

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 149884 B



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 3510/81

(51) Int.Cl.⁴: C 07 C 103/50
C 07 C 65/10

(22) Indleveringsdag: 07 aug 1981

(41) Alm. tilgængelig: 09 feb 1982

(44) Fremlagt: 20 okt 1986

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 08 aug 1980 IT 24104/80

(71) Ansøger: *MOLTENI & C. DEI F.LLI ALITTI S.P.A.; Firenze, IT.

(72) Opfinder: Angela Franca *Gasparotti; IT.

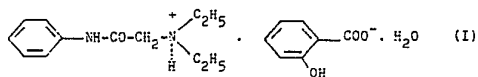
(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Hofman-Bang & Boutard

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af lido-
cainsalicylat-monohydrat

(57) Sammendrag:

3510-81

Den hidtil ukendte forbindelse lidocainsalicylat-mono-
hydrat med formelen

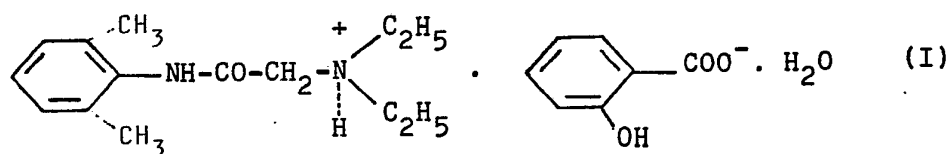


fremstilles ved, at man omsætter ækvimolære mængder
lidocain og salicylsyre i den mindst mulige mængde
vand eller den mindst mulige mængde af et vandigt or-
ganisk opløsningsmiddel, hvorefter man inddamper opløs-
ningen til tørhed.

Forbindelsen (I) er et kraftigt virkende lokalbedøvende
middel, som også har antiarrhythmisk virkning på hjertet.

DK 149884 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af det hidtil ukendte lidocainsalt lidocainsalicylat-monohydrat med formlen



5 og fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte.

En med det ifølge opfindelsen fremstillede salt nært beslægtet forbindelse er 3-hydroxy-2-naphthoatet af lidocain. Fra Chemical Abstracts 86, 21795d (1977), vides det, at denne forbindelse har en forhøjet aktivitetsvarighed, men der anføres intet om forbindelsens toxicitet eller om dens bedøvende eller antiarrhythmiske virkninger. Derimod vides det, at den er yderst tungtopløselig i vand, og at den derfor ikke kan formuleres i injicerbar form.

15 Lidocain er en forbindelse, som i et stykke tid har været kendt som et lokalbedøvende middel, og forbindelsen anvendes især klinisk til forskellige former for infiltrationsanæstesi. For nylig har det vist sig, at lidocain også har en udmærket antiarrhythmisk virkning på hjertet, hvilket er grunden til, at forbindelsen har været anvendt inden for cardiologien, specielt ved øjeblikkelig behandling af coronarthrombose.

Når man taler om lidocain, skal man bemærke, at lidocain altid anvendes i form af et salt, specielt i form af hydrochloridet.

25 Dette skyldes, at den frie base er instabil, idet den let oxideres i luft, og da den har en ringe opløselighed i vand, er man nødsaget til at anvende et salt, der inde-

holder en vandopløselig anion. Da alle de undersøgte salte udviser den samme aktivitet som lidocain, anvender man i praksis altid lidocain-hydrochlorid, som er det billigste og mest simple af saltene. Med den foreliggende opfindelse tilvejebringes saltet lidocainsalicylat-mono-
5 hydrat (I). Dette er et salt af lidocain med salicylsyre, som ganske overraskende har vist sig at besidde en bedøvende virkning og en antiarrhythmisk virkning, som overstiger virkningerne af lidocain, både med hensyn til intensiteten og med hensyn til varigheden. Det terapeutiske indeks af den omhandlede forbindelse har ligeledes vist sig at være betydeligt større end det tilsvarende indeks for lidocain, og der har ved administrationen ikke vist sig nogen efterfølgende bivirkninger. Derfor kan den om-
10 handlede forbindelse anvendes i minimale doser og under maksimale sikkerhedsomstændigheder. Lidocainsalicylat-monohydrat fremstilles ifølge opfindelsen ved, at man opløser ækvimolære mængder af lidocain og salicylsyre i den mindst mulige mængde vand eller den mindst mulige mængde af et vandigt organisk opløsningsmiddel, hvorefter det dannede salt skilles fra ved afdampning af opløsnings-
15 midlet.

I det første reaktionstrin kan man bekvemt anvende ethanol, methanol, acetone eller dioxan som organisk opløsningsmiddel. Under udkrystallisationen af saltet kan
25 man bekvemt anvende benzen eller vand som opløsningsmiddel. Under alle omstændigheder skal de anvendte organiske opløsningsmidler indeholde mindst 1% vand. Ifølge en foretrukken udførelsesform for fremgangsmåden fremstiller man forbindelsen (I) som beskrevet i det følgende eksempel, som henviser til tegningen, hvor:
30

fig. 1 er et U.V. spektrum af den fremstillede forbindelse med bølgelængden som abscisse og den procentvise absorptions som ordinat;

5 fig. 2 er et I.R. spektrum af den fremstillede forbindelse med frekvensen som abscisse og den procentvise transmission som ordinat;

fig. 3 er I.R. spektrene af henholdsvis lidocain og salicylsyre, ligeledes med frekvensen som abscisse og transmissionen (i %) som ordinat, og

10 fig. 4 er NMR-spektret af den fremstillede forbindelse med feltstyrken som abscisse og absorptionen som ordinat.

