



①9



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 378 373**

⑤1 Int. Cl.:
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)

①2

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑨6 Número de solicitud europea: **09749606 .1**
⑨6 Fecha de presentación : **19.05.2009**
⑨7 Número de publicación de la solicitud: **2303228**
⑨7 Fecha de publicación de la solicitud: **06.04.2011**

⑤4 Título: **Composición de fosfenitoína.**

③0 Prioridad: **19.05.2008 US 128266 P**

④5 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.04.2012

④5 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.04.2012

⑦3 Titular/es: **Texcontor Etablissement
Heiligkreuz 40 Postfach 39
9490 Vaduz, LI**

⑦2 Inventor/es: **Truong, Van Hung**

⑦4 Agente/Representante:
De Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 378 373 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición de fosfenitoína.

5 Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas acuosas y a la aplicación de tales composiciones como agentes anticonvulsivos. En particular, la invención trata de composiciones acuosas que comprenden 5,5-difenil-3-[(fosfonooxi)metil]-2,4-imidazolidindiona (fosfenitoína) o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 1 que son estables a temperatura ambiente.

10 La 5,5-difenil-3-[(fosfonooxi)metil]-2,4-imidazolidindiona, conocida más comúnmente como fosfenitoína, es un profármaco de 5,5-difenilhidantoína. La 5,5-difenilhidantoína, denominada en la presente memoria posteriormente por su nombre trivial fenitoína, se usa comúnmente en el tratamiento y el manejo de estados convulsivos (p. ej. epilepsia y ataques). Su aplicación en el tratamiento de tales estados significa que a menudo es necesario que la fenitoína se administre parenteralmente, a menudo intravenosamente o intramuscularmente, en vez de oralmente. Sin embargo, la
15 fenitoína es prácticamente insoluble en agua y por lo tanto tiene una baja biodisponibilidad. Por lo tanto, la fenitoína habitualmente tiene que disolverse en un medio acuoso alcalino de pH 12 para la administración. Sin embargo, el uso de tal pH alcalino puede provocar irritación.

20 Por otra parte, el uso de una solución acuosa no mitiga completamente los problemas asociados con la fenitoína. La baja solubilidad en agua de la fenitoína, por ejemplo, significa que tiene tendencia a precipitar durante y poco después del aporte haciendo dolorosa su administración parenteral. De hecho, siempre se ha referido que la precipitación durante el aporte intramuscular puede provocar daño a los tejidos y/o hemorragia, hematoma y necrosis en la zona de inyección. La precipitación durante y/o después de la administración también puede conducir a que se aporte una dosis menor de la pretendida (p. ej. si la fenitoína precipitada se queda en la aguja) así como a una liberación retardada
25 de fenitoína y/o niveles en sangre de fenitoína erráticos.

Para evitar los problemas asociados con el uso de fenitoína se han desarrollado varios profármacos (documento US-A-4.260.769). Un profármaco que se ha encontrado que es particularmente útil es la fosfenitoína sódica, que es la sal disódica del éster de fosfato del derivado hidroximetílico de fenitoína. Este profármaco es vendido por Parke-Davis
30 bajo la marca comercial Cerebyx®. Cerebyx® comprende una solución mixta disponible de 75 mg/ml de fosfenitoína sódica en agua y tampón de trometamina ajustada hasta pH 8,6 a 9,0 bien con ácido clorhídrico o bien con hidróxido sódico. Se recomienda que los viales que contienen la solución de Cerebyx® se almacenen en un refrigerador entre 2-8°C lejos de luz y humedad. Tal almacenamiento a bajas temperaturas ayuda a prevenir la degradación de la sal disódica de fosfenitoína hasta fenitoína y otros productos de degradación tales como carbamoildifenilglicina.

35 El documento US-A-4.925.860 describe una investigación en la ruta de degradación de fosfenitoína hasta fenitoína y establece como hipótesis que la ruta avanza con un consumo global de hidroxilo y a través de la formación de uno o más de formaldehído, 5,5-difenil-4-imidazolidinona (DIZ), difenilglicinamida, difenilglicina y benzofenona. A la luz del consumo propuesto de hidroxilo, el documento US-A-4.925.860 recomienda la adición de un tampón, que sea
40 capaz de prevenir la caída del pH, para influir en la estabilización.

El documento US-A-4.925.860 muestra además que la ruta de degradación cambia a medida que el pH cae y que debe mantenerse un pH alto para asegurar que la fenitoína de baja solubilidad no sea el principal producto de degradación. De acuerdo con esto, el documento US-A-4.925.860 muestra el uso de una formulación acuosa que
45 comprende fosfenitoína y un tampón 0,05 a 0,2 M en la que el pH del sistema se mantiene entre 8,3 y 9,4.

