

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 860480 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **860480**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
A61K 33/06

(22) Tekemispäivä - Ingningsdag - Filing date **03.06.1985**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **03.02.1986**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **03.02.1986**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **03.06.1985 PCT/US1985/001038**
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

04.06.1984 US 617008

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Armour Pharmaceutical Company, 303 South Broadway Tarrytown, New York, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Abbruscato, Victor J., United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Nelson, Roger E., United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Suurihiheksisiä antasidijauheita.

Antacidpulver med stor täthet.

Suuritiheyksisiä antasidijauheita

Tämä keksintö koskee parannettuja antasidikoostumuksia. Tarkemmin ilmaistuna tämä keksintö koskee suuritiheyksisiä antasidijauheita, joista voidaan valmistaa tavanomaisia annostusmuotoja, kuten tabletteja ja kapsleita, joissa aktiivisen antasidin määrää annosta kohden on suurennettu.

Antasidikoostumukset on suunniteltu mahassa olevan liian hapon aiheuttamien liikahappoisuuden ja siihen liittyvien tilojen helpottamiseen. Tällaisen antasidikoostumuksen tulisi mm. neutraloida riittävä määrä mahan suolahappoa ja säilyttää vaikutuksensa mahassa tapahtuvan ruuansulatuksen ajan; riittävien ja toistuvien annosten tulisi olla liikahappoisuuspotilaan niveltävissä; sillä ei saisi olla sivuvaikutuksia, kuten mahan ärsytystä; ja sen tulisi säilyttää antasidiset ominaisuutensa, niin että sopiva määrä aktiivista ainetta tulee otetuksi pitkäaikaisessa käytössä.

Antasidikoostumuksia on valmistettu erilaisiin muotoihin, kuten liuoksiksi, suspensioiksi, emulsioiksi, jauheiksi, kapseleiksi ja tableteiksi. Koostumus sisältää kussakin tapauksessa antasidisesti vaikuttavaa ainetta, kuten geeliä, joka koostuu rinnan kuivatusta alumiinihydroksidista ja magnesiumkarbonaatista, dihydroksialumiininitriumkarbonaattia, magnesiumtrisilikaattia, alumiinihydroksidia, emäksisiä alumiinikarbonaatteja, magnesiumhydroksidia, tms. Antasidikoostumuksilla hoidettujen tilojen ja sairauksien hoidossa saavutettava edullinen vaste on suoraan verrannollinen niellyn antasidin määrän ja sen vaikutuksen keston mahassa.

Antasidikoostumuksen tabletti- tai kapselimuoto on potilaalle mukavampi kuin nestemäiset antasidikoostumukset. Näitä voidaan pitää mukana pienessä pakkauksessa ja ottaa tarvittaessa ilman annosten mittaamiseen käytettävää lisävarustetta, kuten lusikkaa. Näiden kiinteiden muotojen

kätevyys tekee niistä suosittuja antasidikoostumuslajeja. Tähän asti tunnetut kiinteät antasidituotteet sisältävät kuitenkin suhteellisen pieniä määriä vaikuttavia antasidiaineosia tablettia tai kapselia kohden. Ja koska kaps-
 5 lien tai tablettien kokoa ei voida oleellisesti suurentaa tekemättä niistä liian suuria ihmisten käytettäviksi, on pakko ottaa useita annoksia ja suurentaa ottotiheyttä toivottavien terapeutistien tulosten saavuttamiseksi. Antasidijauheen suurempi tiheys tekisi kuitenkin mahdol-
 10 liseksi pienemmän kapseli- tai tablettikoon.

Suuritiheyksisten antasidijauheiden käytön toisena etuna on se, että ne ovat paremmin virtaavia ja suoraan puristettavissa kuin tiheydeltään pienemmät jauheet. Tämän ominaisuuden ansiosta jauheista voidaan helpommin
 15 tehdä kapseleita ja tabletteja, ja ne voidaan käsitellä suorapuristusmenetelmällä. Tämä menetelmä on halvempi kuin märkärakeistusmenetelmä, jota tyypillisesti käytetään pienempitiheyksisten jauheiden käsittelyyn.

Tämän keksinnön päämääränä on siten saada aikaan
 20 kiinteitä antasidikoostumuksia, joilla on suuri irto- tai näennäistiheys.