EKSEMPEL

750 g (3,2 mol) basisk lidocain opløses i 750 ml 90% ethanol. Under omrøring tilsætter man langsomt 442 g
15 (3,2 mol) salicylsyre. Den klare opløsning anbringes i en rotationsinddamper, og opløsningsmidlet destilleres fra under vacuum. Det herved opnåede stof genopløses i 2599 ml kogende benzen, og efter en eventuel filtrering hensættes opløsningen til afkøling.

20 Ved afkøling udkrystalliserer lidocainsalicylat-mono-hydrat i form af gennemsigtige krystaller med et smeltepunkt på 64-70 °C. Der opnås 1125 g salt svarende til 90% af det teoretiske udbytte. Saltet krystalliseres påny fra benzen (100 g salt i 200 ml benzen). Produktet,
25 som herved opnås, udviser følgende analyseresultater:

- smp. 68-70 °C
- procentvis analyse for $C_{21}H_{28}N_2O_4 \cdot H_2O$; m.v. = 390,4
beregnet N 7,18 C 64,61 H 7,69
fundet 7,03 64,68 7,72

- Et U.V. spektrum (fig. 1) viser et absorptionsmaksimum ved 207 nm ($E_{1\%}^1 \text{ cm} = 1335$), en skulder ved ca. 230 nm og endnu et maksimum ved 303 nm ($E_{1\%}^1 \text{ cm} = 98$)
- Et I.R. spektrum i KBr (fig. 2) viser signifikante bånd ved 3440 og 3490 cm^{-1} , som tilskrives det phenoliske hydroxyl, og en bred absorption ved 2300 og 2500 cm^{-1} , som er typiske for ammoniumgrupper. Båndene ved 1022 og 1032 cm^{-1} , ved 962 og 972 cm^{-1} , ved 860 cm^{-1} og ved 385 cm^{-1} er meget karakteristiske. Alle de ovennævnte bånd er specifikke og karakteristiske for lidocainsalicylat-monohydrat.

Båndene, som allerede er til stede i lidocain-spektret og i salicylsyre-spektret, er meget skarpere og mere opløste, når der er tale om lidocainsalicylat-monohydrat, hvilket tydeligt fremgår af en sammenligning imellem spektrene i fig. 3, hvori grafen 1 (den fuldt optrukne linie) viser I.R.-spektret af lidocain mens grafen 2 (den stiplede linie) viser I.R.-spektret af salicylsyre.

NMR-spektret i DMSO d_6 (fig. 4) viser ved lave felter signaler ved δ 9,95 δ 7,7, δ 7,8, δ 7,1, δ 6,8 og δ 6,7, hvilke signaler henholdsvis skyldes en NH-gruppe, en OH-gruppe, NH^+ -gruppe og enten de tre aromatiske protoner i lidocain-systemet eller de fire aromatiske protoner i salicylsyre-systemet.

Særligt signifikante er værdierne med relation til de grupper, som sidder ved siden af diethylaminogruppen i aminoeddikesyre, hvilke værdier, på grund af nitrogenets saltdannende virkning, undergår en forskydning imod lavere felter end felterne for basisk lidocain. Det signal, der kan tilskrives aminoeddikesyrens CH_2 -gruppe, befinder sig således ved δ 3,82, hvilket skal sammenlignes med værdien δ 3,11 for basisk lidocain. Signalet for ethyl-

gruppens CH_2 er til stede som en kvartet centreret ved $\delta 3,01$ ($\delta 2,61$ for basisk lidocain), og signalet for ethylgruppens CH_3 er til stede som en triplet centreret ved $\delta 1,2$ ($\delta 1,08$ for basisk lidocain). Endelig findes
5 der ved $\delta 2,12$ en singlet, som kan tilskrives methyl-grupperne i den aromatiske ring.

Som tidligere anført besidder den omhandlede forbindelse lokalbedøvende egenskaber, hvilket kan demonstreres såvel ved infiltration i huden som ved anbringelse på slimhin-
10 derne.

Den anæstetiske virkning ved infiltration i huden blev bestemt ved en interdermisk compholyx-metode på huden på ryggen af marsvin i overensstemmelse med E. Bühlring og F. Wajda "Biological comparison of local anesthetics",
15 J. Pharmacol. Exp. Ther. 85, 78-84, 1945, idet man noterede antallet af negative reaktioner på seks passende stimuleringer med passende mellemrum efter indgivelse af medikamentet.

De opnåede resultater er anført i den efterfølgende tabel
20 1, hvori hver værdi er gennemsnittet af bestemmelseerne på tre forskellige dyr. Ved injektionerne anvendtes opløsninger af forbindelsen (I) i destilleret vand.

