



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 94161 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
A61K031/135 A

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i>	1990.05.25	(73) <i>Titular(es):</i>	DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL COMPANY, THE BARLEY MILL PLAZA, BUILDING 25 WILMINGTON US
(30) <i>Prioridade:</i>	1989.05.25 US 356948		
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i>	1991.01.08	(72) <i>Inventor(es):</i>	DALE E. HERBRANSON US EARL R. SPEICHER US LEONARD S. ROSENBERG US
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i>	09/96 1996.09.24	(74) <i>Mandatário(s):</i>	ANTÓNIO LUÍS LOPES VIEIRA DE SAMPAIO RUA DE MIGUEL LUPI 16 R/C 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL DE ÉSTER DE FOSFATO DISSÓDICO DE 3-(HIDROXIMETIL)-5,5-DIFENIL-HIDANTOÍNA

(57) *Resumo:*

ÉSTER DE FOSFATO DISSÓDICO DE
3-(HIDROXIMETIL)-5,5-DIFENIL-HIDANTOÍNA

[Fig.]

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 94 161

REQUERENTE: E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY, norte-americana, industrial, com sede em Wilmington, Estado de Delaware, Estados Unidos da América.

EPÍGRAFE: " PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL DE ÉSTER DE FOSFATO DISSÓDICO DE 3-(HIDROXIMETIL)-5,5-DIFENIL-HIDANTOÍNA "

INVENTORES: Dale E. Herbranson, Earl R. Speicher e Leonard S. Rosenberg.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

Estados Unidos da América, em 25 de Maio de 1989, sob o n.º. 356,948.

E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA
ESTÁVEL DE ÉSTER DE FOSFATO DISSÓDICO DE
3-(HIDROXIMETIL)-5,5-DIFENIL-HIDANTOÍNA"

MEMÓRIA DESCRITIVA

Antecedentes da Invenção

A 5,5-difenil-hidantoína, fenitoína, é um fármaco utilizado vulgarmente no tratamento e controle da epilepsia e de outros estados convulsivos. Embora a fenitoína seja largamente utilizada para o tratamento destas condições, tem uma solubilidade extremamente baixa e, conseqüentemente, uma baixa biodisponibilidade. A fenitoína é um fármaco constituído por um ácido fraco, com um ponto de fusão elevado e com fraquíssima solubilidade na água. Estas propriedades conduzem a uma absorção estranha após uma administração oral quer do ácido livre quer do sal de sódio. Ver os artigos de S. A. Varia et al.; "Journal of Pharmaceutical Sciences"; 73(8); Ag. 1984; p. 1068-1090. Para utilização parentérica, formula-se a fenitoína de sódio no seio de um meio aquoso alcalino de pH 12 contendo 40% de propilenoglicol e 10% de etanol. A forma de administração parentética pode ser penosa se a injeccão intravenosa for rápida e o ácido livre precipita nos locais da injeccão intramuscular. A utilização de emergência de fenitoína por via parentérica, nomeadamente em casos de controle de ataques em doentes com feridas na cabeça, po

de requerer a administração do fármaco por via intramuscular . Para ser aceitável, do ponto de vista clínico, a administração intramuscular de um fármaco deve causar um estrago do tecido mínimo no local da injeção. A administração intramuscular de fenitoína de sódio tem sido referida como dolorosa, provavelmente devido à precipitação da fenitoína. Verificou-se que causa hemorragia, hematoma e necrose no local de injeção em gatos e coelhos.

A patente de invenção nº 4 260 769, depositada em 7 de Abril de 1981, e os artigos previamente referenciados de S. A. Varia et al. no Journal of Pharmaceutical Sciences, descrevem vários pró-fármacos de fenitoína com propriedades físico-químicas mais desejáveis. Em particular a patente de invenção nº 4 260 769 e as referidas publicações descrevem o pró-fármaco de éster de fosfato dissódico de fenitoína 3-(hidroximetil)-5,5-difenil-hidantoína como tendo propriedades físico-químicas que são desejáveis para um pró-fármaco de fenitoína para uso parentérico. S. A. Varia e V. J. Stella, nas páginas 1087-1090 no Journal of Pharmaceutical Sciences referem que o composto não causa qualquer dano ao tecido após administração subcutânea ou intramuscular e assim é um candidato desejável a pró-fármaco para administração intramuscular de fenitoína. Contudo, este pró-fármaco tende a degradar-se com a consequente precipitação de fenitoína. Os métodos habituais utilizados para adiar o ponto de precipitação envolve a modificação da formulação de modo a conter agentes que possam solubilizar quantidades maiores do produto de degradação. Estes agentes incluem álcool, propileno-glicol, L-arginina, desoxicolato de sódio, polissorbat-80 e várias combinações destes com-

postos.

