden tilojen hoidossa, sillä on äärimmäisen alhainen liukoisuus, ja seurauksena vähäinen biosaatavuus. Fenytoiini on korkeassa lämpötilassa sulavaa, heikosti hapanta lääkettä, jolla on huono vesiliukoisuus. Nämä ominaisuudet johtavat oraalisen annostelun jälkeen sekä vapaan hapon että natriumsuolan epäsäännölliseen absorptioon. Katso julkaisuja: S. A. Varia et al.; Journal of Pharmaceutical Sciences 73(8): 1068-1090, elokuu 1984. Natriumfenytoiini formuloidaan parenteraaliseen käyttöön vesipohjaiseen alkaliseen väliaineeseen, jonka pH-arvo on 12, ja joka sisältää 40 % propyleeniglykolia ja 10 % etanolia. Parenteraalinen annostelumuoto voi olla tuskallinen, jos laskimonsisäinen injektio on nopea, ja vapaa happo ilmeisesti saostuu lihaksensisäisissä injektiokohdissa. Parenteraalisen fenytoiinin käyttö hätätapauksissa, ts. tapauksissa, joissa kontrolloidaan taudinkohtauksia potilailla, joilla on päävammoja, voi vaatia lääkkeen antamista lihaksensisäisesti. Ollakseen kliinisesti hyväksyttävää pitäisi lääkkeen lihaksensisäisen annon aiheuttaa injektiokohdassa mahdollisimman pientä kudosaauriota. Natriumfenytoiinin lihaksensisäisen annon on kuvattu olevan tuskallista, johtuen luultavasti fenytoiinin saostumisesta. Sen on myös osoitettu aiheuttavan verenvuotoa, mustelmia ja kuolioita injektiokohdassa kissoilla ja kaneilla.

US-patenttijulkaisussa 4 260 769, julkaistu 7. huhtikuuta 1981, ja edellä mainituissa artikkeleissa julkaisussa: S. A. Varia et al.; Journal of Pharmaceutical Sciences, kuvataan erilaisia fenytoiinin esilääkkeitä

(prodrugs), joilla on toivottavammat fysikokemialliset ominaisuudet. Erityisesti US-patenttijulkaisussa 4 260 769 ja mainituissa julkaisuissa kuvataan fenytoiiniesilääke 3-(hydroksimetyyli)-5,5-difenyylihydantoinidinatiumfosfaattiesteri, jolla on osoitettu olevan fysikokemialliset ominaisuudet, jotka soveltuvat fenytoiinin esilääkkeen parenteraaliseen käyttöön. S. A. Varia ja V. J. Stella kuvaavat sivuilla 1087-1090 julkaisussa Journal of Pharmaceutical Sciences, että yhdisteellä ei ilmennyt kudosvauriota ihonalaisen tai lihaksensisäisen annon jälkeen, ja olisi siten sopiva esilääke-ehdokkaaksi fenytoiinin lihaksensisäiseen vapauttamiseen. Tällä esilääkkeellä on kuitenkin taipumusta hajota, mistä seuraa fenytoiinin saostuminen. Yleisiin menetelmiin, joita käytetään saostuspisteen viivyttämiseen, liittyy formulaation modifioiminen sisältämään aineita, jotka voisivat liuottaa suurempia hajoamistuotemääriä. Näitä aineita ovat mm. alkoholi, propyleeniglykoli, L-arginiini, natriumdesoksikolaatti, polysorbaatti-80 ja näiden yhdisteiden erilaiset yhdistelmät.

Keksinnön yhteenveto

On keksitty, että esilääke 3-(hydroksimetyyli)-5,5-difenyylihydantoinidinatiumfosfaattiesteri on stabiilia vesipohjaisessa järjestelmässä pidettäessä pH-arvossa noin 8,3 - 9,4 tuottaen difenyyliiglysiiniamidia primäärisenä hajoamistuotteena minimaalisten fenytoiinimäärien kanssa. Edullinen farmaseuttinen koostumus sisältäisi 35 - 130 mg/ml esilääkettä ja 0,05 - 0,2 M puskuria.

Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

Esilääkkeen stabiilisuutta on aina rajoittanut saostuman esiintyminen tuotteessa. Tämä saostuminen on liittynyt esilääkkeen hajoamiseen fenytoiiniksi ja seuraavaan fenytoiinin saostumiseen.