Keksinnön toisena päämääränä on saada aikaan menetelmä antasidijauheiden, joilla on suuri irto- tai näennäistiheys, valmistamiseksi.

25 Tämän keksinnön nämä ja muut päämäärät käyvät ilmi seuraavasta kuvauksesta.

Yleisesti ilmaistuna tämän keksinnön mukaiset suuritiheyksiset antasidijauheet valmistetaan: valmista-
 malla magnesium- ja alumiiniyhdisteiden vesiliuokset;
 30 saostamalla magnesium- ja alumiiniyhdisteet samanaikaisesti reaktorissa alkalimetalli- tai ammoniumhydroksidilla pH-arvossa korkeintaan 8,5; säädetään pH mahdollisesti arvoon 9 - 10 emäksisellä liuoksella jälkisaostusvai-
 heessa; lisätään mahdollisesti alkali- tai ammoniumsuolaa
 35 jälkisaostusvaiheessa; ja tehdään sakasta jauhe.

Erilaiset metallihydroksidien yhdistelmät ovat alalla ennestään tunnettuja, ja niitä käytetään erilaisiin tarkoituksiin, mm. terapeuttisina aineina mahan liikkahappoisuuden hoitoon. Nämä ja muun tyyppiset antasidiset yhdisteet voidaan valmistaa jauheiden muotoon, joista puolestaan voidaan muodostaa sopivan annoksen sisältäviä tabletteja ja kapseleita. Täten valmistettujen antasidijauheiden näennäistiheys on normaalisti suunnilleen alueella $0,1 - 0,4 \text{ g/cm}^3$

Tämän patenttihakemuksen tekijät ovat keksineet menetelmän, jolla voidaan valmistaa antasidijauhetta joiden näennäistiheys on suurempi kuin $0,5 \text{ g/cm}^3$. Tällaisten suuritiheyksisten jauheiden käyttö tekee mahdolliseksi aktiivisten antasidien antamisen suurempina määrinä tavallisen kokoisissa tableteissa tai kapseleissa.

Täten tuotettujen jauheiden koostumus on normaalisti alueella:

$$\begin{aligned} M_g O &= 25 - 40 \text{ p-}\% \\ Al_2 O_3 &= 15 - 25 \text{ p-}\% \text{ ja} \\ A &= 6 - 20 \text{ p-}\%, \end{aligned}$$

jossa A on jokin anioni tai anionien seos.

Tämän keksinnön käytännön toteutuksessa voidaan käyttää mitä tahansa vesiliukoisia alumiiniyhdisteitä, kuten alumiinihalogenidia, alkalimetallialuminaattia, alumiinitraattia, alumiinisulfaattia, tms. Samoin voidaan käyttää mitä tahansa vesiliukoista magnesiumyhdistettä, kuten magnesiumhalogenidia, magnesiumnitraattia, magnesiumsulfaattia tms.

Tämän keksinnön toinen suoritusmuoto koskee vesiliukoisten kalsiumyhdisteiden sisällyttämistä tuotteeseen, jolloin saadaan antasidijauhe, jossa magnesium on kokonaan tai osittain korvattu kalsiumilla.

Anioni A voi olla OH^- , Cl^- , HCO_3^- , CO_3^{2-} , HSO_4^- , SO_4^{2-} , HPO_4^{2-} , $H_2PO_4^-$ tai PO_4^{3-} .

Tämän keksinnön mukaista menetelmää toteutetta-

essa sekoitetaan reagoivien aineiden vesiliuokset, jolloin haluttu antasidinen kompleksi saostuu, ja muodostetaan sakasta jauhe seuraavasti:

Alumiiniyhdisteen, magnesiumyhdisteen ja natrium-
 5 hydroksidin vesiliukoisia annostellaan samanaikaisesti reaktoriin sellaisella nopeudella, että pH pysyy arvon 8,5 alapuolella, jolloin magnesiumalumiiniantasidi saostuu. Alumiini- ja magnesiumyhdisteliuokset voidaan mukavuuden vuoksi sekoittaa keskenään ennen annostelua reaktoriin. pH:n pitäminen arvossa alle 8,5 on ratkaisevaa
 10 saostusprosessissa suuritiheyksisen antasidijauheen saamiseksi. Reagoivia aineita lisätään normaalisti sellaisella nopeudella, että pH pysyy arvossa 7,5 - 8,5. Tämän pH-alueen havaittiin olevan optimaalinen antasidijauheiden,
 15 joiden tiheys on $0,5 - 1,1 \text{ g/cm}^3$, saamiseksi. pH-arvon ollessa yli 8,5 jauheen tiheys alenee, kun taas pH-arvossa alle 7,5 sakan pesuaika tulee liian pitkäksi.