TABEL 1

Lokalanæstetisk virkning ved dermisk infiltration af lidocainsalicylat-monohydrat i marsvin i koncentrationer på 0,5%

Tid efter administrationen i minutter	2	5	10	15	30	40	60
Antal stimuleringer ikke efterfulgt af en respons	6	6	6	5,6	0,3	0	0
Vurdering af den anæstetiske virkning	100	100	100	93	5	0	0
maksimal virkning = 100							

Den samme test til vurdering af den anæstetiske virkning blev gentaget, idet man sammenlignede med lidocain-hydrochlorid ved injektion af lige store volumener af 1% opløsninger af lidocain-hydrochlorid og lidocainsalicylat-monohydrat.

5

Resultaterne fremgår af den efterfølgende tabel 2, hvori hver værdi er gennemsnittet af bestemmelserne på ni forskellige dyr.

TABEL 2

Sammenligning mellem den lokalanæstetiske virkning af lidocainsalicylat-monohydrat (L.S.) og lidocain-hydrochlorid (L.C.) ved dermisk infiltration i marsvin med lige store volumener i koncentrationer på 1%.

Tid efter administrationen i minutter		2	5	10	15	30	40	60
Antal stimulationer ikke efterfulgt af en respons	L.C.	6	6	6	3,7	2,2	0,7	0
	L.S.	6	6	6	6	2,8	2,4	1,6
Vurdering af den anæstetiske virkning Maksimal virkning = 100	L.C.	100	100	100	62	37	12	0
	L.S.	100	100	100	100	43	40	17

Ved analyse ved de i tabel 1 og tabel 2 givne data kan man konkludere, at lidocainsalicylat-monohydrat udviser maksimal anæstetisk virkning, også i koncentrationer på 0,5%. Denne virkning kan let eftervises, og den er fuldstændig
5 reversibel. Desuden har lidocainsalicylat-monohydrat en lokalanæstetisk virkning, som ikke blot overstiger virkningen af lidocain-hydrochlorid, men som også opretholdes over et meget længere tidsrum.

Den lokalanæstetiske virkning ved påføring på slimhinderne
10 blev bedømt ved bedøvelse af hornhinderne hos kaniner i overensstemmelse med proceduren beskrevet af T. Soliman, J. Pharmacol. Exp. Ther. 11, 1, 1918.

Påny optalte man antallet af negative reaktioner på seks
15 passende mekaniske stimulationer i på forhånd fastlagte tidsrum efter administrationen af forbindelsen.

Resultaterne, som opnåedes med 0,5% vandige opløsninger af lidocainsalicylat-monohydrat, fremgår af den efterfølgende tabel 3, hvori hver værdi er gennemsnittet af forsøg udført på tre forskellige dyr.

TABEL 3

Lokalanæstetisk virkning ved direkte påføring af lidocainsalicylat-monohydrat på 0,5% på hornhinderne hos kaniner.

Tid efter administrationen i minutter	5	10	15	20	30	45
Antal stimuleringer ikke efterfulgt af en respons	6	6	5	2,5	0	0
Vurdering af den anæstetiske virkning	100	100	83	42	0	0

Maksimal virkning = 100

Resultaterne opnået med 1% vandige opløsninger af lidocainsalicylat-monohydrat og lidocain-hydrochlorid påført i lige store volumener på hornhinderne af seks forskellige dyr (de anførte data er gennemsnitsværdier for de seks forsøg) fremgår af den følgende tabel:

TABEL 4

Sammenligning imellem den lokalanæstetiske virkning af lidocainsalicylat-monohydrat (L.S.) og lidocain-hydrochlorid (L.C.) ved påføring af lige store volumener af 1% opløsninger på hornhinderne hos kaniner

Tid efter administrationen i minutter		5	10	15	20	30	45
Antal stimuleringer ikke efterfulgt af en respons	L.C.	5,2	5	1,2	0	0	0
	L.S.	6	6	6	6	2	0
Vurdering af den anæstetiske virkning Maksimal virkning = 100	L.C.	87	83	20	0	0	0
	L.S.	100	100	100	100	33	0

En analyse af de i tabel 3 og 4 angivne data viser klart, at ved lokal bedøvelse ved topisk påføring udviser lidocainsalicylat-monohydrat en virkning på 100%, også ved en koncentration på 0,5%. En koncentration på 1% giver en optimal og fuldstændig lokalanæstetisk virkning i et tidsrum på 20 minutter. I den samme koncentration har lidocain-hydrochlorid kun en delvis virkning af meget begrænset varighed.

Det kan således konkluderes, at den hidtil ukendte forbindelse lidocainsalicylat-monohydrat er et kraftigt virkende lokalanæstetisk middel, såvel ved infiltration i huden som ved påføring på slimhinderne. Virkningen af forbindelsen optræder endog ved meget lave koncentrationer, den er fuldstændigt reversibel, og den overstiger virkningen af lidocain-hydrochlorid, såvel hvad angår intensitet som hvad angår varighed.

Dette resultat (som er ganske overraskende, når man tager i betragtning, at salicylationen i sig selv er fuldstændig uden anæstetisk virkning, og at alle andre lidocain-salte, der hidtil har været afprøvet, ikke har udvist en virkning, som afviger fra basisk lidocain) fremgår meget tydeligt af grafen på tegningens fig. 5, hvor abscissen angiver tiden i minutter, mens ordinaten angiver den anæstetiske virkning, idet den totale anæstesi repræsenteres ved værdien 100. Den stiplede kurve repræsenterer en 1% opløsning af lidocain-hydrochlorid, mens den fuldt optrukne kurve repræsenterer en 1% opløsning af lidocainsalicylat-monohydrat, hvilke opløsninger begge er påført hornhinden på kaniner i lige store volumener.