De ahí que el intervalo de pH de 8,3 a 9,4 del documento US-A-4.925.860 y el pH de 8,6 a 9,0 de Cerebyx® pretenda asegurar que se produzcan las cantidades mínimas de fenitoína durante el almacenamiento de la solución de fosfenitoína. Por otra parte, sin embargo, pueden producirse cantidades significativas de otros productos de degradación. De hecho, el documento US-A-4.925.860 pretende específicamente optimizar el intervalo de pH de modo
50 que el producto de degradación primario sea el compuesto que identifica como difenilglicinamida, en vez de eliminar la degradación de por sí. Así, según se muestra mediante los resultados del documento US-4.925.860, las soluciones acuosas que comprenden fosfenitoína y tampón (0,05 a 0,2 M), y que tiene un pH entre 8,3 y 9,4, tienden a sufrir degradación cuando se almacenan a temperatura ambiente. El producto de degradación principal es el compuesto identificado en el documento US-4.925.860 como difenilglicinamida, aunque a menudo también se produce formaldehído
55 en cantidades significativas. Estos compuestos, junto con cantidades menores de fenitoína, difenilglicina, benzofenona y DIZ, pueden estar presentes en una cantidad total de hasta aproximadamente 15% en peso en una solución almacenada a temperatura ambiente o superior durante al menos 7 meses. Por lo tanto, la cantidad de fosfenitoína, y por lo tanto fenitoína, disponible para el aporte después del almacenamiento puede reducirse significativamente. Esto no sólo
60 significa que puede aportarse finalmente a un paciente menos de la dosis recomendada de fosfenitoína, y por lo tanto fenitoína, sino también que se desconoce la cantidad exacta de fosfenitoína, y por lo tanto fenitoína, suministrada.

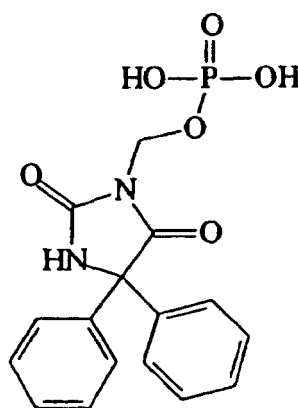
Los documentos WO9856422, US6133248 y Stella *et al.* Prodrug strategies to overcome poor water solubility. Advanced Drug Delivery Reviews. 24.08.2007 divulgan composiciones de fosfenitoína basadas en ciclodextrina. El
65 documento US2007249563 analiza la prevención de la degradación durante la fabricación de fosfenitoína y de sus derivados.

Por lo tanto, sigue habiendo una necesidad de composiciones alternativas que comprendan fosfenitoína y en particular de composiciones que sean estables (p. ej. puedan almacenarse a temperatura ambiente sin sufrir degradación) y que puedan administrarse seguramente e indoloramente mediante la ruta parenteral. Se ha encontrado ahora sorprendentemente que una composición acuosa que comprende fosfenitoína, tampones seleccionados de bicarbonato sódico, fosfato sódico, ácido bórico, glicina y que tiene un pH de menos de 8,3 es estable durante períodos de tiempo prolongados incluso a temperatura ambiente. En particular, se ha encontrado que tales composiciones son resistentes a la degradación y producen solo pequeñas cantidades, si acaso, de fenitoína o cualquiera de los otros productos de degradación mencionados anteriormente cuando se almacenan a temperatura ambiente. Esto significa que las composiciones acuosas de la invención pueden usarse para administrar indoloramente y eficazmente una dosis conocida de fosfenitoína, y por lo tanto fenitoína, incluso después de un almacenamiento prolongado de la composición.

Así, vista desde un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica acuosa que comprende 5,5-difenil-3-[(fosfonooxi)metil]-2,4-imidazolidindiona o una de sus sales, en donde dicha composición tiene un pH de menos de 8,3.

Vista desde un aspecto adicional, la invención proporciona un método de tratamiento de un sujeto humano o animal no humano que necesite tratamiento anticonvulsivo, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de una composición farmacéutica acuosa que comprende 5,5-difenil-3-[(fosfonooxi)metil]-2,4-imidazolidindiona o una de sus sales, en el que dicha composición tiene un pH de menos de 8,3.

La 5,5-difenil-3-[(fosfonooxi)metil]-2,4-imidazolidindiona y sus sales para el uso de acuerdo con la invención pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales o pueden prepararse usando procesos y procedimientos estándar bien conocidos por los expertos en la técnica. La 5,5-difenil-3-[(fosfonooxi)metil]-2,4-imidazolidindiona tiene la fórmula:



La 5,5-difenil-3-[(fosfonooxi)metil]-2,4-imidazolidindiona también se conoce como éster de fosfato de 3-(hidroximetil)-5,5-difenilhidantoína, fosfato de 2,5-dioxo-4,4-difenilimidazolidin-1-il-metilo y, según se menciona anteriormente, fosfenitoína. El término 5,5-difenil-3-[(fosfonooxi)metil]-2,4-imidazolidindiona se usa en la presente memoria sinónimamente con todos estos términos.

En composiciones preferidas de la invención, la 5,5-difenil-3-[(fosfonooxi)metil]-2,4-imidazolidindiona o su sal usada es de pureza de calidad farmacéutica. Típicamente, la 5,5-difenil-3-[(fosfonooxi)metil]-2,4-imidazolidindiona o una de sus sales para el uso en la invención contiene 0,1% en peso o menos de fenitoína, más preferiblemente 0,05% en peso o menos de fenitoína, más preferiblemente 0,02% en peso o menos de fenitoína, p. ej. aproximadamente 0,01% en peso o menos de fenitoína. La cantidad de fenitoína presente en la 5,5-difenil-3-[(fosfonooxi)metil]-2,4-imidazolidindiona o una de sus sales puede determinarse, por ejemplo, mediante el procedimiento de ensayo cromatográfico descrito en United States Pharmacopeia 27, Suplemento I.