Edullinen farmaseuttinen koostumus sisältäisi:

	esilääke:	35 - 180 mg/ml
	alkoholi:	USP 0 - 25 %
	propyleeniglykoli:	0 - 25 %
5	L-arginiini:	0 - 0,2 M
	natriumdesoksikolaatti:	0 - 0,1 M
	polysorbaatti-80:	0 - 1,5 %
	trometamiini:	0,05 - 0,2 M
10	injektioon tarkoitettussa vedessä, jonka pH on säädetty suolahapolla tai natriumhydroksidilla pH-arvoon 8 - 10.	

pH-alue, jonka on keksitty aikaansaavan suurimman stabiilisuuden, on pH noin 8,3 - 9,4. Puskurien valikoima tällä pH-alueella on rajallinen, ts. valikoima rajoittuu puskureihin, jotka ovat tehokkaita ylläpitämään pH-arvoa noin 8 - 10. Trometamiinin, tris-(hydroksimetyyli)aminome-
 15 taanin lisäksi muita puskureita, joita voidaan käyttää, ovat bisiini, N,N-bis(2-hydroksietyyli)glysiini; trisiini, N-[tris(hydroksimetyyli)metyyli]glysiini; natriumbikar-
 bonaatti; glysyyliglysiini; Hepes, N-(2-hydroksietyyli)pi-
 20 peratsiini-N'-2-etaanisulfonihappo; Hepps, N-(2-hydrok-
 sietyyli)piperatsiini-N'-3-propaanisulfonihappo; natrium-
 fosfaatti; ja Taps, 3-[[tris(hydroksimetyyli)metyyli]-
 amino]propaanisulfonihappo. Edullisia ovat trometamiini,
 bisiini tai trisiini. Sopivia kostutusaineita po-
 25 lysorbaatti-80:n lisäksi ovat: polyoksameeri 188 ja poly-
 oksietyleenirasvahappoesterit. Erityisempi koostumus si-
 sältäisi 75 mg/ml esilääkettä; 0,1 M trometamiinia, ja
 pH-arvo olisi noin 8,3 - 9.

Seuraavat taulukot kuvaavat stabiilisuutta fenyto-
 30 iiniesilääkekoostumuksella, joka sisältää 75,7 mg/ml esi-
 lääkettä, 0,1 M trometamiinia, pH:n ollessa säädetty
 HCl:llä pH-arvoon 9,1.



Taulukko I
Formaldehydin ainetase hajonneessa esilääkkeessä

Erä	Ikä (kk)	Lämpötila	pH	Alku- teho	Nykyinen teho	% esilääkkeenä DIZ	FORM	Talteen- otto-%
2131	27	RT	8,9	98,22	93,75	0,196	5,553	101,30
2140	27	RT	8,9	96,42	92,13	0,172	5,042	100,96
2183	24	RT	8,8	98,06	94,30	0,130	4,450	100,84
2183	24	RT	8,8	98,06	94,30	0,135	4,314	100,70
2211	23	RT	8,3	104,52	103,38	0,033	1,509	100,38
2224	23	RT	8,9	103,75	97,24	0,155	4,349	98,07
2293	16	RT	8,5	100,91	99,11	0,055	1,747	100,00
2295	16	RT	8,3	101,49	99,04	0,040	1,303	98,91
2327	9	40	8,9	100,42	93,74	0,382	7,893	101,59
2327	8	40	8,9	101,41	94,88	0,342	7,450	101,24
2358	7	40	8,9	98,70	94,34	0,251	6,653	102,58
2360	7	40	8,9	99,63	94,61	0,246	5,364	100,59

