



C (45) Patentti myönnetty

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5 Patent meddelat 27 03 1993

A 61K 33/06, 9/14

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	872871
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	29.06.87
(24) Alkuperä - Löpnummer	29.06.87
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	02.01.88
(44) Nähtävöskipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.06.93
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
01.07.86 FR 8609515 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Sandoz A.G., Lichtstrasse 35, 4002 Basel, Switzerland, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Gailly, Jean-Marc, 92 rue Guy de Maupassant, 45100 Orléans, France, (FR)
2. Gomez, Daniel, 11 rue de Limare, 45000 Orléans, France, (FR)
3. Burguière, Martine, Résidence les Florales, rue Eugène Turbat, 45100 Orléans, France, (FR)
4. Gens, André, 760 Avenue de Loiret, 45160 Olivet, France, (FR)
5. Remy, Jean, 100 rue de l'orée du Bois, 45590 St. Cyr en Val, France, (FR)

(74) Asiamies - Ombud: Papula Rein Lahtela Oy

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi
Förfarande för framställning av en farmaceutisk komposition

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FR A 2081364 (A 61k 27/00), SE C 462014 (A 61K 9/20)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön kohteena on kiinteä pysyvä sokeriton ja natriumia sisältämätön farmaseuttinen kalsiumaine-kokoomus, joka sisältää orgaanista kalsiumsuolaa, kalsiumkarbonaattia sekä orgaanista polykarboksyylihap-poa.

Uppfinningen gäller en fast sockerfri och natriumfri farmaceutisk kalciumkomposition som innehåller en organisk kalciumsalt, kalciumkarbonat och en organisk polykarboxylsyra.

MENETELMÄ FARMASEUTTISEN KOOSTUMUKSEN VALMISTAMISEKSI -
FÖRFARANDE FÖR FRAMSTÄLLNING AV EN FARMACEUTISK KOMPO-
SITION

5 Esillä oleva keksintö liittyy kalsiumsuoloja sisältäviin farmaseuttisiin ainekoostumuksiin, jotka on tarkoitettu suun kautta (oraalisesti) annettaviksi.

 Kalsiumsuolat ovat hyvin tunnettuja kalsiumpuutoksien ja niistä aiheutuvien oireiden hoidossa.
10 Hyväksyttävää ja tehokasta hoitoa varten farmaseuttisten kalsiumainekoostumusten, jotka pohjautuvat tällaisiin suoloihin, täytyy sisältää korkeita pitoisuuksia kalsiumioneja riittävän kalsiummäärän kehoon assiloitumisen mahdollistamiseksi. Käytännössä jatkuvaan kalsiumhoitoon tulee kysymykseen vain oraalinen antotapa.
15 Eräs hyvin vakiintunut oraalinen farmaseuttinen kalsiumainekoostumus koostuu poretabletista, joka sisältää kalsiumglukonolaktaattia (tunnetaan myös kalsiumlaktoglukonaattina ja kalsiumlaktatiglukonaattina), kalsiumkarbonaattia, natriumbikarbonaattia, sitruunahappoa
20 ja ruokosokeria. Ennen käyttöä tabletti liuotetaan lasilliseen vettä, jolloin saadaan kupliva (pore)juoma. Jatkuva hoidossa tällainen ainekoostumus natrium- ja sokerisisältöineen voi olla epäedullinen kohteille,
25 joiden on noudatettava matalan natriumionipitoisuuden omaavaa ruokavaliota ja lääkkeitä, tai diabetestä sairastaville kohteille. Lisäksi kupliva juoma voi aiheuttaa ruoansulatus- ja mahahäiriöitä.

 Laajojen kokeiden jälkeen nyt on keksitty
30 menetelmä edullisen pysyvän, sokerittoman ja oleellisesti natriumia sisältämättömän kalsiumkoostumuksen valmistamiseksi, jolla saavutetaan korkea kalsiumionimäärä yksikköannosta kohti ja joka lisäksi on helposti ja nopeasti veteen liukeneva. Se voidaan formuloida
35 myös siten, että se sisältää mahdollisimman vähän apuaineita, jotka voivat aiheuttaa sivuvaikutuksia.

 Esillä oleva keksintö liittyy siten pysyvän,

sokerittoman ja oleellisesti natriumia sisältämättömän farmaseuttisen ainekoostumuksen valmistukseen, joka sisältää orgaanista kalsiumsuolaa, kalsiumkarbonaattia ja orgaanista ei-aromaattista polykarboksyylihappoa.

