

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 128052

Int. Cl. A 61 k 27/10 Kl. 30h-2/30

Patentsøknad nr. 25/70 Inngitt 5.1.1970

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 30.7.1970

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 24.9.1973

Prioritet begjært fra: 29.1.1969 Sveits,
nr. 1335/69

Ciba-Geigy AG,
Klybeckstrasse 141,
CH-4002 Basel, Sveits.

Oppfinner: Henning Asche, Dørnliweg 31,
Riehen/BS, Sveits.

Fullmektig: A/S Oslo Patentkontor Dr. ing. K. O. Berg.

Fremgangsmåte for fremstilling av kjemisk
og fysikalsk stabile, vannholdige eliksirer
av terapeutisk anvendelige basiske, tricykliske
forbindelser med et ringnitrogenatom.

Nærværende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av kjemisk og fysikalsk stabile, vannholdige eliksirer med et innhold av terapeutisk anvendelige, basiske, tricykliske forbindelser med et ringnitrogenatom og med et lavt alkoholinnhold, samt eventuelt med et innhold av små mengder av smaks- og aromastoffer, antioksydanter og andre vanlige tilsetningsstoffer.

Det er kjent at som legemidler anvendelige organiske baser, hvis vannoppløselige, dissosierende salter som f.eks. hydroklorider har en bitter smak og ved oral inntagning ofte også har en lokalanestetisk virkning, danner med 4,4'-metylenbis-(3-

128052

hydroksy-2-naftoesyre), i det følgende alltid kalt pamosyre, salter som er tungt oppløselige i vann og som ved oral inntagning er praktisk talt uten smak. Man får slike salter, som i det følgende betegnes som pamoater, f.eks. ved omsetning av dinatriumpamoat med den dobbeltmolare mengde av hydrokloridet eller den tilsvarende mengde av et polyhydroklorid av den som saltkomponent ønskede organiske base. De erholdte pamoater spaltes lett av syrer og alkalier og resorpsjonen av pamoatene henh. de til grunn liggende organiske baser, i intestinalsystemet er vanligvis god. Ikke bare som virksomme stoffer ved enkeltdoserte legemidler (doseenhetsformer) er pamoatene allerede blitt anvendt, men det ble også allerede foreslått å anvende vandige suspensjoner av rene pamoater under tilførsel av vanlige tilsetningsstoffer, som sorbit og glycerin, som siruper, hvorved ikke bare en smaklig forbedring, men ved anvendelse av de vannoppløselige pamoater ble det også tilstrebet å oppnå en forhøyet bestandighet av de som legemidler tjenende baser. Som suspensjon forelå ved slike siruper dog faren for sedimentasjon og tilsvarende unøyaktig dosering.

Allerede de første fremstillere av pamoater av organiske baser, W. Schulemann et al., amerikansk patentskrift nr. 1.872.826, merket disses oppløselighet i organiske oppløsningsmidler, som etanol, aceton og metanol. Oppløseligheten avtar imidlertid raskt med stigende vanninnhold, f.eks. i vandig etanol. I alkanpolyoler med størst mulig antall hydroksylgrupper, som glycerin og sorbit, er oppløseligheten av pamoater av organiske baser meget liten, i andre alkanpolyoler, som 1,2-propandiol, noe høyere, men er imidlertid alltid mindre enn i etanol. I foran nevnte patentskrift ble også allerede den mulighet nevnt i stedet for nøytrale salter av pamosyre med organiske baser også å fremstille sure salter. Deretter fant dog de i vann-tynge oppløselige, nøytrale pamoater av organiske baser i overensstemmelse med de ved pamoatdannelsen etterfølgende formål langt større interesse enn de sure pamoater og deres salter.