DIZ = 5,5-difenyyl-4-imidatsolidinoni

FORM = formaldehydi

Taulukko II
75 mg/ml fenytoiiniesilääkkeen ainetase menetelmä I käyttämällä

Erä	Ikä (kk)	Lämpö-tila	pH	Alku-		Teho	PHEN	DPG	% esilääkkeenä			Talteen-	
				teho	teho				BZP	DIZ	UNKB	FORM	otto-%
2131	27	RT	8.8	98.22	93.75	93.75	0.211	0.295	0.001	0.196	5.046	5.553	101.30
2140	27	RT	8.8	96.42	92.13	92.13	0.189	0.245	0.004	0.172	4.604	5.042	100.96
2183	24	RT	8.8	98.06	94.30	94.30	0.131	0.053	0.002	0.130	4.264	4.450	100.84
2183	24	RT	8.8	98.06	95.57	95.57	0.130	0.049	0.003	0.135	4.132	4.314	102.00
2211	23	RT	8.3	104.52	103.38	103.38	1.016	0.011	0.0003	0.033	0.482	1.509	100.38
2224	23	RT	8.9	103.75	97.24	97.24	0.106	0.047	0.0015	0.155	4.195	4.349	98.07
2293	16	RT	8.5	100.91	99.11	99.11	0.053	0.000	0.0005	0.055	1.694	1.747	100.00
2295	16	RT	8.3	101.49	99.04	99.04	0.059	0.000	0.0006	0.040	1.243	1.303	98.91
2327	9	40	8.8	100.42	93.74	93.74	1.485	1.147	0.013	0.382	5.248	7.893	101.59
2327	8	40	8.8	101.41	94.88	94.88	1.071	0.746	0.014	0.342	5.619	7.450	101.24
2358	7	40	8.8	98.70	94.34	94.34	0.769	0.404	0.006	0.251	5.474	6.653	102.58
2360	7	40	8.8	99.63	94.61	94.61	0.800	0.419	0.005	0.246	4.140	5.364	100.59

keskimääräinen talteenotto 100.71

PHEN = fenytoiini

DPG = difenyyliglysiini

BZP = bentsofenoni

DIZ = 5.5-difenyyl-4-imidatsolinoni

UNKB = tuntematon B, laskettu seuraavalla tavalla: UNKB = FORM - PHEN - DRG - BZP

FORM = formaldehydi

Huomautus: tuntematon B (UNKB) on tunnistettu difenyyliglysiiniamidiksi



Taulukko III
75 mg/ml esilääkkeen uusi ainetase menetelmä II käyttämällä

Erä	Ikä (kk)	Lämpötila	pH	9653 % alkupe- räisestä	Hajoamistuotteet (% esilääkkeenä)				Talteen- otto-%
					PHEN	DPG	DIZ	DPGA	
2131	30	RT	8,8	93,06	0,141	0,243	0,174	5,144	98,76
2140	30	RT	8,8	94,79	0,148	0,247	0,182	5,240	100,61
2183	27	RT	8,8	98,40	ND	0,116	0,137	3,021	101,67
2211	25	RT	8,3	98,64	0,097	0,041	0,027	1,254	100,06
2224	24	RT	8,8	94,85	0,104	0,110	0,163	3,810	99,04
2293	18	RT	8,5	98,70	ND	0,080	ND	1,631	100,41
2295	18	RT	8,3	98,53	ND	0,032	0,034	1,163	99,76
2327	10	40	8,8	92,11	1,491	1,224	0,437	5,068	100,33
2358	9	40	8,8	93,21	1,110	0,757	0,329	4,153	99,56
2360	9	40	8,8	92,34	1,157	0,766	0,323	4,115	98,70

keskimääräinen talteenotto 99,89

PHEN = fenytoiini
DPG = difenylglysiini
DIZ = 5,5-difenyyli-4-imidatsolidinoni
DPGA = difenylglysiiniamidi (UNKB taulukossa II)
ND = ei havaittu lainkaan

Aluksi ehdotettiin, että fenytoiiniesilääke hajoaa yksinkertaisella 2-vaiheisella reitillä, jotka on tuloksena fenytoiinia. On kuitenkin määritetty, ettei fenytoiini ole ainoa hajoamistuote ja voisi vastata vain pienestä osasta hajonnutta esilääkettä. Hajoamisreitit on määritetty etenevän fenytoiiniesilääkkeestä formaldehydiksi, 5,5-difenyylimidatsolidinoniksi (DIZ), difenyylimidatsolidinoniksi, difenyylimidatsolidinoniksi, bentsofenoniksi ja fenytoiiniksi kuvatuilla reiteillä.