Den antiarrhythmiske (antifibrillatoriske) virkning af den hidtil ukendte forbindelse blev afprøvet på kaniner ved en metode beskrevet af L. Szekeres og G.Y.J. Papp i "Experimental Cardia Arrhythmias and Antiarrhythmic Drugs", p.64-69, Akedemias Kiedo, Budapest.

Ved denne metode induceres en arrhythmi ved langsom injektion (mere end 30 sekunder) af en 2% vandig opløsning af BaCl_2 i den marginale vene i øret i en standarddosering på 4 mg/kg legemsvægt. Denne dosering bevirker en øjeblikkelig tilsynekomst af rytmeforstyrrelser, som vedvarer mere end 30 minutter. Arrhythmien begynder med polymorfe extrasystoler af ventrikulær oprindelse. Hjerteraktiviteten bedømmes ved optegning af elektrokardiogrammer.

Forsøgene blev udført ved administration af forbindelsen (I) til tolv kaniner, mens man indgav lidocain-hydrochlorid og -natriumsalicylat til tolv kaniner med henblik på at muliggøre en sammenligning. Der opnåedes følgende resultater:

1. Lidocainsalicylat-monohydrat er overordentlig effektiv

til at standse fibrillering. Den minimale effektive dosis er 2 mg/kg i en enkelt intravenøs indgivelse. En intravenøs dosis på 3 mg/kg er konstant effektiv til bestemmelse af en fuldstændig og øjeblikkelige restitution ad integrum.

Den minimale effektive dosis af lidocain-hydrochlorid er 4 mg/kg.

2. Den antifibrillatoriske virkning af lidocain-hydrochlorid i en intravenøs dosis på 4 mg/kg varede i intet tilfælde mere end 7 minutter og 30 sekunder, idet varigheden lå imellem denne maksimale værdi og en minimal værdi på 2 minutter og 30 sekunder. I en intravenøs dosis på 3-4 mg/kg bevirkede lidocainsalicylat-monohydrat en kontrol af hjertearrhythmien i et minimalt tidspunkt på 14 minutter. I 25% af tilfældene vendte arrhythmien ikke tilbage.

3. Ved intravenøs injektion i doser på mellem 1,4 og 3,6 mg/kg modificerer natriumsalicylat ikke hjertearrhythmien på nogen måde. Når lidocain-hydrochlorid injiceres intravenøst i doser på 4 mg/kg efter injektionen af natriumsalicylat, udviser hydrochloridet den samme antifibrillatoriske virkning, som kan eftervises på dyr, der ikke tidligere er behandlet med natriumsalicylat. I alle de udførte forsøg havde virkningen en varighed på mindre end 2 minutter og 30 sekunder. Dette viser klart, at aktiviteten in vivo af lidocainsalicylat-monohydrat ikke skyldes summen af aktiviteterne af lidocain og af salicylationen, men at der derimod er tale om en ny virkning, som er karakteristisk for den hidtil ukendte forbindelse.

Med henblik på tydeligere at vise de under punkterne 1, 2 og 3 angivne egenskaber viser tegningens fig. 6 en karakteristisk del af det præcordiale elektrokardiogram bestemt på kaniner under forskellige betingelser.

Grafen A_1 angår et kontroldyr. Grafen A_2 angiver en kanin

behandlet med 4 mg/kg BaCl_2 , hvor hjertearrhythmien hurtigt viser sig, hvorefter rytmen stabiliseres i en pulsus bigeminus-rytme. Grafen B_1 viser elektrokardiogrammet for den samme kanin i normal tilstand efter indgivelse af 4 mg/kg lidocain-hydrochlorid. Elektrokardiogrammet forblev som vist på grafen B_1 indtil det syvende minut, hvorefter hjertearrhythmien påny viste sig som angivet ved grafen B_2 . Arrhythmien findes stadig efter 10 minutter (C_1), hvorefter en behandling med lidocainsalicylat-monohydrat omgående afbryder arrhythmien, således at der opnås et normalt elektrokardiogram (C_2) i 15 minutter. Efter 15 minutters forløb optræder arrhythmien påny (C_3). Arrhythmien er stadig til stede efter 22 minutter (D_1), og en yderligere behandling med 4 mg/kg lidocain-hydrochlorid genetablerer den normale rytme (D_2). Denne antiarrhythmiske virkning varer kun i 4 minutter, hvorefter arrhythmien påny viser sig (D_3).

Man kan heraf udlede, at lidocainsalicylat-monohydrat har en øjeblikkelig antiarrhythmisk virkning, ligesom tilfældet er med lidocain, men virkningen af lidocainsalicylat-monohydrat opnås ved omkring den halve dosis og er således under anvendelse af en væsentlig mindre mængde. En meget vigtig faktor er ligeledes den kendsgerning, at den antiarrhythmiske virkning varer ved i mindst 15 minutter, og ofte forsvinder arrhythmien fuldstændig, hvilket skal sammenlignes med, at den maksimale varighed af virkningen af lidocain er 7 minutter.