5 Esillä oleva keksintö tuo esiin menetelmän veteen liuotettavan, sokerittoman farmaseuttisen kalsiumkoostumuksen valmistamiseksi. Menetelmässä valmistetaan olennaisesti natriumia sisältämätön, farmaseuttisesti hyväksyttävä jauhemuoto seostamalla keskenään orgaanista glukoni- tai maitohapon kalsiumsuolaa, kalsiumkarbonaattia ja orgaanista ei-aromaattista polykarboksyylihappoa, joka valitaan ryhmästä, johon kuuluu fumaarihappo, viinihappo, omenahappo ja sitruunahappo, siten, että orgaanisen kalsiumsuolan painosuhde kalsiumkarbonaattiin on n. 35:1 - 5:1 ja kalsiumkarbonaatin painosuhde orgaaniseen polykarboksyylihappoon on n. 1:3 - 1:6.

 Sopivat keksinnön mukaisessa menetelmässä käytettävät orgaaniset kalsiumsuolat omaavat edullisesti yli 5 tai jopa 10 prosentin kalsiumionipitoisuuden. Orgaaniset kalsiumsuolat ovat edullisesti glukonohapon ja/tai maitohapon kalsiumsuoloja, erityisesti kalsiumglukonaatti, kalsiumlaktaatti ja kalsiumglukonolaktaatti, edullisemmin kalsiumglukonolaktaatti. Nämä orgaaniset kalsiumsuolat ovat tunnettuja; kalsiumglukonolaktaattia voidaan valmistaa esim. US patentin no 1 267 760 mukaisesti. Kalsiumglukonolaktaatin kalsiumpitoisuus on n. 12 - 13 p-%, esim. 12,92 p-%.

 Keksinnön mukaisissa ainekoostumuksissa käytetty orgaaninen polykarboksyylihappo on edullisesti matalan molekyyllipainon omaava happo, esim. aina 6 hiiliatomiin saakka, ja sopivasti fumaarihappo tai orgaaninen hydroksipolykarboksyylihappo, kuten viinihappo, omenahappo tai sitruunahappo. Orgaaninen polykarboksyylihappo on edullisesti sitruunahappo. Edullisesti käytetään happojen vedettämiä muotoja.

 Keksinnön mukaisesti valmistettu ainekoostumus

sisältää korkeita määriä kalsiumioneja. Annosta kohti valitaan orgaanisen kalsiumsuolan ja kalsiumkarbonaatin kokonaismääräksi sopivasti n. 200 - 1000 mg kalsiumioneja, edullisesti n. 500 mg. Orgaanisen kalsiumsuolan painosuhde kalsiumkarbonaattiin nähden on sopivasti 35:1 - 5:1, edullisesti 25:1 - 8:1, ja se voi olla esim. n. 23:1 tai 10:1. Kalsiumkarbonaatin ja orgaanisen polykarboksyylihapon painosuhde on sopivasti 1:3 - 1:6, esim. 1:3.5 - 1:4.5, ja edullisesti n. 1:4.

10 Liuoksen, joka on valmistettu liuottamalla keksinnön mukaista ainekoostumusta esim. 100 ml veteen, pH on sopivasti 3.6 - 4, esim. 3.75 - 3.92.

Keksinnön mukaiset ainekoostumukset sisältävät edullisesti hiilihydraatitonta makeutusainetta. Sopiviin hiilihydraatittomiin makeutusaineisiin kuuluu L-aspartyyli-L-fenyylialaniinimetyyliesteri (tunnettu nimellä Aspartam^R), syklaamihappo tai sen kalsiumsuola tai edullisesti sakarinaatti, esim. ammonium- tai erityisesti kalsiumsakarinaatti. Kun keksinnön mukaiset ainekoostumukset sisältävät hiilihydraatitonta makeutusainetta, niin hiilihydraatittoman makeutusaineen painosuhde kalsiumkarbonaattiin nähden on edullisesti n. 1:5 - 1:20, erityisesti 1:7.5 - 1:15.

20 Keksinnön mukaiset ainekoostumukset voivat edullisesti sisältää makuaineita, kuten sitruuna-, appelsiini-, greippi-, vadelma-, mansikka-, mustaviinimarja-, tai aprikoosimakuaineita, edullisesti sitruunaa.