10 **Kokonaishajoamisreitti/-reitit**

Kaaviossa V esitetään kokonaishajoamisreitti. Useat reitin vaiheista sisältävät hydroksyylin kulumista, ilmaisten, että formuloidun tuotteen pH-arvo laskisi ajan myötä. Tämä on havaittu tämän tuotteen rutiininomaisessa stabiilisuushajotelmassa. Vaaditaan puskurin lisäämistä estämään pH-arvon laskeminen merkittävästi alkuarvostaan tuotteen käyttöaikana. Hajoamisreitissä tapahtuu pieniä muutoksia pH-arvon laskiessa. Nähdään, että pH-arvon laskiessa fenytoiinin muodostumisnopeus kasvaa ja DIZ:n muodostumisnopeus pienenee. Tämä osoittaa, että ehdotettu hydantoinirenkään avautuminen fosfaatilla on ilmeisesti nopeutta rajoittava vaihe fenytoiiniesilääkkeen primäärisessä hajoamisreitissä. Fenytoiinin muodostuminen kasvaa ja fenytoiinin liukoisuus laskee kuitenkin pH-arvon laskiessa, lyhentäen siten tuotteen käyttöikää johtuen vesiliuoksen kyllästymisestä ja mahdollisesta fenytoiinin saostumisesta. Valmiille tuotteelle valittu pH-arvo sallii hajoamisen edetä niin, että ensisijainen hajoamistuote on difenyylimidatsolidinoniamidi samalla kun muodostuu minimaalisia fenytoiinimääriä, ja käyttöikä maksimoidaan.

30 **Ainetaseen määrittäminen**

Useita näytteitä huoneenlämpötilassa ja 40 °C:ssa analysoitiin ainetaseen määrittämiseksi. Fenytoiiniesilääkkeen tehon, formaldehydi-, 2,2-difenyylimidatsolidinonin-, 5,5-difenyylimidatsolidinonin-, 5,5-difenyylimidantoinin-, 5,5-difenyylimidantoinin-

ni- ja bentsofenonikonsentraatioiden analyysi suoritettiin gradientti-HPLC-menetelmää käyttämällä. Fenytoiiniesiläkkeen tehon, 2,2-difenyyli-*glysiini*-, 2,2-difenyyli-*glysiini*-amidi- (2,2-difenyyli-*glysiini*inä), 5,5-difenyyli-*hydantoini*- ja 5,5-difenyyli-4-imidatsolidinonikonsentraatiot määritettiin isokraattista HPLC-menetelmää käyttämällä. Laskettiin mooliekvivalentit ja määritettiin ainetasetulokset ja verrattiin.

Menetelmien tilastointi ja vertailu

10 Menetelmä I - gradienttimenetelmä

Menetelmän lineaarisuuden määrittämiseksi kromatografoitiin kullekin yhdisteelle useita käyriä. Kalibrointikäyrien saamiseksi piirrettiin huippualueet ja huippujen korkeudet vastaavien konsentraatioiden funktiona. Kaikilla standardikäyrillä oli tyypillisesti korrelaatiokerroin >0,99. Standardihuippukorkeuksien tai -alojen osoitettiin olevan lineaarisen regressiolinjan 4 %:n sisällä, läpäisten siten ennalta asetetut järjestelmän sopivuusvaatimukset. Kromatografoitiin kunkin yhdisteen standardiliuoksen rinnakkaisia injektioita. Suhteelliset keskipoikkeamat olivat alle 1,7 % huippualoja käyttäen ja alle 2,2 % huippukorkeuksia käyttäen. Nämä tulokset varmistavat, että menetelmä on tarkka.

25 Samoja standardien laimennoksia käytettiin havaitsemisrajan ja kvantisointirajan määrittämiseen.

Kaikki standardit kromatografoitiin. Huippualat mitattiin tietojenkäsittelyjärjestelmällä, ja varmistettiin lineaarisuus. HPLC-järjestelmän sopivuuden ja tehokkuuden määrittämiseksi kerättiin tiedot standardikäyräinjektioista ennen ja jälkeen näyteinjektioiden sarjaa.

30 Kvantisoinnin rajat määritettiin kokeellisesti ja esitetään alla.

	Huipun ala	Huipun korkeus	
	difenyyliglysiini	8,3 µg/ml	27,7 µg/ml
	difenyylihydantoiini	0,5 µg/ml	3,0 µg/ml
	difenyyli-4-imidatsolidinoni	8,9 µg/ml	1,5 µg/ml
5	bentsofenoni	0,05 µg/ml	0,05 µg/ml

Havaitsemisraja määritettiin kokeellisesti ja esitetään alla.