Virkningen af lidocainsalicylat-monohydrat blev også bestemt med hensyn til den cardiodepressive virkning. I denne forbindelse er det velkendt at den antiarrhythmiske virkning i medikamenter ofte ledsages af en cardiodepressiv virkning, som gør disse medikamenter farlige eller praktisk uanvendelige. I tilfældet med lidocainsalicylat-monohydrat blev hjertets contractile kraft bestemt på ventrikelstrimler fra marsvin ved hjælp af præparater, som blev elektrisk styret ved

en frekvens på 2,5 Hz. Der gennemførtes også en bestemmelse af atriumfunktionens refraktærperiode på isolerede hjer-
teforkamre fra marsvin og af ventrikelfunktionens refrak-
tærperiode på strimler fra højre ventrikel (koblet sti-
mulerings metode beskrevet af W.C. Govier, J. Pharma-
col.Exp.Ther., 148, 100-105, 1965) 15 minutter efter ind-
givelsen af medikamentet.

Forsøget blev gennemført ved tre forskellige koncentrationer. Sammenligningsforsøg under identiske betingelser
blev gennemført med lidocain-hydrochlorid.

Resultaterne fremgår af den følgende tabel:

TABEL 5

"Cardiodepressiv" virkning af L.S. og L.C. udtrykt i % af
kontrollværdierne, som er givet tallet 100.

Præparation	Lidocain- hydrochlorid			Lidocainsalicylat- monohydrat		
	$10^{-6}M$	$10^{-5}M$	$10^{-4}M$	$10^{-6}M$	$10^{-5}M$	$10^{-4}M$
- Kontraktil kraft, ventrikelstrimler fra marsvin	93,9	93,4	50,4	100	92,7	50,9
- Hjertefrekvens, isoleret atrium fra marsvin	100	98,3	81,3	100	97	77,8
- Refraktærperiode, atriumfunktion, isoleret atrium fra marsvin	96,1	110	233	89,3	105	163
- Refraktærperiode, ventrikelfunktion højre ventrikel, strimler fra marsvin	102,6	90,7	203,2	100,7	88	150

Af resultaterne i tabel 5 kan det udledes, at der ikke er nogen cardiodepressiv virkning ved molære koncentrationer på mellem 10^{-6} og 10^{-5} .

- 5 Cardiodepressionen bliver tydelig ved molære koncentrationer på mellem 10^{-5} og 10^{-4} , dvs. ved koncentrationer, der er omkring 10 gange større end de koncentrationer, som opnås i blodet ved indgivelse af 2-4 mg/kg af medikamentet, dvs. ved indgivelse af den terapeutiske dosis. Det vil sige, at den hidtil ukendte forbindelse (I) med
- 10 hensyn til cardiodepressiv virkning har en sikkerhedsfaktor, der er større end 10.

En tilsvarende sikkerhedsmargin for den omhandlede forbindelse blev fundet ved bestemmelse af den akutte toksisitet.

- 15 LD₅₀-værdien for lidocainsalicylat-monohydratet fremgår af den efterfølgende tabel i sammenligning med LD₅₀-værdien for lidocain-hydrochlorid.

TABEL 6

- 20 Akut toxicitet af L.S. og L.C. i mus ved intravenøs administration.

Forbindelse	Antal dage	LD ₅₀ mg/kg	T.I.
L.C.	21	27	6,7
L.S.	21	36,5	12,16

- 25 Det fremgår, at toxiciteten af lidocainsalicylat-monohydratet ganske uventet er betydeligt mindre end toxiciteten af lidocain-hydrochlorid. Når man yderligere tager i betragtning, at den effektive gennemsnitlige dosering er 4 mg/kg for L.C. og 3 mg/kg for L.S., opnår man et meget mere favorabelt terapeutisk indeks (T.I.) med den nye forbindelse.

Sammenfattende kan det siges, at lidocainsalicylat-mono-
hydrat helt uventet har vist sig at være et kraftigt vir-
kende lokalbedøvende middel og antiarrhythmisk middel,
hvis virkninger ikke kan udledes af de enkelte virkninger
5 af lidocain og af salicylationen.

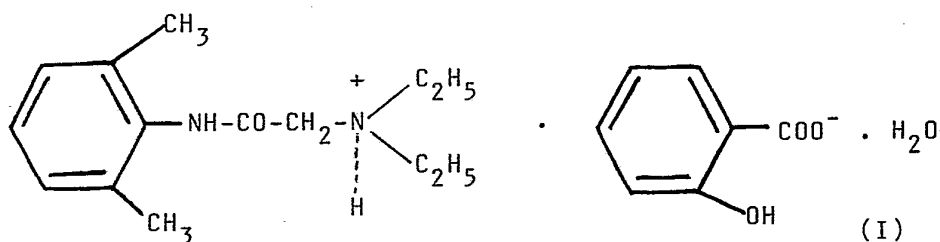
Med hensyn til den antiarrhythmiske virkning gælder det,
at denne er mere intens og specielt af længere varighed
end virkningen af de normale lidocainsalte, hvilket gør
det muligt at opnå en fuldstændig og ofte definitiv hin-
10 dring af en alvorlig ventrikelarrhythmie ved intravenøs
indgivelse af en enkelt dosis.