Det ble nå på overraskende måte funnet at man kan fremstille i smakshenseende uklanderlige, fysikalsk stabile eliksirer, d.v.s.

klare sirupslignende, alkoholholdige oppløsninger, som har et lavt, farmakologisk uskadelig alkoholinnhold og tross det en for den terapeutiske anvendelse tilstrekkelig høy konsentrasjon av basiske, tricykliske forbindelser med et ringatom, og fremgangsmåten karakteriseres ved at mononatriumpamoat av den terapeutisk anvendelige, basiske, tricykliske forbindelse med et ringnitrogenatom oppløses som sådant, eller dannes in situ, i en mengde som tilsvarende 0,1 - 1,0 g av et for den terapeutiske anvendelse vanlig syreaddisjonssalt av den basiske forbindelse, i en væskeblanding som inneholder 10 - 20 g etanol, 75 - 15 g alifatiske polyoler og/eller sukker samt inntil 25 g 1,2-propandiol og/eller inntil 5,0 g natriumsalicylat, hvorved minst en av de to sistnevnte komponenter er til stede, idet den 0,4-dobbelte mengde av den eventuelt tilstedeværende 1,2-propandiol sammen med det eventuelt tilsatte natriumsalicylat skal utgjøre minst 3 g og vann ad 100 ml.

Eliksirene fremstilt ifølge oppfinnelsen oppviser ingen lokal-anestetiske eller andre bivirkninger av de frie baser og de dissosierbare salter og samtidig er den kjemiske bestandighet for de som saltkomponenter foreliggende organiske baser i eliksirene ifølge oppfinnelsen vesentlig bedre enn f.eks. i vandige oppløsninger av hydroklorider, slik at det kan antas at pamoatene her helt overveiende er molekylært oppløst.

Væskeblandinger med den foran angitte sammensetning er tidligere ikke blitt anvendt ved fremstilling av eliksirer av dipamoater av terapeutisk anvendelige, basiske, tricykliske forbindelser med et ringnitrogenatom. Overraskende er det også at ved oppfinnelsen fremstilles en eliksir i hvilken monopamoatet av det basisk virksomme stoff foreligger som fysikalsk ren oppløsning. Dette er desto mere overraskende, da oppløseligheten for monopamoater ikke er tilstrekkelig for å anvendes for fremstillingen av fysikalsk rene oppløsninger med de i eliksirer vanlige bestanddeler. Først ved anvendelse i sin helhet av den foran angitte sammensetning av alle tilstedeværende bestanddeler muliggjøres fremstilling av den fysikalsk rene og stabile oppløsning, som igjen meget fordelaktig gjør seg gjeldende i eliksirer. Dette vil fremgå fra nedenstående tabell, i hvil-

ken verdier i vekts% angis for oppløselighetskonsentrasjonene i alkoholisk henholdsvis i propylenglykol-1,2-holdig oppløsning.

T A B E L L

Oppløselighet av Imipramin-pamoater

For fremstilling av en klar oppløsning er nødvendig:

<u>Imipramin-mononatr.pamoat</u>	
(0,5 g% imipramin.HCl +	55 % (G/V) etanol
0,34 g% dinatr.pamoat)	75 % (G/V) propylenglykol-1,2
<u>Imipramin-pamoat nøytral</u>	
(0,5 g% imipramin.HCl +	55 % (G/V) etanol
0,68 g% dinatriumpamoat)	75 % (G/V) propylenglykol-1,2

G/V = vekt/volum

Som det fremgår av denne tabell viser de angitte data at heller ikke, som eventuelt antatt, monopamoater ved hjelp av de vanlige bestanddeler i eliksirer, som f.eks. sorbitol, og ved lav etanolkonsentrasjon gir rene, fysikalsk stabile oppløsninger og dermed fysikalsk stabile eliksirer.

Særlig fordelaktig er bruken av mononatriumpamoater av slike basiske, tricykliske forbindelser, hvis smak og farmakologiske egenskaper og/eller hvis relative lave stabilitet vanskelig gjør tilberedning av vanlige former av eliksirer eller gjør dette helt umulig. Man kan fremstille mononatriumpamoatene som skal anvendes, enten separat, f.eks. ved å føre sammen de vandige oppløsninger av dinatriumpamoat og hydrokloridet av den ønskede base, eller også danne dem in situ i væskeblandingen. I sistnevnte tilfelle tilsetter man oppløsningen av et for den terapeutiske anvendelse vanlig syreaddisjonssalt av den anvendte base til en del av eliksirkomponentene og en oppløsning av den for dannelsen av det ønskede mononatriumpamoat nødvendige mengde dinatriumpamoat i en ytterligere del av eliksirkomponentene, fortrinnsvis i vann.