	Huipun ala tai korkeus	
	difenyyliglysiini	1,0 µg/ml
10	difenyylihydantoiini	0,3 µg/ml
	difenyyli-4-imidatsolidinoni	0,5 µg/ml
	bentsofenoni	0,01 µg/ml

Yhdistelmästandardikäyrä, joka sisälsi 2,2-difenyyliglysiinia, 5,5-difenyylihydantoiinia ja 5,5-difenyyli-4-imidatsolidinonia, kromatografoitiin useita kertoja yksittäisten standardikäyrien kanssa yhtenevyyden määrittämiseksi. Huippujen alat ja -korkeudet piirrettiin vastaavien konsentraatioiden funktiona kalibrointikäyrien saamiseksi. Kulmakertoimia ja y-korkeuserotuksia verrattiin yksittäisten standardien kanssa, varmistaen näiden yhtenevyyden. Kromatografoitiin yhdistelmästandardiliuoksen rinnakkaisia injektioita. Suhteelliset keskipoikkeamat olivat alle 1,7 % huippujen aloja käyttämällä, ja alle 2,0 % huippujen korkeuksia käyttämällä lukuun ottamatta difenyyliglysiiniä, jolla poikkeama oli 3,09 % huippujen korkeuksia käyttämällä. Tämä varmistaa, että menetelmä on tarkka yhdistelmästandardikäyrää käytettäessä.

Ainetase

Analysoitiin ainetaseen määrittämiseksi useita näytteitä, joita oli pidetty eri pituisia aikoja huoneenlämpötilassa ja 40 °C:ssa. Ainetaseen määrittämiseen käytettiin alku- ja nykyinen teho yhdessä nykyisten formaldehydikonsentraatiotietojen kanssa. Difenyyliglysiini-, difenyylihydantoiini-, difenyyli-4-imidatsolidinoni- ja bentsofenonikonsentraatiot määritettiin kromatografisesti

menetelmää I käyttämällä. Näistä tiedoista laskettiin ainetase. Alku- ja nykyisen tehon arvot muutettiin fenytolinesilääkkeen alku- ja nykyiseksi mooleiksi. Formaldehydi-, difenyyli-
 5 4-glysiini-, difenyylihydantoini-, difenyyli-4-imidatsolidinoni- ja bentsofenonikonsentraatiot muutettiin mooliekvivalenteiksi. Yhtälöä 1 käyttämällä laskettiin formaldehydin, difenyyli-
 10 glysiinin, difenyylihydantoinin ja bentsofenonin moolien arvoa käyttämällä tuntemattoman B:n (Unknown B) moolit, (joka aine määritettiin myöhemmin difenyyli-
 glysiiniamidiksi).

$$\begin{aligned} \text{Tuntematon B} &= \text{formaldehydi (mol)} - \text{difenyyli-} & (1) \\ \text{moolia}^* & \quad \text{glysiini (mol)} - \text{difenyylihydantoini (mol)} - \text{bentsofenoni (mol)} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{määritetyt} &= \text{nykyiset moolit} + \text{tuntematon B (mol)}^* + & (2) \\ \text{moolit} & \quad \text{difenyyli-4-glysiini (mol)} + \text{difenyylihydantoini (mol)} + \text{difenyyli-4-imidatsolidinoni (mol)} + \text{bentsofenoni (mol)} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{talteensaa-} &= \frac{\text{määritetyt moolit}}{\text{moolit alussa}} \times 100 & (3) \\ \text{tu \% -määrä} & \end{aligned}$$

* tuntemattoman B:n määritettiin olevan difenyyli-
 25 glysiiniamidia

12 analysoidun näytteen talteenotto-% oli 98,0 - 102,6 %, tuottaen siten ainetaseen (taulukko I).

Menetelmä II - isokraattinen menetelmä

30 Lineaarisuus

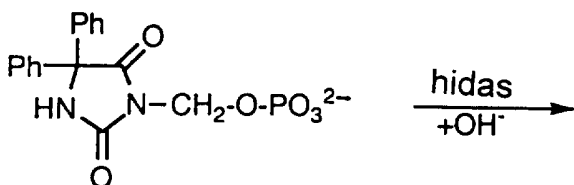
Valmistettiin standardiliuoksia ja injisoitiin isokraattisen menetelmän lineaarisuuden määrittämiseksi. Kussakin tapauksessa difenyyli-4-glysiinin, 5,5-difenyyli-4-imidatsolidinonin ja fenytolinesilä-
 35 joilla oli korrelaatiokertoimet yli 0,999. Difenyyli-4-glysiinin

siiniamidi tunnistettiin hajoamisyhdisteeksi, jota aikai-
semmin kutsuttiin nimellä tuntematon B (Unknown B). Koska
difenyyliglysiiniamidille ei ole saatavissa standardia,
käytettiin näytteiden konsentraatioiden määrittämiseen
5 difenyyliglysiinille tarkoitettua käyrää.