Sumário da Invenção

Verificou-se que o pró-fármaco de éster de fosfato dissódico de fenitoína 3-(hidroximetil)-5,5-difenil-hidantoína é estável num sistema aquoso quando se mantém a um pH compreendido entre cerca de 8,3 e 9,4, para produzir difenilglicinamida como o agente de degradação primária com quantidades mínimas de fenitoína. Uma composição farmacêutica preferida conterá 35 a 130 mg/ml do pró-fármaco e uma solução tampão entre 0,05 e 0,2M.

Descrição Detalhada da Invenção

A estabilidade do pró-fármaco está sempre limitada pela ocorrência de precipitação no produto. Esta precipitação tem sido relacionada com a degradação do pró-fármaco que se transforma em fenitoína com a consequente precipitação de fenitoína.

Uma composição farmacêutica preferida conterá:

pró-fármaco	35 a 180 mg/ml
álcool	USP 0 a 25%
propileno-glicol	0 a 25%
L-arginina	0 a 0,2M
desoxicolato de sódio	0 a 0,1M
polissorbato-80	0 a 1,5%
trometamina	0,05 a 0,2M

em água para injeção com o pH ajustado entre 8 e 10 por meio de ácido clorídrico ou hidróxido de sódio.

Verificou-se que o pH que permite a maior estabilidade é um pH compreendido entre cerca de 8,3 e 9,4. Nesta gama de pH a escolha de soluções tampão é limitada, nomeadamente a tampões efectivos para manter um pH entre cerca de 8 e 10. Para além da trometamina, tris-(hidroximetil)-aminometano, podem utilizar-se outros tampões como bicina, ácido N-N-bis-(2-hidroxietil)-2-aminometanossulfónico, tricina, N-[tris-(hidroximetil)-metil-glicina; bicarbonato de sódio; glicilglicina; Hepes, ácido N-2-hidroxietilpiperazina-N'-2-etanossulfónico; Hepps, ácido N-2-hidroxietilpiperazina-N'-3-propano-sulfónico; fosfato de sódio; e Taps, ácido 3-{[tris-(hidroximetil)-metil]-amino}-propanossulfónico. Prefere-se trometamina, bicina ou tricina. Os agentes secantes apropriados para além do polissorbato-80, são: polioxamer 188 e ésteres de ácidos gordos de polioxi-etileno. Uma composição mais específica seria o pró-fármaco 75 mg/ml, trometamina 0,1M, pH ajustado para 9,1 com ácido clorídrico.

QUADRO I

BALANÇO DE MASSA DO FORMALDEÍDO NO PRÓ-FÁRMACO DEGRADADO

LOTE	IDADE (NO)	TEMPO PH	POTÊNCIA INICIAL	POTÊNCIA ACTUAL	PERCENTAGEM COMO			PERCENTAGEM DE RECUPERAÇÃO
					DIZ	PRÓ-FÁRMACO	FORM	
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	103,36	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	7,938	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-difenil-4-imidazolidinona

FORM = formaldeído

QUADRO II

BALANÇO DE MASSA DO PRÓ-FÁRMACO DE FENITOÍNA DE 75mg/ml
UTILIZANDO O MÉTODO I

LOTE	(NO)	TEMPO	PH	POTÊNCIA INICIAL	POTÊNCIA	PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO (PERCENTAGEM COMO PRÓ-FÁRMACO)						PERCENTAGEM DE RECUPERAÇÃO
						FEN	DGP	BZP	DIZ	DESC.B	FORM	
2131	27	RT	8,8	98,22	93,75	0,211	0,295	0,001	0,196	5,046	5,543	101,30
2140	27	RT	8,8	96,42	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	0,131	0,053	0,002	0,130	4,264	4,450	100,84
2183	24	RT	8,8	98,06	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	1,016	0,011	0,0003	0,033	0,482	1,509	100,38
2224	23	RT	8,9	103,75	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	0,053	0,000	0,0005	0,055	1,694	1,747	100,00
2295	16	RT	8,3	101,49	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	1,485	1,147	0,013	0,382	5,248	7,893	101,59
2327	8	40	8,8	101,41	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	0,769	0,404	0,006	0,251	5,474	6,653	102,58
2360	7	40	8,8	99,63	94,61	0,800	0,419	0,005	0,246	4,140	5,364	100,59