Ved fremstilling av eliksirene ifølge oppfinnelsen anvendes mononatriumpamoater av organiske baser, som har en tricyklisk ring og en til dennes midtring bundet en-verdig eller to-verdig basisk gruppe. Slike baser er særlig for behandling av opphisselses-, angst- og spennings-tilstander anvendelige legemiddelstoffer, som f.eks. 10-[2-(1-metyl-2-piperidyl)-etyl]-2-(metyltio)-fenotiazin (tioridazin, nummerering etter Chemical Abstracts), såvel som legemiddelstoffer med overveiende anti-depressiv virkning, som 5-[3-(dimetylamino)-propyl]-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin (imipramin), 5-[3-(metylamino)-propyl]-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin (desipramin), 3-klor-5-[3-(dimetylamino)-propyl]-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]-azepin (klo-mipramin), 5-[3-(dimetylamino)-propyl]-5,11-dihydro-10H-dibenz[b,f]azepin-10-on (ketipramin), 4-[3-(5H-dibenz[b,f]azepin-5-yl)-propyl]-1-piperazinetanol (opipramol) såvel som N,N-dimetyl-10,11-dihydro-5H-dibenz[a,d]-cyklohepten- $\triangle^5$ -yl-propylamin (amitriptylin) og videre f.eks. også antiallergica, spasmolytica eller antitussiva, som f.eks. N-butyl-N-[2-(dimetylamino)-etyl]-5H-dibenz[b,f]azepin-5-karboksamid-hydrokloridet.

Konsentrasjonen av basene henh. deres mononatriumpamoater velges slik at en enkeltdose er inneholdt i en vanlig anvendt måleskjeinnhold, f.eks. på 5 ml eller, hvis nødvendig, i dobbelt eller tredobbelt volum. For å lette sammenligningen med og i relasjon til andre administrasjonsformer og fordi mononatriumpamoater ofte med fordel fremstilles in situ fra andre syreaddisjonssalter ble, som nevnt foran, konsentrasjonene av virksomt stoff og deres grenser på 0,1 til 1 % basert på de for den terapeutiske anvendelse vanlige syreaddisjonssalter. De tilsvarende mengder av mononatriumpamoater er alt etter basenes molekylvekt og valens og de i de som referansesubstanser tjennende salter av foreliggende syrer vanligvis 2 til 3 ganger så store som mengdene av de terapeutisk vanlige syreaddisjonssalter, f.eks. hydrokloridene eller tartratene. Konsentrasjonene av mononatriumpamoater av de terapeutisk anvendelige organiske baser, som har en tricyklisk ring og en til dennes midtring bundet en- eller to-verdig basiskgruppe, ligger således for det meste mellom 0,2 % og 3 %, og fortrinnsvis mellom 0,4 og 1,5 %.

En ved den øvre grense av det angitte område på 10 - 20 % liggende etanolinnhold er for mange virksomme stoffer og for de pasienter som skal behandles dermed tilstrekkelig lav og tillater at innholdet av 1,2-propandiol og/eller natriumsalicylat ansettes lavt innenfor det angitte område. På den annen side er det mulig og ønsket å senke etanolinnholdet til 10 - 15 %, når de virksomme stoffer som skal oppløses i seg selv øker virkningen av alkoholen og/eller eliksirene er bestemt for administrasjon av særlig alkoholømtfintlige pasientgrupper, f. eks. barn.

Som alifatiske polyoler kommer særlig i betraktning alkanpolyoler, som glycerin, sorbit såvel som blandinger av disse seg i mellom og/eller med 1,2-propandiol inntil for disse angitte høyeste mengde, såvel som polyetylenglykoler med molekylvekt inntil ca. 1000. Sorbit anvendes f.eks. i den vanlige 70 %'ige handelsform (vekt/vekt), hvorved det i dette erholdte vann er å regne som andel av eliksirens totale vanninnhold. Som sukker kommer særlig mono- og oligosakkarider, som f.eks. glukose, invertsukker henh. rørsukker i betraktning.

Som det er å avlede fra det lengre foran angitte, kan natriumsalicylatet mangle når minst 7,5 % (vekt/volum) 1,2-propandiol er til stede, på den annen side er det sistnevnte unødvendig, når innholdet av natriumsalicylat utgjør minst 3 % (vekt/volum). Tilstræbes imidlertid et lavest mulig innhold av etanol, så anvender man med fordel såvel 1,2-propandiol som også natriumsalicylat som komponenter i eliksiren og da, som allerede nevnt, i desto større mengder, jo mer man senker etanolinnholdet. Andelene av 1,2-propandiol og/eller natriumsalicylat økes også når innholdet av virksomt stoff velges relativt høyt innenfor det angitte område.