La expresión “en donde dicha composición tiene un pH de menos de 8,3”, según se usa en la presente memoria, está destinada a cubrir las composiciones que tienen un pH de menos de 8,3 inmediatamente después de su preparación (p. ej. tras la esterilización). El pH de la composición puede cambiar (p. ej. caer) subsiguientemente durante el almacenamiento. De forma similar, se pretende que cualquier intervalo de pH especificado en la presente memoria cubra las composiciones que poseen un pH que está dentro del intervalo especificado inmediatamente después de su preparación (p. ej. tras la esterilización).

En composiciones preferidas de la invención el pH es mayor de 7,5. En otras palabras, el pH de la composición es mayor de 7,5 y menor de 8,3 (es decir $7,5 < \text{pH} < 8,3$). Más preferiblemente, el pH de la composición es 8,2 o menos, aún más preferiblemente 8,1 o menos, p. ej. 8,0 o menos. En otras palabras, el pH de la composición es mayor de 7,5 y menor de o igual a 8,2, mayor de 7,5 y menor de o igual a 8,1 y mayor de 7,5 y menor de o igual a pH 8,0, respectivamente. En composiciones particularmente preferidas de la invención, el pH de la composición es 7,6 o

ES 2 378 373 T3

mayor, aún más preferiblemente 7,7 o mayor, p. ej. 7,8 o mayor. En otras palabras, el pH de la composición es mayor de o igual a 7,6 y menor de 8,3, mayor de o igual a 7,7 y menor de 8,3 y mayor de o igual a 7,8 y menor de 8,3, respectivamente. Ejemplos representativos del intervalo de pH de la composición de la invención son: (i) 7,5 a 8,2, (ii) 7,7 a 8,2, (iii) 7,5 a 8,1, (iv) 7,7 a 8,1, (v) 8,0 a menos de 8,3, p. ej. 8,0 a 8,2.

5

En composiciones preferidas de la invención, la composición acuosa comprende agua para inyecciones. Aún más preferiblemente, el agua presente en la composición de la invención consiste esencialmente en (p. ej. consiste en) agua para inyecciones.

10 Preferiblemente, la composición de la invención también comprende un tampón farmacéuticamente aceptable. Puede usarse cualquier tampón que sea compatible con 5,5-difenil-3-[(fosfonooxi)metil]-2,4-imidazolidindiona o una de sus sales y sea eficaz para mantener el intervalo de pH requerido. Por ejemplo, pueden usarse tampones que comprenden un ácido orgánico o inorgánico que tiene un pKa en el intervalo 7,2 a 10,2. Ejemplos representativos de tampones adecuados incluyen los que comprenden un ácido débil seleccionado de ácido bórico, ácido carbónico, ácido fosfórico, aminoácidos (p. ej. alanina, glicina, ácido aspártico, cisteína, histidina, lisina), derivados de aminoácidos (p. ej. dimetilglicina), alantoína y ácido ascórbico.

15

Tampones preferidos incluyen los que comprenden un ácido débil seleccionado de ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido bórico y glicina. Tampones especialmente preferidos comprenden un ácido débil seleccionado de ácido bórico, glicina y sales de bicarbonato (p. ej. bicarbonato sódico) y fosfato (p. ej. fosfato sódico). Tampones aún más preferidos comprenden un ácido débil seleccionado de ácido bórico y glicina.

20

El tampón puede usarse en cualquier concentración que sea eficaz para proporcionar tamponamiento en el intervalo de pH requerido. Generalmente, la concentración de tampón puede ser menor de 5% en peso, más preferiblemente menor de 2% en peso, p. ej. menor de 1% en peso. El fosfato sódico, por ejemplo, puede usarse en una concentración de aproximadamente 0,8% en peso. Los tampones de ácido bórico y glicina, por ejemplo, pueden usarse en una concentración de aproximadamente 0,3% en peso. Por otra parte, el bicarbonato sódico puede usarse, por ejemplo, en una concentración de menos de 0,01% en peso.

25

Así, típicamente, el tampón puede usarse en una concentración de 0,0005 a 0,1 M, más preferiblemente de 0,0006 a 0,06 M, por ejemplo, aproximadamente 0,05 M. Los tampones de fosfato sódico, ácido bórico y glicina pueden usarse, por ejemplo, en una concentración de aproximadamente 0,05 o 0,04 M. Ventajosamente, el bicarbonato sódico puede usarse en una concentración inferior (p. ej. aproximadamente 0,0006 M).

30

En composiciones preferidas de la invención, la 5,5-difenil-3-[(fosfonooxi)metil]-2,4-imidazolidindiona está presente en la forma de una sal. Las sales pueden formarse con cualquier base farmacéuticamente aceptable. Ejemplos representativos de bases adecuadas incluyen bases orgánicas y las derivadas de metales alcalinos o alcalinotérreos. Bases orgánicas ejemplares incluyen trietilaminas, piridina, piperidina, morfina y N-metilmorfina. Más preferiblemente, la 5,5-difenil-3-[(fosfonooxi)metil]-2,4-imidazolidindiona está presente en la forma de una sal que deriva de una base de metal alcalino o alcalinotérreo. Ejemplos de bases de metales alcalinos o alcalinotérreos adecuadas incluyen las que comprenden sodio, potasio, calcio y magnesio, especialmente sodio. Más preferiblemente, la 5,5-difenil-3-[(fosfonooxi)metil]-2,4-imidazolidindiona está presente en la forma de su sal disódica.