30 Haluttaessa keksinnön mukaiset ainekoostumukset voivat sisältää aina 0.2 p-% saakka liukuainetta, edullisesti kolloidista silikaa (tunnetaan esim. nimellä Aerosil).

35 Keksinnön mukaisesti valmistetut ainekoostumukset voivat olla täysin ilman natriumia ja sokeria tai ne voivat sisältää, läsnäolevien lisäapuaaineiden yhteydessä, vain merkityksettömiä määriä natriumia. Edullisesti tällaiset ainekoostumukset eivät sisällä

natriumia sisältäviä apuaineita ja ovat täysin natriumia sisältämättömiä.

Keksinnön mukaisesti valmistetut ainekoostumukset ovat edullisesti jauheen muodossa. Jauhemuodossa
5 olevien ainekoostumuksien partikkelikoko on halkaisijaltaan esim. 20 - 1000 mikronia, edullisesti 50 - 750 mikronia; edullisimmin ainakin 80 % jauheesta on partikkelikokohalkaisijaltaan 60 - 500 mikronia. Tällaiset jauheet voidaan valmistaa tunneteilla menetelmillä,
10 esim. eri aineosat voidaan seostaa kuivana esim. rumpumikserissä/-sekoittimessa. Seoksen hyvän jakautumisen saamiseksi jokainen aineosa voidaan käsitellä, esim. seuloa ennen sekoitusvaihetta jokaisen aineosan keskipartikkelikoon samanlaiseksi saamiseksi. Lopullisessa
15 ainekoostumuksessa pieninä määrinä olevat aineosat, kuten hiilihydraatiton makeutusaine ja makuaine, laimennetaan sopivasti osaan orgaanista polykarboksyylihappoa tai kalsiumsuoloja ennen seostamista muihin aineosiin.

20 Eräs erityisen edullinen keksinnön mukaisesti valmistettu koostumus on sokeriton ja natriumia sisältämätön ainekoostumus, joka sisältää kalsiumglukonolaktaattia, kalsiumkarbonaattia, sitruunahappoa, hiilihydraatitonta makeutusainetta, edullisesti kalsiumsakarinaattia tai aspartaamia, ja mahdollisesti makuainetta
25 painosuhteissa, jotka on esitetty edellä eri aineosille. Tällainen ainekoostumus on jauheen muodossa.

Saadut jauheet eivät ole hygroskooppisia, ja ne omaavat hyvät liukuominaisuudet. Yllättäen keksinnön
30 mukaisesti valmistetut ainekoostumukset liukenevat hyvin veteen dekantterilasissa ja liukeneminen tapahtuu hyvin lyhyessä ajassa, esim. alle 1 min tai jopa 30 s, verrattuna edellä mainittujen tekniikan tasosta tunnettujen poretablettien 3 minuuttiin. Keksinnön mukaisesti
35 valmistetut ainekoostumukset liukenevat vain kevyesti poreilemalla ja niistä saadaan ei-kupliiva liuos, joka ei muodosta sakkaumia lasin seinämiin. Niiden maha-ja

suolistosiedettävyys on hyvä. Ne voidaan liuottaa myöhemmin kuvattujen esimerkkien mukaisesti.

Kliiniset kokeet ovat osoittaneet, että keksinnön mukaisesti valmistetut ainekoostumukset ovat
5 hyvin siedettäviä ja ne omaavat erittäin hyväksyttävän maun. Kalsiumionit absorboituvat hyvin. Keksinnön mukaisilla ainekoostumuksilla vältetään epäedulliset vaikutukset hormoneihin, kuten PTH:hon, somatotropiini C:hen, CRGHP:hen (kalsitoniiniprekursori).

10 Keksinnön mukaisesti valmistettuja ainekoostumuksia voidaan käyttää hypokalsemian hoidossa antamaan korkeita kalsiumioniannoksia, esim. tyydytettäessä raskaana olevien tai imettävien naisten sekä kasvavien lasten lisääntynyt kalsiumin tarve; osteoporoosin hoi-
15 dossa, osteopatian hoidossa, riisitaudin ja luun pehmenemistaudin hoidossa spesifisen hoidon lisänä, tetanian ja latentin tetanian hoidossa, sekä tukihoitona allergisten tilojen hoidossa. Natriumin ja sokerin puuttumisen johdosta keksinnön mukaisesti valmistetut
20 ainekoostumukset ovat erityisen sopivia kohteille, jotka noudattavat matalan natriumpitoisuuden omaavaa ruokavaliota, tai diabeetikoille. Lopulliset liuokset eivät ole merkittävästi poreilevia, joten keksinnön mukaiset ainekoostumukset ovat erittäin sopivia jatku-
25 viin hoitoihin, esim. osteoporoosin hoitoon.