Dessuten kan eliksirene fremstilt ifølge oppfinnelsen inneholde vanlige tilsetningsstoffer for å forbedre smak og lukt såvel som for å øke bestandigheten for de virksomme stoffer. F.eks. tilsetter man sakkarin-natriumsalt, handelsvanlige aromastoffer såvel som antioksydanter, som f.eks. natriumsulfit eller askorbinsyre.

De etterfølgende eksempler forklarer enkelte utførelsesformer for oppfinnelsen.

128052

EKSEMPEL 1

a) 1 liter av en eliksir med et innhold på mononatriumpamoat av imipramin (vitenskapelig forkortelse for 5-[3-(dimetylamino)-propyl]-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin) tilsvarende 0,5 % imipramin-hydroklorid fremstilles, idet det til en oppløsning av 1,0 g natriumsulfit og 0,50 g sakkarin-natriumsalt i 50 g destillert vann tilsettes 200 g etanol og 5,00 g imipramin-hydroklorid. Etter gjenoppløsningen tilsettes 300 g glycerin, 150 g sukkersirup Ph. H.V. (64 % G/G), 200 g 1,2-propandiol og 45,00 g natriumsalicylat, og blandingen røres inntil fullstendig oppløsning. En oppløsning av 6,83 g dinatriumpamoat i 50 g destillert vann tilsettes under røring til oppløsningen av imipramin-hydroklorid, hvorved en klar blanding dannes. Etter tilsetning av 0,5 g vermouth-aroma oppfylles med destillert vann til et volum på 1 liter. Den dannede eliksir er en klar væske med en pH-verdi på 8,4.

På analog måte fremstiller man eliksirer med det samme virksomme stoff under anvendelse av de følgende stoffer for 100 ml:

	b)	c)	d)
Imipramin-hydroklorid	0,500 g	0,500 g	0,500 g
Dinatriumpamoat	0,683 g	0,683 g	0,683 g
Glycerin	30,000 g	30,000 g	7,500 g
Sorbit 70 % (G/G)	15,000 g	20,000 g	--
1,2-propandiol	25,000 g	25,000 g	25,000 g
Etanol	17,500 g	15,000 g	20,000 g
Natriumsalicylat	3,000 g	3,500 g	5,000 g
Natriumsakkarinat	0,050 g	0,050 g	0,050 g
Natriumsulfit	0,100 g	0,100 g	0,100 g
Aroma	qs	qs	qs
Destillert vann	ad 100,0 ml	ad 100,0 ml	ad 100,0 ml
pH-verdi for den erholdte eliksir:	8,3	8,2	8,4

EKSEMPEL 2

a) For fremstilling av 100,0 ml av en eliksir med et innhold av bis-mononatriumpamoat av opipramol (vitenskapelig forkortelse

128052

for 4-[3-(5H-dibenz[b,f]azepin-5-yl)-propyl]-1-piperazinetanol) tilsvarende 0,5 % opipramol-dihydroklorid oppløser man 0,500 g av dette dihydroklorid såvel som 0,050 g natriumsakkarinat og 0,100 g natriumsulfit i 12,0 g destillert vann og tilsetter så 20,0 g glycerin, 15,0 g sorbit 70 %, 25,0 g 1,2-propandiol, 15,0 g etanol og 3,000 g natriumsalicylat. Etter innrøring av en oppløsning av 0,991 g dinatriumpamoat i 15,964 g destillert vann og 0,01 g sitronaroma og 0,004 g "Halb und Halb-Ezzenz" (firma Haarmann und Reimer, Holzminden, Bundesrepublik Deutschland) oppnår man 100,0 ml eliksir med en pH-verdi på 5,8 som klar oppløsning.