35

40

La cantidad de 5,5-difenil-3-[(fosfonooxi)metil]-2,4-imidazolidindiona o una de sus sales presentes en la composición de la invención puede ser determinada fácilmente por los expertos en la técnica y dependerá de varios factores, incluyendo la ruta de administración planeada, el peso del paciente potencial y el estado que se planea tratar. Generalmente, sin embargo, la 5,5-difenil-3-[(fosfonooxi)metil]-2,4-imidazolidindiona o una de sus sales pueden estar presentes en cantidades de 35-200 mg por forma de dosificación, más preferiblemente 50-100 mg por forma de dosificación, p. ej. aproximadamente 75 mg por forma de dosificación. Así, típicamente, la 5,5-difenil-3-[(fosfonooxi)metil]-2,4-imidazolidindiona o una de sus sales pueden estar presentes en una cantidad que proporcione 25-135 mg de fenitoína por forma de dosificación, más preferiblemente 35-35 mg de fenitoína por forma de dosificación, p. ej. aproximadamente 50 mg de fenitoína por forma de dosificación. Puede considerarse que una "forma de dosificación" es un cuanto de medicina (p. ej. por cantidad medida de líquido). La 5,5-difenil-3-[(fosfonooxi)metil]-2,4-imidazolidindiona o una de sus sales pueden usarse convenientemente en cantidades de 2,5-20% en peso de la composición, preferiblemente 5-10% en peso.

50

55

Las composiciones de la invención pueden comprender adicionalmente uno o más compuestos suplementarios. Pongamos por caso, las composiciones de la invención pueden comprender adicionalmente uno o más agentes humectantes y/o mejoradores de la solubilidad. Ejemplos de agentes humectantes adecuados incluyen polisorbato-80, poloxámero y ésteres de ácido graso de polioxietileno, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, docusato sódico, estearatos de polioxietileno y laurilsulfato sódico. Mejoradores de la solubilidad adecuados son compuestos que incrementan la solubilidad de fenitoína en agua. Ejemplos de agentes adecuados incluyen alcohol, propilenglicol, arginina (p. ej. L-arginina), desoxicolato sódico, polisorbato-80, sulfobutiléter-B-ciclodextrina y diversas combinaciones de estos compuestos.

65

Otros compuestos que pueden estar presentes en la composición de la invención incluyen uno o más agentes conservantes y/o mejoradores de la absorción. Por otra parte, la composición de la invención puede comprender adicionalmente (p. ej. una o más) sustancias farmacéuticamente activas suplementarias.

Composiciones de la invención particularmente preferidas pueden tener las siguientes composiciones:

- (1) sal disódica de 5,5-difenil-3-[(fosfonooxi)metil]-2,4-imidazolidindiona (75 mg/ml), tampón de ácido bórico 0,052 M, pH 7,8-8,2.
- (2) sal disódica de 5,5-difenil-3-[(fosfonooxi)metil]-2,4-imidazolidindiona (75 mg/ml), tampón de glicina 0,050 M, pH 7,8-8,2.

Las composiciones de la invención pueden administrarse parenteralmente, es decir por medios distintos que a través del tracto gastrointestinal. Medios adecuados incluyen inyección intramuscular o intravenosa. La composición puede presentarse en cualquier forma adaptada para el uso en la ruta de administración seleccionada. Formas adecuadas para inyección intramuscular o intravenosa pueden ser, por ejemplo, viales que contienen una cantidad pre-determinada de la composición de la invención o jeringas precargadas. Preferiblemente, la composición de la invención está contenida en una jeringa.

Así, vista desde un aspecto adicional, la invención proporciona una jeringa que contiene 5,5-difenil-3-[(fosfonooxi)metil]-2,4-imidazolidindiona o una de sus sales, en donde dicha composición tiene un pH de menos de 8,3. Todas las características preferidas de las composiciones descritas anteriormente en la presente memoria también son características preferidas de las jeringas que contienen las composiciones.

Las composiciones de la invención pueden prepararse mediante cualquier método convencional conocido en la técnica. Generalmente, sin embargo, las composiciones de la invención se preparan al mezclar la cantidad requerida de 5,5-difenil-3-[(fosfonooxi)metil]-2,4-imidazolidindiona o una de sus sales con agua y opcionalmente (p. ej. preferiblemente) tampón, y esterilizar la mezcla resultante. También puede añadirse un ácido o una base durante la preparación de la composición (p. ej. antes o después de la adición de tampón) a fin de ajustar el pH al intervalo deseado. Cualquier ácido o base farmacéuticamente aceptable puede usarse con este propósito, p. ej. un ácido adecuado es HCl y una base adecuada es NaOH.

Durante la preparación de las composiciones de la invención, la mezcladura puede tener lugar en el recipiente en el que se almacenará la composición (p. ej. un vial o una jeringa). Alternativamente, la composición puede prepararse en primer lugar y a continuación dividirse en partes alícuotas en recipientes adecuados (p. ej. viales o jeringas). Una vez en un recipiente, típicamente, la composición se esteriliza y el recipiente se sella. Una vez sellado, el recipiente puede almacenarse.