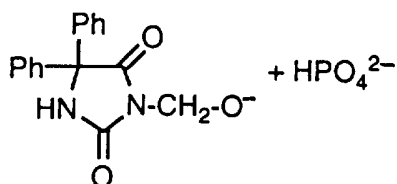
Isokraattisen menetelmän tarkkuus suoritettiin vain
analysoimalla useita hajonneen esilääkkeen eriä ja vertaa-
malla tuloksia gradienttimenetelmän tulosten kanssa (katso
taulukkoita II ja III). Tulokset osoittivat hyvin edullisen
10 vertailun kaikille hajoamistuotteille. Suurin ero havai-
taan difenyyliglysiiniamidin (kutsuttu aikaisemmin nimellä
tuntematon B) tasoissa. Koska se kvantisoitiin käyttämällä
difenyyliglysiinia standardina, paremminkin kuin erotusta
(yhtälö 1), havaittiin pieni lasku. Nämä tulokset osoitta-
vat, että kvantisointiin erotuksella vaikuttaa vain vaih-
15 telu formaldehydimäärityksessä.

Kaavio V

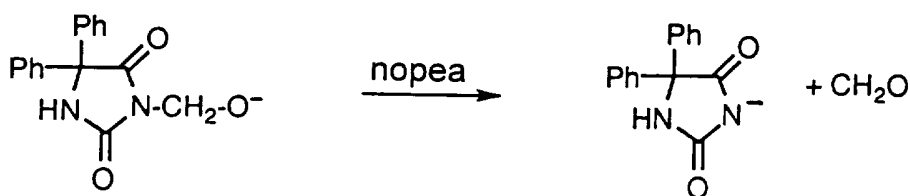
20



25

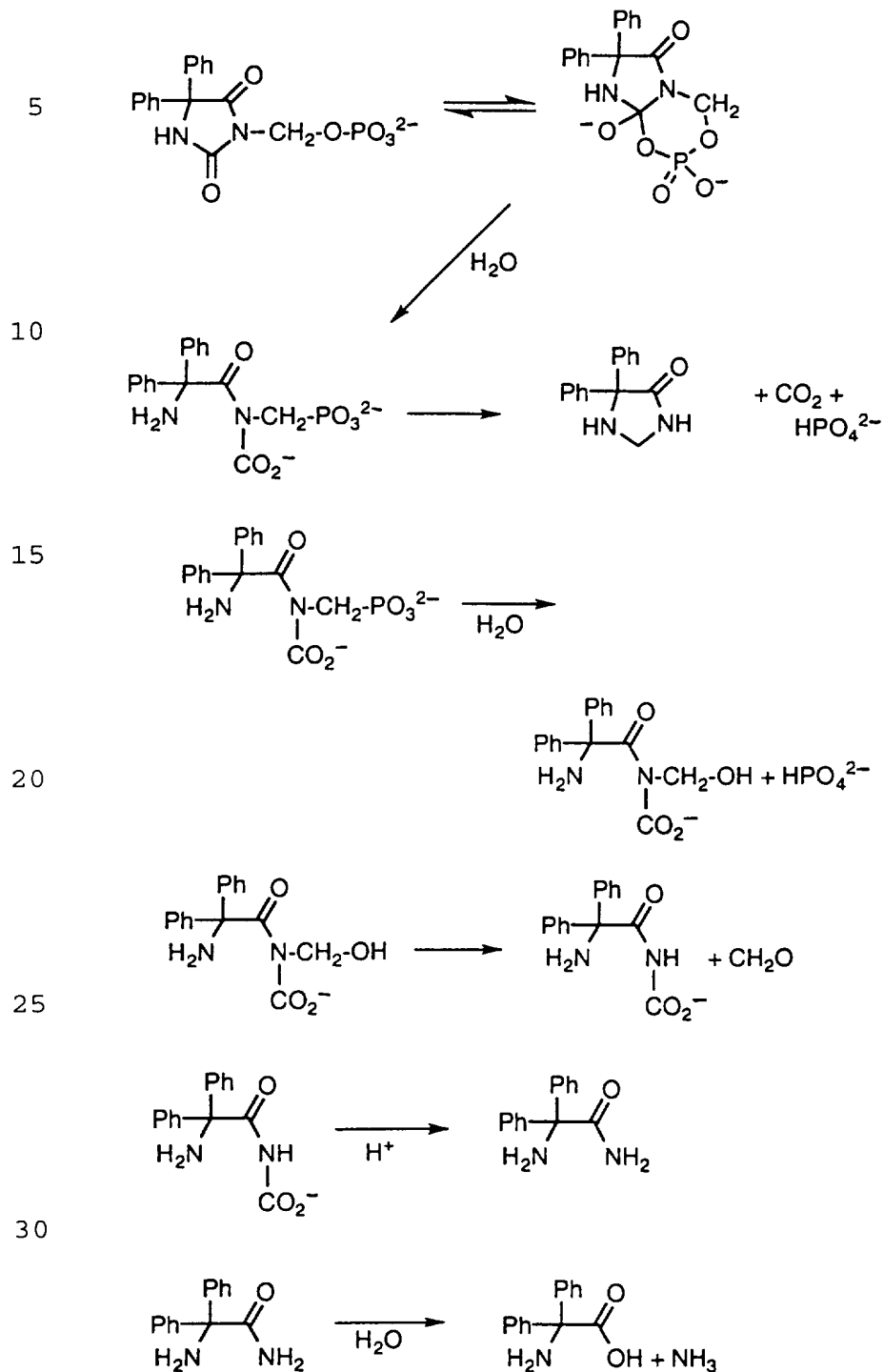


30



35

Kaavio V (jatkoa)



Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä stabiiliin injisoitavan vesipohjaisen farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi kouristustilojen käsittelemiseen ja hoitoon, t u n n e t t u siitä, että 3-(hydroksimetyyli)-5,5-difenyylihydantoinidinatriumfosfaattiesteriä (fenytoiiniesilääke) liuotetaan vesipohjaiseen väliaineeseen määrä noin 35 - noin 180 mg esilääkettä/ml liuosta, yhdessä 0,05 - 0,2 M:n kanssa puskuria, joka on joukosta trometamiini, bisiini, trisiini, natriumkarbonaatti, glysyyliglysiini, N-(2-hydroksietyyli)piperatsiini-N'-2-etaanisulfonihappo, N-(2-hydroksietyyli)piperatsiini-N'-3-propaanisulfonihappo, natriumfosfaatti ja 3-[[tris(hydroksimetyyli)metyyli]amino]propaanisulfonihappo, ja säädetään mainitun koostumuksen pH-arvo alueelle noin 8,3 - 9,4.