På analog måte oppnår man eliksirer av følgende komponenter:

	b)	c)
Opipramol-dihydroklorid	0,500 g	0,500 g
Dinatriumpamoat	0,911 g	0,911 g
Glycerin	30,000 g	30,000 g
Sorbit 70 % (G/g)	20,000 g	20,000 g
1,2-propandiol	20,000 g	20,000 g
Etanol	20,000 g	20,000 g
Natriumsalicylat	3,500 g	2,500 g
Natriumsakkarinat	0,050 g	0,050 g
Natriumsulfit	0,100 g	0,100 g
Aroma	qs	qs
Destillert vann	ad 100,0 ml	ad 100,0 ml
pH-verdien for denne eliksir utgjør:	5,8	5,5

EKSEMPEL 3

Analogt eksemplene 1 og 2 fremstiller man eliksirer med et virksomt stoffinnhold tilsvarende 0,5 % klomipramin-hydroklorid (vitenskapelig forkortelse for 3-klor-5-[3-(dimetylamino)-propyl]-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin-hydroklorid) av følgende komponenter:

128052

	a)	b)	c)
Klomipramin-hydroklorid	0,500 g	0,500 g	0,500 g
Dinatriumpamoat	0,620 g	0,620 g	0,620 g
Glycerin	20,000 g	30,000 g	30,000 g
Sorbit 70 % (G/G)	15,000 g	20,000 g	20,000 g
1,2-propandiol	25,000 g	20,000 g	25,000 g
Etanol	17,500 g	20,000 g	15,000 g
Natriumsalicylat	3,000 g	3,500 g	3,000 g
Natriumsakkarinat	0,050 g	0,050 g	0,050 g
Natriumsulfit	0,100 g	0,100 g	0,100 g
Aroma	qs	qs	qs
Destillert vann	ad 100,0 ml	ad 100,0 ml	ad 100,0 ml
pH-verdi for den erholdte eliksir:	8,3	8,3	8,3

EKSEMPEL 4

Analogt eksemplene 1 og 2 fremstiller man eliksirer med et virksomt stoffinnhold tilsvarende 0,5 % ketipramin-hydrogenfumarat (vitenskapelig forkortelse for 5-[3-(dimetylamino)-propyl]-5,11-dihydro-10H-dibenz[b,f]azepin-10-on-hydrogenfumarat) av følgende komponenter:

	a)	b)
Ketipramin-hydrogenfumarat	0,500 g	0,500 g
Dinatriumpamoat	0,527 g	0,527 g
Glycerin	40,000 g	40,000 g
Sorbit 70 % (G/G)	20,000 g	20,000 g
1,2-propandiol	12,000 g	--
Etanol	15,000 g	15,000 g
Natriumsalicylat	--	4,000 g
Natriumsakkarinat	0,050 g	0,050 g
Natriumsulfit	0,100 g	0,100 g
Aroma	qs	qs
Destillert vann	ad 100,0 ml	ad 100,0 ml
pH-verdi for den erholdte eliksir:	5,5	5,75

128052

EKSEMPEL 5

Analogt eksemplene 1 og 2 fremstiller man eliksirer med et virksomt stoffinnhold tilsvarende 0,4 % ketipramin-hydrogen-fumarat av følgende komponenter:

	a)	b)
Ketipramin-hydrogenfumarat	0,400 g	0,400 g
Dinatriumpamoat	0,422 g	0,422 g
Glycerin	40,000 g	40,000 g
Sorbit 70 % (G/G)	20,000 g	20,000 g
1,2-propandiol	--	7,500 g
Etanol	20,000 g	20,000 g
Natriumsalicylat	3,000 g	--
Natriumsakkarinat	0,050 g	0,050 g
Natriumsulfit	0,100 g	0,100 g
Aroma	qs	qs
Destillert vann	ad 100,0 ml	ad 100,0 ml
pH-verdi for den erholdte eliksir:	5,3	5,0

EKSEMPEL 6

Analogt eksemplene 1 og 2 fremstiller man eliksirer med et virksomt stoffinnhold tilsvarende 0,5 % [se a)] henh. 0,2 % [se b)] tioridazin-hydroklorid (vitenskapelig forkortelse for 10-[2-(1-metyl-2-piperidyl)-etyl]-2-(metyltio)-fenotiazin-hydroklorid, nummerering etter Chemical Abstracts) av følgende komponenter:

128052

	a)	b)
Tioridazin-hydroklorid	0,500 g	0,200 g
Dinatriumpamoat	0,530 g	0,212 g
Glycerin	20,000 g	30,000 g
Sorbit 70 % (G/G)	30,000 g	20,000 g
1,2-propandiol	25,000 g	15,000 g
Etanol	20,000 g	20,000 g
Natriumsalicylat	5,000 g	3,000 g
Natriumsakkarinat	0,050 g	0,050 g
Natriumsulfit	0,100 g	0,100 g
Aroma	qs	qs
Destillert vann	ad 100,0 ml	ad 100,0 ml
pH-verdi for den erholdte eliksir:	8,10	7,3

Eksempel 7

Analogt eksemplene 1 og 2 oppnår man eliksirer med et virksomt stoffinnhold tilsvarende 0,5 % av antitussivumet N-butyl-N-[2-(dimetyl-amino)-etyl]-5H-dibenz[b,f]azepin-5-karboksamid-hydroklorid av følgende komponenter:

	a)	b)	c)
Det forannevnte virk- somme stoff	0,500 g	0,500 g	0,500 g
Dinatriumpamoat	0,596 g	0,596 g	0,596 g
Glycerin	--	--	20,000 g
Sorbit 70 % (G/G)	--	--	30,000 g
1,2-propandiol	15,000 g	25,000 g	10,000 g
Etanol	20,000 g	20,000 g	15,000 g
Natriumsalicylat	5,000 g	5,000 g	4,000 g
Natriumsakkarinat	0,025 g	0,025 g	0,025 g
Natriumcyklamät	0,200 g	0,200 g	0,200 g
Aroma	qs	qs	qs
Destillert vann	ad 100,0 ml	ad 100,0 ml	ad 100,0 ml
pH-verdi for den erholdte eliksir:	7,35	7,4	7,14

128052

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for fremstilling av kjemisk og fysiskalsk stabile, vannholdige eliksirer med et høyt innhold av terapeutisk anvendelige, basiske, tricykliske forbindelser, med et ringnitrogenatom, f.eks. mononatriumpamoatet av 5-[3-(dimetylamino)-propyl]-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin, 3-klor-5-[3-(dimetylamino)-propyl]-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin, 4-[3-(5H-dibenz[b,f]azepin-5-yl)-propyl]-1-piperazin-ethanol, 5-[3-(dimetylamino)-propyl]-5,11-dihydro-10H-dibenz[b,f]azepin-10-on og N-butyl-N-[2-(dimetylamino)-etyl]-5H-dibenz[b,f]azepin-5-karboksamid, og med et lavt alkoholinnhold eventuelt med et innhold av små mengder smaks- og aromastoffer, antioksydanter og andre vanlige tilsetningsstoffer, k a r a k t e r i s e r t v e d at mononatriumpamoatet av den terapeutisk anvendelige, basiske, tricykliske forbindelse med et ringnitrogenatom oppløses som sådant, eller dannes in situ, i en mengde som tilsvarende 0,1 - 1,0 g av et for den terapeutiske anvendelse vanlig syreaddisjonssalt av den basiske forbindelse, i en væskeblanding som inneholder 10 - 20 g ethanol, 75 - 15 g alifatiske polyoler og/eller sukker samt inntil 25 g 1,2-propandiol og/eller inntil 5,0 g natriumsalicylat, hvorved minst en av de to sistnevnte komponenter er tilstede, idet den 0,4-dobbelte mengde av den eventuelt tilstedeværende 1,2-propan-diol sammen med det eventuelt tilsatte natriumsalicylat skal utgjøre minst 3 g, og vann ad 100 ml.

2. Fremgangsmåte etter krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at mononatriumpamoatet av den terapeutisk anvendelige, basiske, tricykliske forbindelse med et ringatom dannes in situ ved å føre sammen en oppløsning av et for den terapeutiske anvendelse vanlig syreaddisjonssalt av den basiske forbindelse i en andel av eliksirkomponentene og en oppløsning av for dannelsen av det ønskede mononatriumpamoat av basen nødvendige mengde dinatriumpamoat i en ytterligere andel av eliksirkomponentene, fortrinnsvis i vann.

Anførte publikasjoner:

Norsk patent nr. 120681
 Dansk patent nr. 93571
 Sveitsisk patent nr. 464232
 U.S. patent nr. 1872826
 Chem. Abstr. 53, 4661d (1959)