El almacenamiento puede producirse por encima de la temperatura ambiente (p. ej. a 30°C o 40°C), a temperatura ambiente (p. ej. 25°C) o por debajo de la temperatura ambiente (p. ej. a 2-8°C). Preferiblemente, las composiciones de la invención son adecuadas para el almacenamiento a 0 a 40°C (p. ej. 30 o 25°C, especialmente 25°C). Aún más preferiblemente, las composiciones de la invención pueden almacenarse a temperatura ambiente durante un período de tiempo prolongado (p. ej. al menos 1 mes, preferiblemente al menos 6 meses, más preferiblemente al menos 12 meses, p. ej. hasta 18 meses). En composiciones particularmente preferidas de la invención, la cantidad total de impurezas producidas por degradación de 5,5-difenil-3-[(fosfonooxi)metil]-2,4-imidazolidindiona o una de sus sales (p. ej. fosfenitoína disódica) durante el almacenamiento a 25°C durante 8 semanas es menor de 0,3% en peso, más preferiblemente menor de 0,15% en peso, aún más preferiblemente menor de 0,1% en peso, p. ej. menor de 0,7% en peso.

Así, desde un aspecto suplementario, la invención proporciona un método para inhibir (p. ej. prevenir) la degradación de una solución acuosa de 5,5-difenil-3-[(fosfonooxi)metil]-2,4-imidazolidindiona o una de sus sales, que comprende mantener el pH de dicha solución a menos de 8,3. Más preferiblemente, el pH de la solución es como se describe anteriormente en la presente memoria en relación con las composiciones de la invención. Aún más preferiblemente, la solución comprende además un tampón según se describe anteriormente en la presente memoria en relación con las composiciones de la invención.

Las composiciones descritas anteriormente en la presente memoria son adecuadas para el uso en medicina. Así, vista desde un aspecto suplementario más, la invención proporciona una composición farmacéutica acuosa que comprende 5,5-difenil-3-[(fosfonooxi)metil]-2,4-imidazolidindiona o una de sus sales, en donde dicha composición tiene un pH de menos de 8,3 para el uso en medicina.

En particular, la invención proporciona composiciones como las descritas anteriormente en la presente memoria para el tratamiento terapéutico o profiláctico de estados convulsivos. Puede considerarse que un estado convulsivo es cualquier afección asociada con la contracción descontrolada de las partes musculares del cuerpo. Ejemplos de estados convulsivos incluyen ataques tónicos-clónicos generalizados, ataques parciales complejos, ataques asociados con neurocirugía y/o trauma de cabeza y estados epilépticos convulsivos y epilepsia. En particular, las composiciones de la invención pueden usarse como parte del tratamiento de emergencia de un estado convulsivo (p. ej. de un estado epiléptico) y para el control profiláctico de un estado convulsivo (p. ej. ataques que se desarrollan durante o después de neurocirugía o después de una lesión traumática de la cabeza).

Las composiciones de la invención también pueden ser adecuadas para el tratamiento terapéutico o profiláctico de trastornos cardiovasculares (p. ej. complicaciones cardiovasculares asociadas con sobredosis de antidepresivos tricíclicos, arritmias ventriculares), neuralgia trigeminal, síndrome de Wallenberg y epidermolisis ampollosa.

ES 2 378 373 T3

Todas las características preferidas de las composiciones descritas anteriormente en la presente memoria también son características preferidas de medicamentos producidos usando 5,5-difenil-3-[(fosfonooxi)metil]-2,4-imidazolidindiona o una de sus sales. Así, la presente invención también proporciona el uso de 5,5-difenil-3-[(fosfonooxi)metil]-2,4-imidazolidindiona o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 1 en la fabricación de una composición farmacéutica acuosa que tiene un pH de menos de 8,3 para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente.

La invención se describirá ahora con más detalle por medio de los siguientes ejemplos no limitativos:

Ejemplos

Composiciones acuosas que comprenden 75 mg/ml de fosfenitoína disódica (que contienen 0,01% en peso de fenitoína) se prepararon usando los tampones mostrados en la Tabla 1. Las composiciones se prepararon al elaborar el tampón apropiado (p. ej. disolviendo el compuesto apropiado en agua y diluyendo hasta la concentración deseada) y añadir fosfenitoína disódica. El pH de la solución resultante se ajustó a continuación usando ácido clorhídrico y/o hidróxido sódico.

Las composiciones que comprenden fosfato sódico, bicarbonato sódico, ácido bórico y glicina pero que tienen un pH buscado de 9,9 son ejemplos comparativos (C1-C5).

La composición que comprende tampón de trometamina (C6) es un ejemplo comparativo que representa una composición descrita por el documento US-A-4.925.860.

TABLA 1
Composiciones acuosas

Ejemplo N°	Tampón (M)	pH buscado
1	Ninguno	8,0
2	Tampón de fosfato sódico dibásico al 0,76% (0,054 M)	8,0
3	Tampón de bicarbonato sódico dibásico al 0,005% (0,0006 M)	8,0
4	Tampón de ácido bórico al 0,319% (0,052 M)	8,0
5	Tampón de glicina al 0,376% (0,050 M)	8,0
C1	Ninguno	9,9
C2	Tampón de fosfato sódico dibásico al 0,76% (0,054 M)	9,9
C3	Tampón de bicarbonato sódico dibásico al 0,005% (0,0006 M)	9,9
C4	Tampón de ácido bórico al 0,319% (0,052 M)	9,9
C5	Tampón de glicina al 0,376% (0,050 M)	9,9
C6	Tampón de trometamina (0,05-0,2 M)	8,9

Cada una de estas composiciones se almacenó bajo condiciones de temperatura elevada (es decir 25, 30 y 40°C) durante hasta 8 semanas. A intervalos bisemanales, las muestras se evaluaron con respecto a cambios en la potencia del producto, los niveles de impurezas y el pH. La evaluación se llevó a cabo usando el procedimiento de ensayo cromatográfico descrito en United States Pharmacopoeia 27, Suplemento I.