Keksinnön mukaisesti valmistetut ainekoostumukset ovat edullisesti yksikköannosmuodossa. Yksikköannoksen kalsiumsisältö voi vaihdella riippuen esim. hoitotarpeesta ja annos voi sisältää esim. 200 - 1000
30 mg kalsiumekvivalenttia, esim. 500 mg kalsiumioneja. Edullisesti jauhemuodossa olevat keksinnön mukaisesti valmistetut ainekoostumukset on pakattu annospusseihin esim. 500 mg kalsiumannoksen omaavien yksikköannosten toimittamiseksi. Pakkaus koostuu edullisesti paperista,
35 alumiinista ja/tai polyetyleenistä tai muusta kuumassa kovettuvasta aineesta. Paperin neliömassa on edullisesti 30 - 60 g/m², esim. 40 g/m². Alumiinilevyn paksuus on

edullisesti 9 - 20 mikronia, esim. 9 mikronia. Polyetyleenin neliömassa on edullisesti 20 - 50 g/m², esim. 25 g/m². Pussipakkaus käsittää edullisesti 3 kerrosta: paperi- (uloin), alumiini- ja polyetyleenikerroksen.

5 Koostumuksen yksikköannosmuodon paino on edullisesti n. 4 - 5 g. Hapon määrä yksikköannosmuotoa kohti on n. 0.6 - 0.7 g, esim. 0.62 - 0.65 g, jos makuainetta ei ole läsnä. Kun makuainetta on läsnä, sen määrä on edullisesti n. 0.85 - 1.5 g, esim. 1.2 - 1.3
10 g.

Ammonium- ja kalsiumsakarinaatti tunnetaan myös sakariiniammoniumsuoana ja sakariinikalsiumsuolana.

Seuraavat esimerkit, joissa lämpötilat on annettu Celsius-asteina, havainnollistavat esillä olevaa keksintöä.

Esimerkki 1

Valmistetaan seuraavan ainekoostumuksen omaava jauhe:

20	Yksikköannospitoisuus/g	
	Ainekoostumus A	
	Kalsiumglukonolaktaatti	2.940 ¹⁾
	Kalsiumkarbonaatti	0.300 ²⁾
	Sitruunahappo (vedetön)	1.220
25	Ammoniumsakarinaatti	0.020
	Makuaine - sitruuna tai appelsiini (jauhe)	0.020

	Yhteensä	4.500

30 1) vastaa 379.85 mg kalsiumioneja

2) vastaa 120.12 mg kalsiumioneja

140 l sekoittimessa sekoitetaan keskenään 29.4 kg kalsiumglukonolaktaattia, 3 kg kalsiumkarbonaattia (seulottu 0.8 mm mesh läpi) ja 12.2 kg rakeistettua
35 vedetöntä sitruunahappoa 5 min ajan (seos I). 1.6 kg määrään tätä seosta lisätään 0.2 kg ammoniumsakarinaattia ja 0.2 kg sitruuna- tai appelsiinimakuainetta ja

tätä seosta sekoitetaan 5 min ajan (seos II). Seokset I ja II seulotaan (1 mm mesh) ja seostetaan keskenään 10 min ajan saaden 45 kg ainekoostumusta A. Seos riittää 10000 annospussin täyttämiseen, joista jokainen pussi
 5 sisältää 4.5 g edellä mainittua ainekoostumusta A ja n. 500 mg kalsiumioneja.

Esimerkki 2

Seuraavat ainekoostumukset B - H voidaan valmistaa analogiseen tapaan esimerkin 1 kanssa.