RECUPERAÇÃO MÉDIA 100,71

PHEN = FENITOÍNA

DPG = DIFENILGLICINA

BZP = BENZOFENONA

DIZ = 5,5-DIFENIL-4-IMIDAZOLIDINONA

DESC- = DESCONHECIDO B, CALCULADO COMO SE SEGUIE: DESC.-FORM-FEN-DPG-BZP

FORM = FORMALDEÍDO

NOTA= O desconhecido B (DESCB) foi identificado como difenil-glicinamida

QUADRO III

NOVO BALANÇO DE MASSA DO PRÓ-FÁRMACO 75 MG/ML
UTILIZANDO O MÉTODO II

LOTE	IDADE (NO)	TEMPO	PH	9653 PERCENTAGEM DO INICIAL	PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO (PERCENTAGEM COMO PRÓ-FÁRMACO)				PERCENTAGEM DE RECUPERAÇÃO
					FEN	DGP	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

RECUPERAÇÃO MÉDIA 99,89

FEN = FENITOÍNA

DPG = DIFENILGLICINA

DIZ = 5,5-DIFENIL-4-IMIDAZOLIDINONA

DPGA = DIFENILGLICINAMIDA (DESC B no Quadro II)

ND = NÃO DETECTADO

Inicialmente propôs-se que o prô-fármaco de fenitoína se decompusesse através de um esquema em duas fases, para se obter fenitoína. Contudo, verificou-se por determinações que a fenitoína não é o único produto de decomposição e obtendo-se apenas uma parte do prô-fármaco degradado. Verificou-se que o esquema de degradação se inicia no prô-fármaco de fenitoína passando pelo formaldeído, 5,5-difenil-4-imidazolidina (DIZ), difenilglicinamida, difenilglicina, benzofenona e fenitoína, através dos esquemas descritos.

Esquema(s) de degradação global

O caminho geral da degradação está indicado no esquema V. Muitos dos passos incluem consumo de hidroxilo, indicando que o pH do produto formulado deve decrescer com o tempo. Isto observou-se no programa de estabilidade de rotina deste produto. É necessário a adição de uma solução tampão para evitar que o pH desça significativamente do seu valor inicial à medida que o tempo de vida do produto o exige. Ocorrem pequenas alterações do caminho de degradação à medida que se adicionam gotas. Verificou-se que à medida que o pH desce, a taxa de formação de fenitoína aumenta e a taxa de formação de DIZ diminui. Isto indica que a abertura do anel de hidantoína proposta, por meio do fosfato, parece ser a fase de limitação da taxa no esquema de degradação primária do prô-fármaco de fenitoína. Contudo, a formação de fenitoína aumenta e a solubilidade de fenitoína diminui à medida que o pH diminui, diminuindo assim a vida do produto devido à saturação da solução aquosa e eventual precipitação de fenitoína. O pH escolhido do produto final permite que a degradação prossiga

ga de modo que o agente de degradação primário é a difenilglicinamida, enquanto se produzem quantidades mínimas de fenitoína e se maximiza a vida do produto.

Determinação do balanço de massa

Analisaram-se várias amostras à temperatura ambiente e a 40°C, para determinar o balanço de massas. As análises da potência do pró-fármaco de fenitoína e das concentrações de formaldeído, 2,2-difenilglicina, 5,5-difenil-hidantoína, 5,5-difenil-4-imidazolidinona e benzofenona realizaram-se utilizando o método HPLC do gradiente. As análises da potência do pró-fármaco de fenitoína e das concentrações de 2,2-difenilglicina, 2,2-difenilglicinamida (como 2,2-difenilglicina), 5,5-difenil-hidantoína e 5,5-difenil-4-imidazolidinona realizaram-se utilizando o método HPLC isocrático. Calcularam-se os equivalentes molares e determinaram-se e compararam-se os resultados dos balanços de massa.