Menetelmään voidaan sisällyttää jälkisaostusvaihe liukoisen magnesiumin häviön estämiseksi. Tämä
 20 jälkisaostusvaihe toteutetaan lisäämällä emästä, normaalisti natrium-, kalium- tai ammoniumhydroksidiliuosta, jolloin pH kohoaa arvoon 9 - 10 ilman hättävää vaikutusta jauheen tiheydelle. Suolan, kuten $\text{N}_2\text{CO}_3\text{:n}$, $\text{NaHCO}_3\text{:n}$, $\text{Na}_2\text{SO}_4\text{:n}$, $\text{NaHSO}_4\text{:n}$, $\text{NaH}_2\text{PO}_4\text{:n}$, $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{:n}$, $\text{Na}_3\text{PO}_4\text{:n}$ ja
 25 vastaavien, liuosta voidaan lisätä sekoittaen magnesiumalumiinisakkaan sakan sisältämän anionin korvaamiseksi lisäystä suolasta tulevalle anionille. Jos lähtöaineina ovat magnesium- tai alumiiniyhdisteet ovat esimerkiksi klorideja, bromideja tai fluorideja, korvataan kloridi-,
 30 bromidi- tai fluoridi-ionit sellaisilla anioneilla kuin karbonaatti, sulfaatti tai fosfaatti.

Joko jälkisaostusvaiheiden kautta tai ilman niitä saatu saostuma pestään ja siitä muodostetaan konsistenssiltaan paksua geeliä muistuttava kakku. Kakku hienonnetaan sitten uudelleen ja kuivataan lämpötilassa korkein-
 35

taan noin 150°C . Kuivaus tehdään menetelmillä ja laitteilla, joita käytetään materiaalien käsittelyssä jauheiksi, kuten uunikuivauksella, kylmäkuivauksella tai suihkutuskuiivauksella.

5 Tämän keksinnön mukaisen menetelmän eräänä tärkeänä puolena on alkalimetallihydroksidin tai ammoniumhydroksidin käyttö emäksenä vakio-pH-saostusmenetelmässä natriumkarbonaatin tai natriumvetykarbonaatin sijasta, vaikka pienet määrät karbonaatteja tai vetykarbonaatteja
10 ovatkin siedettävissä. On havaittu että saostuksella alkalimetallihydroksidin tai ammoniumhydroksidin läsnäollessa saadaan haluttuja suuritiheyksisiä antasidijauheita, kun taas saostus alkalikarbonaattien tai -vetykarbonaattien läsnäollessa johtaa antasidijauheiden,
15 joiden tiheys on pienempi kuin $0,5 \text{ g/cm}^3$, syntymiseen. Tämän keksinnön tätä ja muita puolia valaistaan tarkemmin seuraavin esimerkein.

Esimerkki 1

3000 g AlCl_3 :a , jonka Baume-tiheys oli 24° ,
20 sekoitettiin 3630 g:aan 50%:ista $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ -liuosta. 20 litran reaktoriin laitettiin 4500 l vettä, asetettiin paikalleen lakisekoitin ja käynnistettiin se asianmukaisen sekoituksen varmistamiseksi. Sekoitettua kloridiliuosta 6300 l 14,7%:ista NaOH-liuosta annosteltiin
25 samanaikaisesti 20 litran reaktoriin. Syöttönopeudet säädettiin sellaisiksi, että pH pysyi vakioarvossa 8,0 kokonaissaostusajan ollessa 46 min. Saostuksessa syntynyt liete jaettiin osiksi A, B, C ja D. Osaan A ei tehty mitään saostuksen jälkeistä lisäystä; osiin B ja C
30 lisättiin sen verran NaOH-liuosta, että pH kohosi arvoon, 0,0 ja vastaavasti 10,0. Osaan D lisättiin 0,5 l Na_2CO_3 -liuosta, jonka Baume-tiheys oli 16° , jolloin pH kohosi arvoon 9,5. Kukin osaliete pestiin, hienonnettiin ja suihkutuskuivattiin sitten jauheeksi ulostulolämpötilan ollessa 125°C . Saadut tulokset esitetään taulukossa I.