Adicionalmente, también se almacenó y analizó Cerebyx® disponible comercialmente.

Los resultados del estudio de estabilidad se muestran en las siguientes tablas, en las que se usan las siguientes abreviaturas: RRT = tiempo de retención, CDG = carbamoildifenilglicina, DPG = difenilglicina, PYT fenitoína.

Los niveles de impurezas se dan como % en peso.

ES 2 378 373 T3

TABLA 2

Análisis de Estabilidad a tiempo = 0

Ejemplo	pH	Recuperación	RRT 0,33	CDG	DPG	RRT 0,47	PYT	Impurezas Totales
Cerebyx	N/A	98,1%	ND	0,262%	ND	ND	0,004%	0,266%
C6	8,91	100,3%	ND	0,004%	ND	ND	ND	0,004%
C1	9,92	100,2%	ND	0,003%	ND	ND	ND	0,003%
C2	9,92	100,0%	ND	0,004%	ND	ND	ND	0,004%
C3	9,92	100,2%	ND	0,004%	ND ,	ND	ND	0,004%
C4	9,94	100,4%	ND	0,004%	ND	ND	ND	0,004%
C5	9,91	100,5%	ND	0,005%	ND	ND	ND	0,005%
1	7,97	99,6%	ND	0,004%	ND	ND	ND	0,004%
2	7,98	99,5%	ND	0,006%	. ~O	ND	ND	0,006%
3	7,94	98,6%	ND	0,006%	ND	ND	ND	0,006%
4	8,00	97,8%	ND	0,006%	ND	ND	ND	0,006%
5	8,03	96,5%	ND	0,023%	ND	ND	ND	0,023%

TABLA 3

Análisis de Estabilidad a 40°C/tiempo = 2 semanas

Ejemplo	pH	Recuperación	RRT 0,33	CDG	DPG	RRT 0,47	PYT	Impurezas Totales
C6	8,84	98,2%	ND	0,338%	ND	ND	ND	0,338%
C1	8,57	99,3%	0,009%	1,044%	0,007%	ND	ND	1,060%
C2	8,70	98,9%	0,012%	1,393%	0,011%	ND	ND	1,416%
C3	8,59	100,4%	ND	0,930%	ND	ND	ND	0,930%
C4	9,51	94,2%	0,039%	3,386%	0,025%	ND	ND	3,512%
C5	9,60	97,8%	ND	2,743%	0,023%	ND	ND	2,827%
1	7,71	99,1%	ND	0,109%	ND	ND	ND	0,109%
2	7,81	98,8%	ND	0,108%	ND	ND	ND	0,108%
3	7,79	98,8%	ND	0,095%	ND	ND	ND	0,095%
4	7,93	99,1%	ND	0,118%	ND	ND	ND	0,118%
5	7,98	98,5%	ND	0,126%	ND	ND	ND	0,126%

ES 2 378 373 T3

TABLA 4

Análisis de Estabilidad a 30°C/tiempo = 2 semanas

Ejemplo	pH	Recuperación	RRT 0,33	CDG	DPG	RRT 0,47	PYT	Impurezas Totales
C6	8,88	98,8%	ND	0,147%	ND	ND	ND	0,147%
C1	9,00	99,7%	0,007%	0,722%	0,007%	ND	ND	0,736%
C2	9,19	100,8%	ND	0,902%	ND	ND	ND	0,902%
C3	9,01	100,6%	ND	0,606%	ND	ND	ND	0,606%
C4	9,77	98,3%	0,012%	1,514%	ND	ND	ND	1,526%
C5	9,77	99,9%	ND	1,526%	ND	ND	ND	1,526%
1	7,82	99,3%	ND	0,026%	ND	ND	ND	0,026%
2	7,83	98,9%4	ND	0,028%	ND	ND	ND	0,028%
3	7,80	98,3%	ND	0,024%	ND	ND	ND	0,024%
4	7,93	99,2%	ND	0,031%	ND	ND	ND	0,031%
5	8,01	98,8%	ND	0,037%	ND	ND	ND	0,037%

TABLA 5

Análisis de Estabilidad a 25°C/tiempo = 2 semanas

Ejemplo	pH	Recuperación	RRT 0,33	CDG	DPG	RRT 0,47	PYT	Impurezas Totales
C6	8,90	99,3%	ND	0,096%	ND	ND	ND	0,096%
C1	9,33	99,2%	0,007%	0,548%	0,008%	ND	ND	0,563%
C2	9,49	101,1%	0,005%	0,650%	ND	ND	ND	0,655%
C3	9,28	99,7%	0,002%	0,459%	ND	ND	ND	0,461%
C4	9,87	100,4%	0,007%	0,965%	ND	ND	ND	0,972%
C5	9,84	99,4%	ND	1,072%	ND	ND	ND	1,072%
1	7,84	98,5%	ND	0,015%	ND	ND	ND	0,015%
2	7,83	98,9%	ND	0,014%	ND	ND	ND	0,014%
3	7,80	99,3%	ND	0,012%	ND	ND	ND	0,012%
4	7,97	98,8%	ND	0,016%	ND	ND	ND	0,016%
5	8,02	98,1%	ND	0,020%	ND	ND	ND	0,020%