Método estatística e comparações

Método I - Método do gradiente

Desenharam-se várias curvas normalizadas das cromatografias realizadas para cada composto, para a determinação da linearidade do método. Desenharam-se as alturas das áreas dos picos em função das respectivas concentrações para se encontrarem as curvas de calibração. Todas as curvas normalizadas têm normalmente um coeficiente de correlação superior a 0,99. Verificou-se que as alturas ou as áreas dos picos normalizados estavam 4%

dentro da linha de regressão linear passando assim as exigências de adaptabilidade do sistema pré-estabelecido. Fez-se a cromatografia de injeções replicadas de uma solução padrão de cada composto. Os desvios padrão relativos foram inferiores a 1,7% utilizando as áreas de pico e inferiores a 2,2% utilizando as alturas dos picos. Estes resultados confirmam que o método é preciso.

Utilizaram-se as mesmas diluições dos padrões para a determinação do limite de detecção e o limite de quantidade.

Fez-se cromatografia de todos os padrões. Mediram-se as áreas de picos pelo sistema de dados e confirmou-se a linearidade. Recolheram-se dados das injeções das curvas padrão antes e depois de um conjunto de injeções de amostras, para determinar a adaptabilidade e a eficácia do sistema HPLC.

Determinou-se experimentalmente os limites de quantificação que se mostram a seguir:

	Área de pico	Altura de pico
Difenilglicina	8,3 g/ml	27,7 g/ml
Difenil-hidantoína	0,5 g/ml	3,0 g/ml
Difenil-4-imidazolidi nona	8,9 g/ml	1,5 g/ml
Benzofenona	0,05 g/ml	g/ml

Determinaram-se experimentalmente os limites de detec-

ção que se mostram a seguir:

Área ou altura de pico		
Difenilglicina	1,0	g/ml
Difenil-hidantoína	0,3	g/ml
Difenil-4-imidazolidinona	0,5	g/ml
Benzofenona	0,01	g/ml

Fez-se várias vezes a cromatografia de uma curva padrão de combinação contendo 2,2-difenilglicina, 5,5-difenil-hidantoína e 5,5-difenil-4-imidazolidinona, para a determinação da equivalência com curvas padrão individuais. Desenharam-se as áreas e alturas dos picos em função das respectivas concentrações para se encontrarem as curvas de calibração.

Comparou-se a inclinação e as intercepções com y em relação aos padrões individuais, confirmando a sua equivalência. Fez-se a cromatografia das injeções replicadas de uma solução padrão de combinação. Os desvios padrão relativos eram inferiores a 1,7% utilizando as áreas de picos e inferiores a 2,0% utilizando as alturas dos picos com excepção da difenilglicina que era inferior a 3,09% utilizando as alturas dos picos. Isto confirma que o método é preciso utilizando a curva padrão de combinação.

Balanço de massa

Analísaram-se várias amostras que se tinham conservado durante vários períodos de tempo à temperatura ambiente e a 40°C, para determinar o balanço de massa. Utilizou-se a potência inicial e corrente assim como os dados de concentração de formaldeído para determinar o balanço de massa. Determinaram-se as concentrações de difenilglicina, difenil-hidantoína, difenil-4-imidazolidinona e benzofenona por cromatografia utilizando o método I. Calculou-se o balanço de massa a partir destes dados. Converteram-se os valores da potência inicial e corrente em moles iniciais e correntes de pró-fármaco de fenitoína. Converteram-se as concentrações de formaldeído, difenilglicina, difenil-hidantoína, difenil-4-imidazolidinona e benzofenona em equivalentes molares. Utilizando o valor de moles de formaldeído, difenilglicina, difenil-hidantoína e benzofenona calcularam-se as moles do Desconhecido B (que se verificou mais tarde ser difenilglicinamida), utilizando a equação 1.

$$\begin{aligned} \text{Moles de Desconhecido B}^* &= \text{Formaldeído (moles)} - \text{difenilglicina} \\ &\quad (\text{moles}) - \text{difenil-hidantoína (moles)} - \\ &\quad - \text{benzofenona (moles)} \end{aligned} \quad (1)$$

$$\begin{aligned} \text{Moles determinadas} &= \text{Moles correntes} + \text{Desconhecido B (moles)}^* + \\ &\quad + \text{difenilglicina (moles)} + \text{difenil-hidantoína (moles)} + \text{difenil-4-imidazolidinona} \\ &\quad (\text{moles}) + \text{benzofenona (moles)} \end{aligned} \quad (2)$$

$$\begin{aligned} \% \text{ do inicial recuperada} &= \text{Moles determinadas} / \text{Moles iniciais} \times \\ &\quad \times 100 \end{aligned} \quad (3)$$

* Verificou-se que o desconhecido B era difenilglicinamida

A percentagem de recuperação das 12 amostras analisadas foi de 98,0 a 102,6%, provando assim o balanço de massa (quadro I).