Som lokalbedøvende middel anvendes lidocainsalicylat-mono-
hydrat fortrinsvis klinisk i fortynding med vand eller
fedtstoffer i en koncentration på 0,1 til 10%.

15 Når lidocainsalicylat-monohydrat anvendes klinisk som anti-
arrhythmisk middel, injiceres forbindelsen fortrinsvis
intravenøst i fortynding med vand i koncentrationer på
0,1 til 10%.

P a t e n t k r a v :

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af lidocain-salicylat-monohydrat med formlen



- 5 k e n d e t e g n e t ved, at man opløser ækvimolære mængder af lidocain og salicylsyre i den mindst mulige mængde vand eller den mindst mulige mængde af et vandigt organisk opløsningsmiddel, hvorefter det dannede salt skilles fra ved afdampning af opløsningsmidlet.

- 10 2. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det vandige organiske opløsningsmiddel er valgt blandt ethanol, methanol, acetone og dioxan, og at opløsningsmidlet indeholder mindst 1% vand.

Fremdragne publikationer:

Chemical Abstracts 86, 21795 d (1977).

Fig. 1

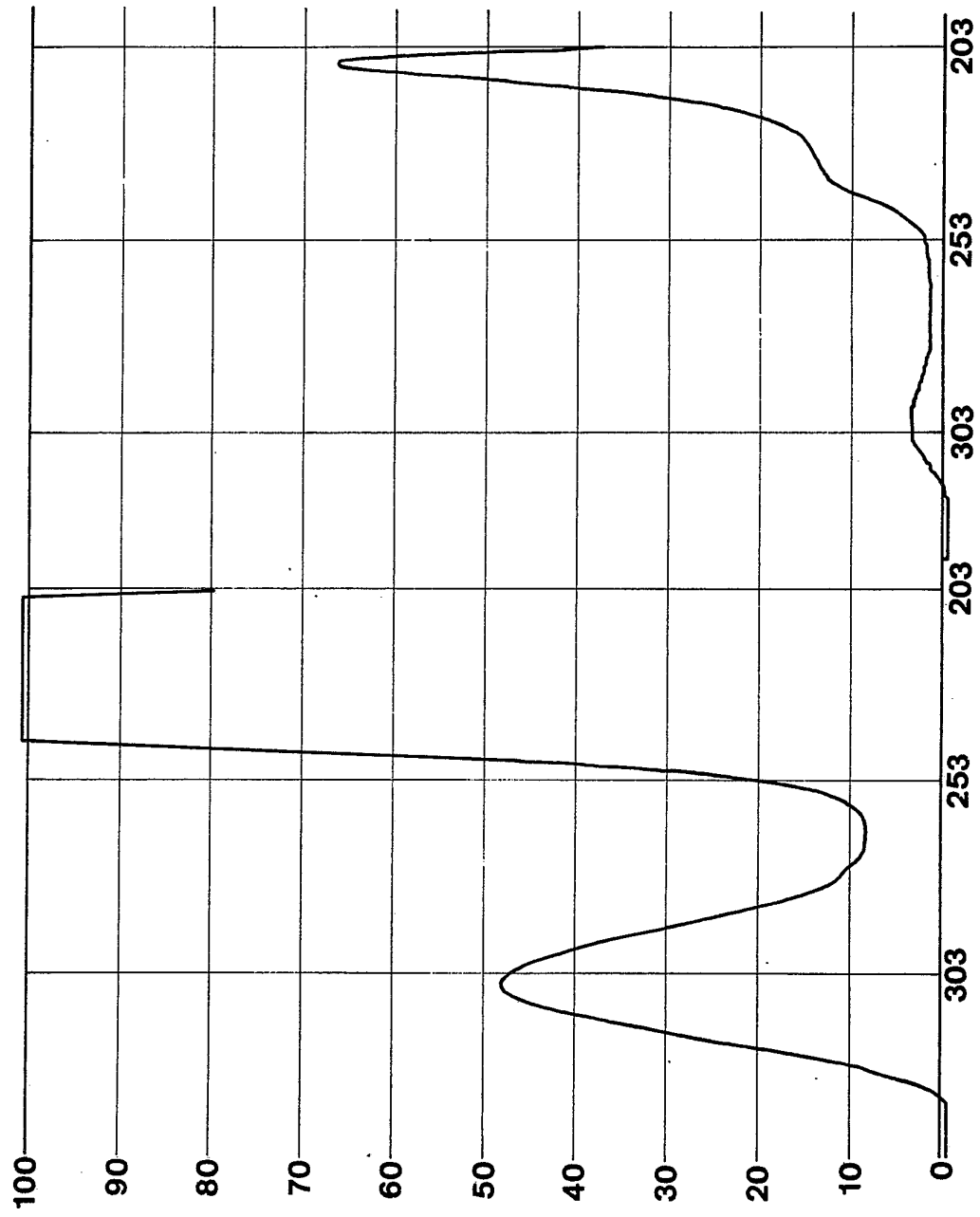


Fig. 2

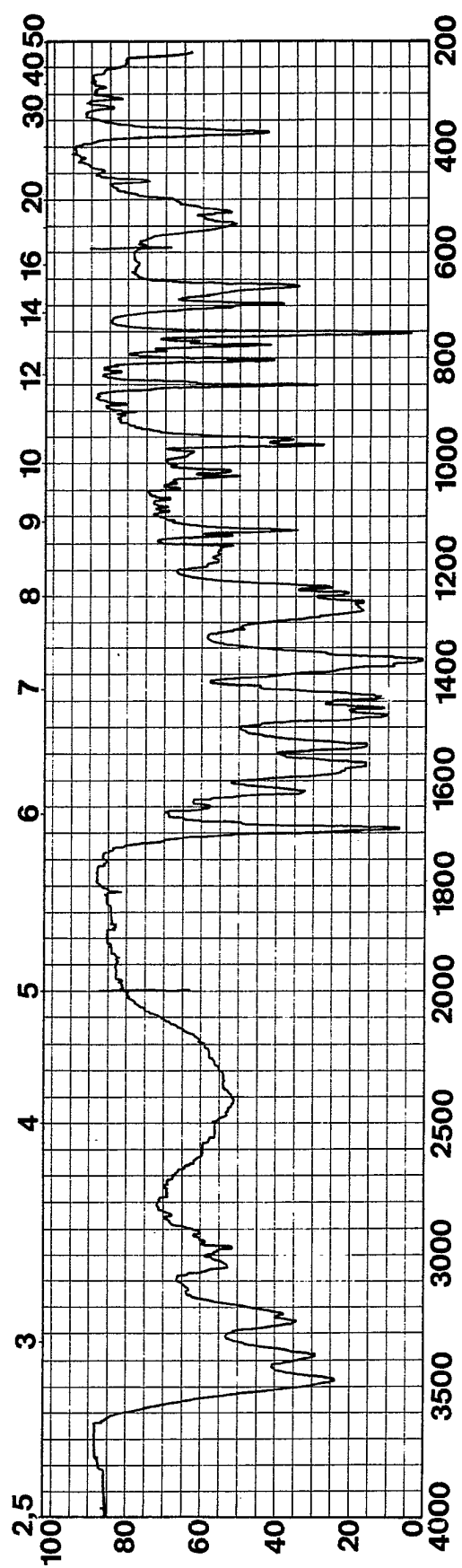


Fig. 3

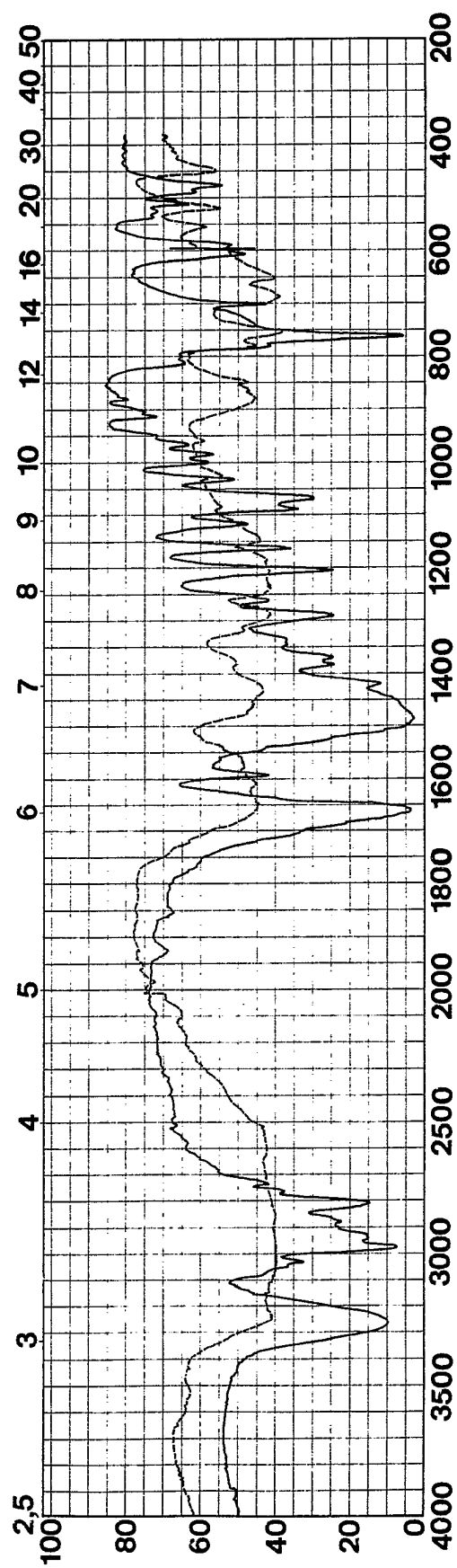


FIG. 4

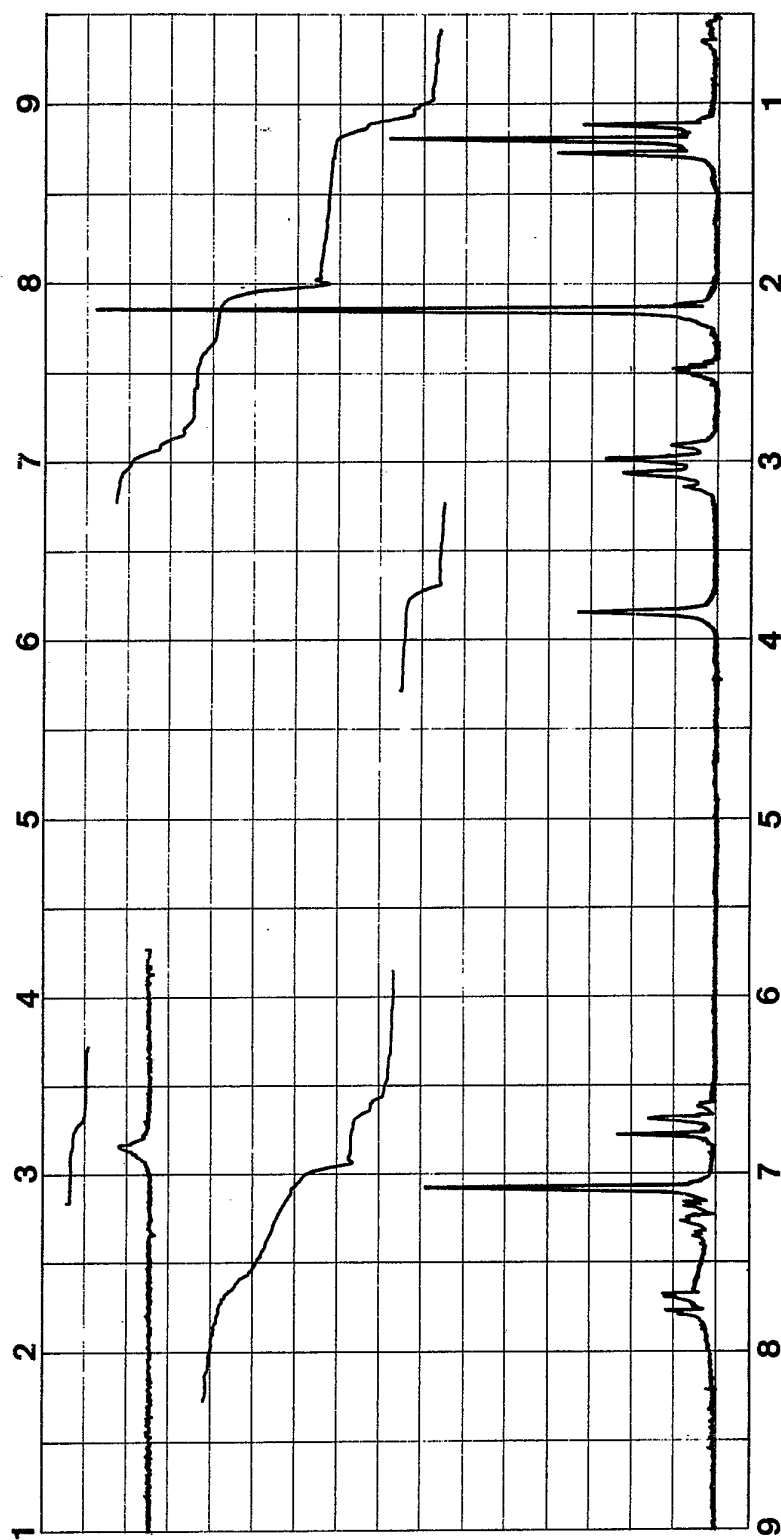


FIG. 5

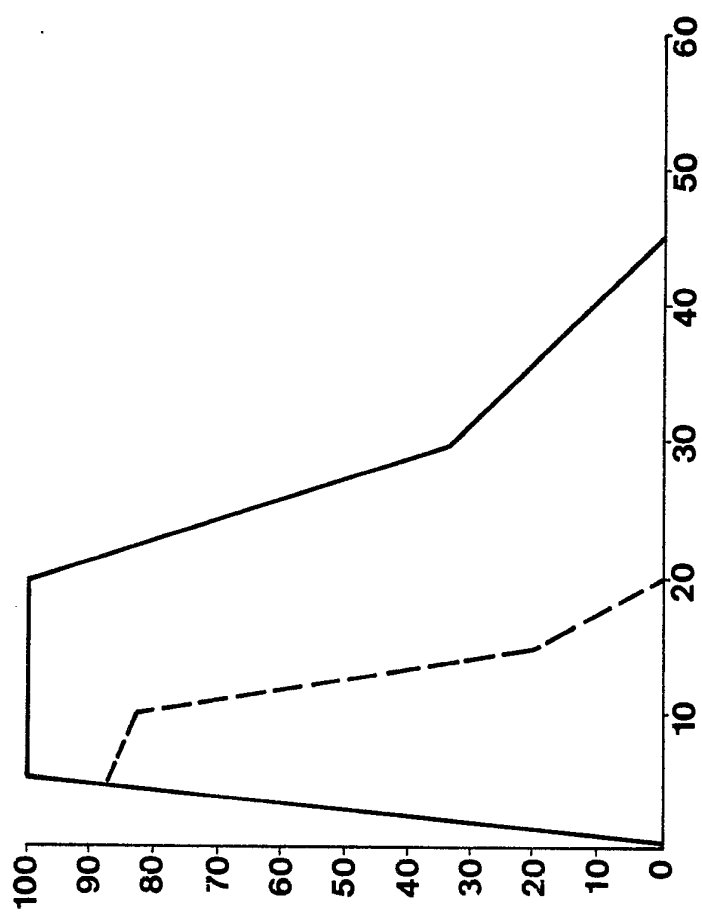


FIG 6