ES 2 378 373 T3

TABLA 6

Análisis de Estabilidad a 40°C/tiempo = 4 semanas

Ejemplo	pH	Recuperación	RRT 0,33	CDG	DPG	RRT 0,47	PYT	Impurezas Totales
Cerebyx	N/A	97,9%	ND	0,618%	0,011%	ND	ND	0,629%
C6	8,86	97,8%	ND	0,636%	0,007%	ND	ND	0,643%
C1	8,39	97,4%	0,021%	1,262%	0,023%	ND	ND	1,306%
C2	8,45	96,5%	0,052%	1,679%	0,037%	ND	ND	1,783%
C3	8,42	98,00%	0,018%	1,153%	0,020%	ND	ND	1,191%
C4	9,31	89,5%	0,376%	4,810%	0,077%	ND	0,058%	5,392%
C5	9,23	91,7%	0,121%	3,677%	0,062%	ND	0,175%	4,189%
1	7,87	100,5%	ND	0,202%	ND	ND	ND	0,202%
2	7,81	100,1%	ND	0,201%	ND	ND	0,101%	0,302%
3	7,79	100,7%	ND	0,180%	ND	ND	0,096%	0,276%
4	7,94	101,1%	ND	0,219%	ND	ND	0,065%	0,284%
5	7,91	100,5%	ND	0,230%	ND	ND	0,026%	0,256%

TABLA 7

Análisis de Estabilidad a 30°C/tiempo = 4 semanas

Ejemplo	pH	Recuperación	RRT 0,33	CDG	DPG	RRT 0,47	PYT	Impurezas Totales
Cerebyx	N/A	97,3%	ND	0,405%	ND	ND	ND	0,405%
C6	8,86	98,6%	ND	0,273%	0,007%	ND	ND	0,280%
C1	8,62	97,5%	0,014%	0,886%	0,007%	ND	ND	0,900%
C2	8,83	96,9%	0,027%	1,152%	0,004%	ND	ND	1,183%
C3	8,83	96,3%	0,008%	0,752%	ND	ND	ND	0,760%
C4	9,53	95,2%	0,118%	2,457%	0,005%	ND	ND	2,580%
C5	9,55	96,4%	0,036%	2,405%	0,009%	ND	ND	2,450%
1	7,89	101,1%	ND	0,054%	ND	ND	ND	0,054%
2	7,86	99,4%	ND	0,053%	ND	ND	ND	0,053%
3	7,79	100,1%	ND	0,046%	ND	ND	0,364% ¹	0,410%
4	7,96	101,2%	ND	0,061%	ND	ND	ND	0,061%
5	7,99	100,4%	ND	0,072%	ND	ND	ND	0,072%

¹Precipitación observada.

ES 2 378 373 T3

TABLA 8

Análisis de Estabilidad a 25°C/tiempo = 4 semanas

Ejemplo	pH	Recuperación	RRT 0,33	CDG	DPG	RRT 0,47	PYT	Impurezas Totales
Cerebyx	N/A	98,5%	ND	0,356%	ND	ND	ND	0,356%
C6	8,88	98,9%	ND	0,181%	ND	ND	ND	0,181%
C1	8,90	95,6%	0,009%	0,732%	ND	ND	ND	0,741%
C2	9,12	94,6%	0,018%	0,889%	ND	ND	ND	0,907%
C3	8,88	97,2%	0,008%	0,612%	ND	ND	ND	0,620%
C4	9,67	87,6%	0,053%	1,412%	ND	ND	ND	1,465%
C5	9,63	95,8%	0,015%	1,766%	ND	ND	ND	1,782%
1	7,91	102,0%	ND	0,026%	ND	ND	ND	0,026%
2	7,89	100,8%	ND	0,027%	ND	ND	ND.	0,027%
3	7,79	100,2%	ND	0,023%	ND	ND	0,271% ¹	0,294%
4	7,98	102,1%	ND	0,032%	ND	ND	ND	0,032%
5	8,01	101,6%	ND	0,040%	ND	ND	ND	0,040%

¹Precipitación observada.

TABLA 9

Análisis de Estabilidad a 40°C/tiempo = 6 semanas

Ejemplo	pH	Recuperación	RRT 0,33	CDG	DPG	RRT 0,47	PYT	Impurezas Totales
C6	8,70	97,9%	ND	0,951%	0,021%	ND	ND	0,972%
C1	8,22	95,3%	0,023%	1,428%	0,038%	0,015%	0,051%	1,555%
C3	8,25	96,4%	0,028%	1,324%	0,039%	0,013%	0,047%	1,451%
1	7,70	100,2%	ND	0,292%	0,004%	ND	0,177% ¹	0,473%
2	7,81	99,4%	ND	0,296%	0,004%	ND	0,117% ¹	0,417%
3	7,79	100,0%.	ND	0,259%	ND	ND	0,154% ¹	0,413%
4	7,91	99,7%	ND	0,317%	0,005%	ND	0,122%	0,444%
5	7,94	99,3%	ND	0,320%	0,004%	ND	0,120%	0,444%

¹Precipitación observada.

ES 2 378 373 T3

TABLA 10

Análisis de Estabilidad a 30°C/tiempo = 6 semanas

Ejemplo	pH	Recuperación	RRT 0,33	CDG	DPG	RRT 0,47	PYT	Impurezas Totales
C6	8,81	98,2%	ND	0,423%	ND	ND	ND	0,423%
C1	8,49	96,5%	0,012%	1,015%	0,004%	0,008%	ND	1,039%
C3	8,39	96,9%	0,012%	0,891%	ND	0,004%	ND	0,907%
1	7,77	98,2%	ND	0,071%	ND	ND	0,372% ¹	0,443%
2	7,84	100,7%	ND	0,078%	ND	ND	ND	0,078%
3	7,80	99,6%	ND	0,064%	ND	ND	0,220% ¹	0,284%
4	7,96	100,1%	ND	0,087%	ND	ND	ND	0,087%
5	8,00	99,4%	ND	0,108%	ND	ND	ND	0,108%

¹Precipitación observada.