Método II - Método isocrático

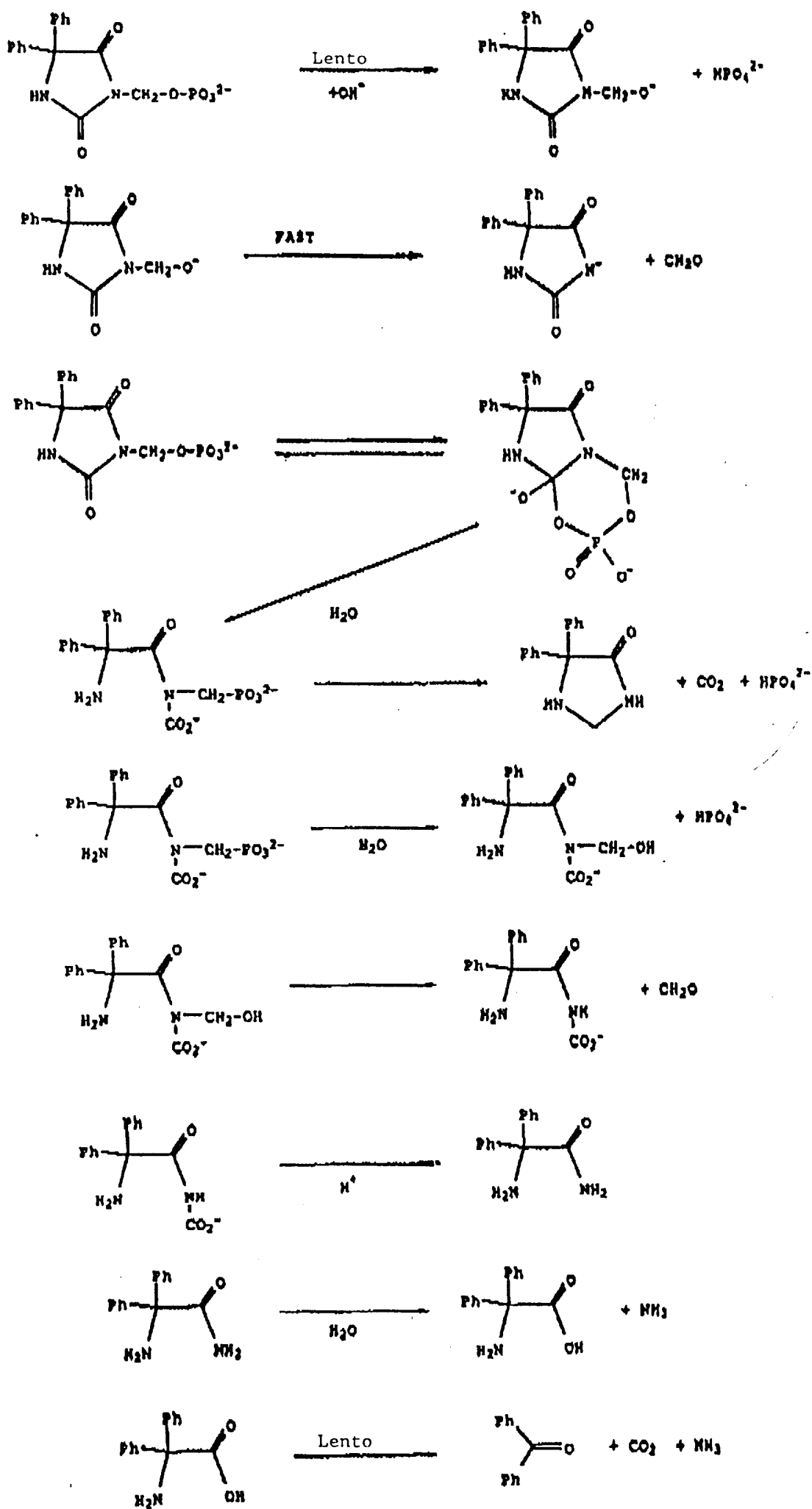
Linearidade

Prepararam-se as curvas padrão e fez-se a injeção para determinar a linearidade do método isocrático. Em cada caso as linhas de regressão linear para a difenilglicina, 5,5-difenil-4-imidazolidinona e fenitoína tinham coeficientes de correlação superiores a 0,999. Identificou-se a difenilglicinamida como um composto de degradação, previamente referido como Desconhecido B. Como não há padrões para a difenilglicinamida, utilizou-se a curva da difenilglicina para determinar as concentrações das amostras.

Verificou-se a precisão do método isocrático só pelas análises de vários lotes de pró-fármaco degradado e por comparação dos resultados com os resultados do método do gradiente (ver quadros II e III). Os resultados mostraram comparações muito favoráveis para todos os agentes de degradação. A maior diferença verificou-se nos níveis de difenilglicinamida (previamente referida como Desconhecido B). Como se quantificou utilizando difenilglicina como padrão em vez da diferença (equação 1), observou-

1891

ESQUEMA V





R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1.- Processo para a preparação de uma composição farmacêutica aquosa injectável de éster de fosfato dissódico de 3-(hidroximetil)-5,5-difenil-hidantoína (pró-fármaco de hidantoína), caracterizado pelo facto de se misturar cerca de 35 mg a cerca de 180 mg de pró-fármaco por mililitro de solução, com uma solução tampão 0,05 a 0,2M, tendo a composição um pH compreendido entre cerca de 8,3 e 9,4 e transformando-se o pró-fármaco no seio de uma solução aquosa para produzir difenilglicinamida como primeiro agente de transformação, com a produção de quantidades mínimas de fenitoína, actuando o pH da referida composição de forma a permitir que a transformação prossiga de modo a maximizar o tempo de vida do pró-

-fármaco.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se escolher a solução tampão entre trometamina, bicina e tricina.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo facto de a solução tampão ser trometamina.