10		Yksikköannospitoisuudet/g		
		B	C	D
	Kalsiumglukonolaktaatti	3.405	2.940	3.250
	Kalsiumkarbonaatti	0.150	0.300	0.200
	Sitruunahappo (vedetön)	0.625	1.215	0.880
15	Aspartaami	-	0.025	-
	Ammoniumsakarinaatti	0.020	-	0.020
	Makuaine - sitruuna tai appelsiini (jauhe)	-	0.020	0.050
		-----	-----	-----
20	Yhteensä	4.200	4.500	4.400

		Yksikköannospitoisuus/g	
		E	F
	Kalsiumglukonolaktaatti	3.405	2.940
25	Kalsiumkarbonaatti	0.150	0.300
	Sitruunahappo (vedetön)	0.625	1.220
	Kalsiumsakarinaatti	0.020	0.020
	Makuaine - sitruuna tai appelsiini (jauhe)	-	0.020
		-----	-----
30	Yhteensä	4.200	4.500

		Yksikköannospitoisuus/g	
		G	H
35	Kalsiumglukonolaktaatti	2.940	3.405
	Kalsiumkarbonaatti	0.300	0.150
	Sitruunahappo (vedetön)	1.220	0.625

Aspartaami	0.020	0.020
Makuaine - sitruuna tai appelsiini (jauhe)	0.020	-
	-----	-----
5 Yhteensä	4.500	4.200

Esimerkistä 1 ja 2 saaduilla ainekoostumuksilla täytetään annospussit, jotka on valmistettu monikerroslevyistä, jotka koostuvat 40 g/m² paperista, 9 mikronin paksuisesta alumiinista ja 25 g/m² paksuisesta polyetyleenistä, pussien täyttö- ja pakkauskoneessa (Wolkogon-tyyppi), jolloin saadaan 80 täytettyä annospussia (7 cm²) minuutissa. Annospussien reunat suljetaan kuumentamalla.

Sitten suljetut pussit pakataan 6 yksikön ryhmiksi pahvilaatikoihin. Niitä voidaan säilyttää pitkiä aikoja ilman, että ainekoostumus muuttuu merkittävästi.

Käytössä avatun annospussin sisältö liuotetaan veteen tai, makuaineita sisältämättömien ainekoostumusten tapauksissa, vesipitoiseen juomaan, kuten appelsiini- tai sitruunamehuun, tai tuoremehuun. Pussin sisältö kaadetaan edullisesti ensin astiaan, jonka jälkeen lisätään vesi tai liuotusneste ainekoostumuksen nopean liukenemisen aikaansaamiseksi. Käytetyn yhden pussin sisällön liuottava liuosmäärä voi vaihdella käyttäjän maun mukaan; täydellisen liukenemisen aikaansaamiseksi näiden pussien sisältö tulee edullisesti liuottaa nestemäärään, joka on suurempi kuin n. 30 ml (esim. 70 - 80 ml) ja tarvittaessa sekoitetaan.

Näiden annospussien sisältö liukenee 20 - 30 sekunnissa, jolloin saadaan kirkas, sedimentitön ja miellyttävän maun omaava liuos.

Edellä mainituissa esimerkeissä valmistettujen ainekoostumusten A ja B tyyppillisiä ominaisuuksia on esitetty seuraavassa:

	Ainekoostumus	Ainekoostumus
Valumisnopeus	A	B
(100 g jauhetta)	5 s	7 s
Pakkautuvuustilavuus		
5 (100 g jauhetta)		
V_0 (kaatotilavuus)	144 ml	150 ml
V_{10} (ravistustilavuus)	132 ml	140 ml
V_{500} (ravistustilavuus)	114 ml	118 ml
Liukenemisnopeus (100 ml)	1 min	1 min
10 Liuoksen pH (100 ml)	3.75	3.92
<u>Partikkelikoon halkaisija</u>	A	B
< 63 mikronia	4.1 %	4.3 %
	A	B
Seuraava fraktio		
15 > 63 mikronia	15.5 %	19.2 %
Seuraava fraktio		
> 100 mikronia	17.4 %	22.8 %
Seuraava fraktio		
> 160 mikronia	17.2 %	19.3 %
20 Seuraava fraktio		
> 250 mikronia	31 %	27.6 %
Seuraava fraktio		
> 500 mikronia	14.65 %	7.8 %
<u>Valumisnopeuskoe</u>		
25 100 g jauhoa asetetaan standardoituun suppiloon ja mitataan aika, joka kuluu jauhon valuessa suppilon läpi mittalasiin. Hyvän liukuominaisuuden omaavien jauheiden valumisaika on vähemmän kuin 10 s.		
<u>Ravistustilavuuskoe</u>		
30 Valumisnopeuskokeesta saadun, mittalasissa olevan jauheen tilavuus määritetään ennen ravistusta (V_0) ja 10 (V_{10}) sekä 500 (V_{500}) ravistuskerran jälkeen. Hyvän liukuominaisuuden omaavilla jauheilla erotus $V_{10} - V_{500}$ täytyy olla pienempi kuin 25 ml.		