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että puskuri on joukosta trometamiini, bisiini ja trisiini.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että puskuri on trometamiinia.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että esilääkettä on läsnä määrä 75 mg/ml.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että pH-arvo säädetään alueelle noin 8,3 - 9.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av en stabil, injicerbar, vattenhaltig farmaceutisk komposition för behandling och skötsel av konvulsiva tillstånd, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man löser 3-(hydroximetyl)-5,5-difenylhydantoinnatriumfosfatester (fenytoinförläkemedel) i ett vattenhaltigt medium i en mängd av ca. 35 mg - ca. 180 mg förläkemedel/ml lösning tillsammans med 0,05 - 0,2 M buffert, vilken valts bland trometamin, bicin, tricin, natriumbikarbonat, glycyglycin, N-(2-hydroxietyl)piperazin-N'-2-etansulfonsyra, N-(2-hydroxietyl)piperazin-N'-3-propansulfonsyra, natriumfosfat och 3-[[tris(hydroximetyl)metyl]amino]propansulfonsyra, och justerar kompositionens pH-värde till ett område av ca. 8,3 - 9,4.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att bufferten valts bland trometamin, bicin och tricin.

3. Förfarande enligt patentkrav 2, k ä n n e - t e c k n a t därav, att bufferten är trometamin.

4. Förfarande enligt patentkrav 3, k ä n n e - t e c k n a t därav, att förläkemedlet är närvarande i en mängd av 75 mg/ml.

5. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att pH-värdet justeras till ett område av ca. 8,3 - 9.