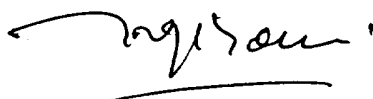
4.- Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo facto de o pró-fármaco estar presente em uma quantidade de 75 mg/ml.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o pH estar compreendido entre cerca de 8,3 e 9.

6.- Processo de tratamento de estados convulsivos em mamíferos, caracterizado pelo facto de se administrar por via subcutânea ou intramuscular, aos mamíferos necessitados deste tratamento, uma quantidade anti-convulsiva de uma composição farmacêutica estável do pró-fármaco de éster de fosfato dissódico de 3-(hidroximetil)-5,5-difenil-hidantoína, contendo a referida composição cerca de 35 a 130 mg/ml do pró-fármaco e uma quantidade efectiva de uma solução tampão cerca de 0,05 a 2M para manter um pH de cerca de 8,3 a 9,4.

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

Lisboa, 25 de Maio de 1990



R E S U M O

=====

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO
FARMACÊUTICA ESTÁVEL DE ÉSTER DE FOSFATO DIS-
SÓDICO de 3-(HIDROXIMETIL)-5,5-DIFENIL-HIDAN-
TOÍNA"

Descreve-se um processo para a preparação de uma composição farmacêutica aquosa, injectável, estável de éster de fosfato dissódico de 3-(hidroximetil)-5,5-difenil-hidantoína [pró-fármaco de 5,5-difenil-hidantoína (fenitoína)], que consiste em misturar cerca de 35 mg a cerca de 180 mg de pró-fármaco por mililitro de solução, com uma solução tampão 0,05 a 0,2M. Esta composição utiliza-se vulgarmente para o tratamento e controle da epilepsia e de outros tipos de estados convulsivos. Verificou-se que se pode controlar a transformação do pró-fármaco em fenitoína controlando o pH da composição. A manutenção do pH entre 8,3 e 9,4 origina a produção de difenilglicinamida como primeiro agente da transformação e minimiza a transformação em fenitoína. Se o pH tiver valores inferiores ou superiores, então muda-se o esquema de transformação, com o desaparecimento do produto mais cedo do que o esperado.

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

Lisboa, 25 de Maio de 1990