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Menetelmä vesiliuokseen liuotettavan, so-
kerittoman farmaseuttisen kalsiumkoostumuksen valmis-
tamiseksi, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan
olennaisesti natriumia sisältämätön, farmaseuttisesti
hyväksyttävä jauhemuoto seostamalla keskenään orgaani-
sta glukoni- tai maitohapon kalsiumsuolaa, kalsiumkar-
bonaattia ja orgaanista ei-aromaattista polykarboksyy-
lihappoa, joka valitaan ryhmästä, johon kuuluu fumaari-
happo, viinihappo, omenahappo ja sitruunahappo, siten,
että orgaanisen kalsiumsuolan painosuhte kalsiumkarbo-
naattiin on n. 35:1 - 5:1 ja kalsiumkarbonaatin paino-
suhde orgaaniseen polykarboksyylihappoon on n. 1:3 -
1:6.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että orgaaninen kalsiumsuola on
kalsiumglukonolaktaatti.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että orgaanisen kalsiumsuolan
painosuhte kalsiumkarbonaattiin on n. 25:1 - 8:1.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että koostumuksen kokonaiskal-
siums sisältö on n. 500 mg per annos.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että orgaaninen polykarboksyy-
lihappo on sitruunahappo.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että kalsiumkarbonaatin pai-
nosuhde orgaaniseen polykarboksyylihappoon on n. 1:3.5
- 1:4.5.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että jauhe saatetaan yksikkö-
annosmuotoon, jonka kalsiums sisältö vastaa n. 200 - 1000
mg kalsiumioneja.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että koostumus pakataan annos-

pusseihin.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että koostumukseen lisätään
makuaineita.

5 10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että koostumukseen lisätään
hiilihydraatitonta makeutusainetta.

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että hiilihydraatiton makeutu-
10 saine on L-aspartyyli-L-fenyylialaniini.

PATENTKRAV

1. Förfarande för framställning av en i en vattenlösning lösbar, sockerfri farmaceutisk kalcium-
- 5 sammansättning, k ä n n e t e c k n a t därav, att en väsentligen natriumfri, farmaceutiskt godtagbar pulverform framställs genom att suspendera organiskt kalciumsalt av glukon- eller mjölksyra, kalciumkarbonat och en organisk icke aromatisk polykarboxylsyra, vilken väljs
- 10 ur en grupp, till vilken hör fumarsyra, vinsyra, äppelsyra och citronsyra så, att viktförhållandet mellan det organiska kalciumsaltet och kalciumkarbonat är ca. 35:1 - 5:1 och viktförhållandet mellan kalciumkarbonatet och den organiska polykarboxylsyran är ca. 1:3 - 1:6.
- 15 2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att det organiska kalciumsaltet är kalciumglukonolaktat.
3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att viktförhållandet mellan
- 20 det organiska kalciumsaltet och kalciumkarbonat är ca. 25:1 - 8:1.
4. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att sammansättningens totala kalciuminnehåll är ca. 500 mg per dos.
- 25 5. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att den organiska polykarboxylsyran är citronsyra.
6. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att viktförhållandet mellan
- 30 kalciumkarbonat och den organiska polykarboxylsyran är ca. 1:3,5 - 1:4,5.
7. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att pulvret bringas i en enhetsdosform, vars kalciuminnehåll motsvarar ca. 200 -
- 35 1000 mg kalciumjoner.
8. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att sammansättningen packas i

dospåsar.

9. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n -
n e t e c k n a t därav, att till sammansättningen
tillförs smakämnen.

5 10. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n -
n e t e c k n a t därav, att till sammansättningen
tillförs kolhydratfritt sötningsmedel.

11. Förfarande enligt patentkrav 10, k ä n -
n e t e c k n a t därav, att det kolhydratfria söt-
10 ningsmedlet är L-aspartyl-L-fenylalanin.