TABLA 11

Análisis de Estabilidad a 25°C/tiempo = 6 semanas

Ejemplo	pH	Recuperación	RRT 0,33	CDG	DPG	RRT 0,47	PYT	Impurezas Totales
C6	8,83	98,9%	ND	0,273%	ND	ND	ND	0,273%
C1	8,70	96,3%	0,008%	0,860%	ND	0,007%	ND	0,875%
C3	8,68	96,9%	0,008%	0,730%	ND	ND	ND	0,739%
1	7,82	99,4%	ND	0,035%	ND	ND	0,235% ¹	0,270%
2	7,85	99,3%	ND	0,037%	ND	ND	0,370% ¹	0,407%
3	7,81	98,9%	ND	0,033%	ND	ND	0,447% ¹	0,480%
4	7,99	99,6%	ND	0,044%	ND	ND	ND	0,044%
5	8,04	100,2%	ND	0,052%	ND	ND	ND	0,052%

¹Precipitación observada.

ES 2 378 373 T3

TABLA 12

Análisis de Estabilidad a 40°C/tiempo = 8 semanas

Ejemplo	pH	Recuperación	RRT 0,33	CDG	DPG	RRT 0,47	PYT	Impurezas Totales
Cerebyx	N/A	98,4%	ND	0,953%	0,031%	ND	0,110%	1,094%
C6	8,74	100,3%	ND	1,212%	0,032%	ND	ND	1,244%
C1	7,95	98,1%	0,015%	1,545%	0,056%	0,024%	0,117%	1,757%
C3	8,16	99,4%	0,008%	1,449%	0,051%	0,029%	0,085%	1,622%
1	7,72	99,5%	0,003%	0,369%	0,008%	ND	0,176% ¹	0,556%
2	7,75	97,9%	0,003%	0,377%	0,009%	ND	0,153% ¹	0,542%
3	7,70	98,2%	ND	0,329%	0,006%	ND	0,187% ¹	0,522%
4	7,83	98,8%	0,003%	0,404%	0,010%	ND	0,133%	0,550%
5	7,88	99,3%	0,004%	0,407%	0,010%	ND	0,141%	0,562%

¹Precipitación observada.

TABLA 13

Análisis de Estabilidad a 30°C/tiempo = 8 semanas

Ejemplo	pH	Recuperación	RRT 0,33	CDG	DPG	RRT 0,47	PYT	Impurezas Totales
Cerebyx	N/A	98,1%	ND	0,555%	0,004%	ND	ND	0,559%
C6	8,81	101,6%	ND	0,554%	ND	ND	ND	0,554%
C1	8,26	99,5%	0,008%	1,097%	0,009%	0,013%	ND	1,127%
C3	8,36	100,5%	0,004%	0,982%	0,008%	0,014%	ND	1,008%
1	7,72	98,3%	ND	0,092%	ND	ND	0,155% ¹	0,247%
2	7,80	99,7%	ND	0,101%	ND	ND	ND	0,101%
3	7,69	98,6%	ND	0,081%	ND	ND	0,138% ¹	0,219%
4	7,89	100,4%	ND	0,116%	ND	ND	ND	0,116%
5	7,98	99,2%	ND	0,131%	ND	ND	ND	0,131%

¹Precipitación observada.

ES 2 378 373 T3

TABLA 14

Análisis de Estabilidad a 25°C/tiempo = 8 semanas

Ejemplo	pH	Recuperación	RRT 0,33	CDG	DPG	RRT 0,47	PYT	Impurezas Totales
Cerebyx	N/A	100,1%	ND	0,460%	ND	ND	ND	0,460%
C6	8,86	100,8%	ND	0,355%	ND	ND	ND	0,355%
C1	8,50	100,0%	0,005%	0,928%	ND	0,008%	ND	0,936%
C3	8,57	101,2%	0,002%	0,807%	ND	0,010%	ND	0,819%
1	7,70	98,2%	ND	0,044%	ND	ND	0,164% [†]	0,208%
2	7,80	98,0%	ND	0,047%	ND	ND	0,142% [†]	0,189%
3	7,72	98,4%	ND	0,040%	ND	ND	0,146% [†]	0,186%
4	7,88	99,4%	ND	0,056%	ND	ND	ND	0,056%
5	8,00	99,6%	ND	0,069%	ND	ND	ND	0,069%

[†]Precipitación observada.

REIVINDICACIONES

5 1. Una composición farmacéutica acuosa que comprende 5,5-difenil-3-[(fosfonooxi)metil]-2,4-imidazolidindiona o una de sus sales, y un tampón seleccionado de bicarbonato sódico, fosfato sódico, ácido bórico y glicina, en donde dicha composición tiene un pH de menos de 8,3.

2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho pH es mayor de 7,5.

10 3. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicha 5,5-difenil-3-[(fosfonooxi)metil]-2,4-imidazolidindiona está presente en la forma de su sal disódica.

15 4. Una composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la reivindicación 1, para el uso en un tratamiento anti-convulsivo.

5. Una jeringa que contiene una composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la reivindicación 1.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65