Taulukko I

<u>Ominaisuudet</u>		<u>Formulat</u>			
		<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>
paino-%	Al ₂ O ₃	23,4	22,6	21,7	20,9
"	MgO	30,9	32,6	32,5	31,6
"	Na	0,13	0,13	0,24	0,20
"	Cl	8,58	8,85	9,30	1,44
"	CO ₂	1,47	1,93	1,33	6,57
Näennäistiheys (g/cm ³)		1,0	1,0	1,0	0,68
pH Stat*	37°C:ssa , T ₅₀ (min)	2,8	2,8	2,3	3,2
	T ₉₀ (min)	10,3	12,3	11,3	5,3
ACC **	, ml 0,1N HCl/g	251	261	257	275
ACCD ***	, ml 0,1N HCl/cm ³	251	261	257	187

* pH Stat -testillä mitataan tässä ja jäljempänä antasidin reaktiivisuusastetta ja kokonaisneutralointikapasiteettia.

** ACC tarkoittaa haponkulutuskapasiteettia määritettynä pH-stat -titrauksella.

*** ACCD on ACC kerrottuna näennäistiheydellä.

pH-stat -titraus tehdään seuraavasti. Näytemäärä, jonka kokonaisoksidisisältö ($\text{Al}_2\text{O}_3 + \text{MgO}$) on täsmälleen 500 mg suspendoidaan 300 ml:aan deionisoitua vettä. Suspensio pidetään lämpötilassa $37 \pm 1^\circ\text{C}$ ja sitä sekoitetaan kierrosnopeudella 300 min^{-1} . Näyte titrataan 1,0 N HCl:lla sellaisella nopeudella, että pH pysyy vakioarvossa 3,0 ja rekisteröidään nauhapiirturille kulunut happotilavuus ajan funktiona. Titrausta jatketaan, kunnes happoa ei enää kulu. Määritetään ajat, jossa happo kuluttaa 50 % (T_{50}) ja 90 % (T_{90}) antasidista. ACC lasketaan jakamalla luku, joka saadaan kertomalla kymmenellä 1,0 N HCl:n kokonaiskulutus millilitroina, näytteen painolla (g).

Näennäistiheys määritetään laittamalla 15 - 20 g näytettä 250 ml:n tasapohjaiseen asteikolla varustettuun lieriöön. Lieriötä kopautetaan 60 kertaa (1 s:n nosto, 1 s:n pudotus; pudotuskorkeus 2,5 cm), ja luetaan tilavuus cm^3 :ina. Näennäistiheys (g/cm^3) on näytteen paino (g) jaettuna näytteen mitatulla tilavuudella.

Seuraavissa esimerkeissä noudatetaan samoja menetelmiä näennäistiheyden ja pH-stat -reaktiivisuuden ja kokonaisneutralointikapasiteetin määrittämiseksi.

Esimerkki 2

Toistettiin muuten esimerkin 1 mukainen saostusprosessi, mutta käytettiin natriumhydroksidin sijasta natriumkarbonaattiliuosta emäksenä saostuksessa ja siten saatu saostusliete jaettiin osiin E ja F. Saostuslietteen osalle E ei tehty mitään jälkilisäyskäsittelyä, kun taas osaan F lisättiin jälkeensä NaOH-liuosta, jolloin pH kohosi arvoon 9,0. Tulokset esitetään taulukossa II.

Taulukko II

<u>Ominaisuudet</u>		<u>Formula</u>	
5	paino-% Al_2O_3	40,7	23,8
	" MgO	10,12	24,5
	" Na	0,23	0,21
	" Cl	0,11	0,11
Näennäistiheys (g/cm^3)		0,42	0,24
10	pH Stat 35°C :ssa., T_{50} (min)	0,75	0,35
	T_{90} (min)	2,33	1,66
	ACC** ml 0,1N HCl/g	309	281
	ACCD*** ml 0,1N HCl/ cm^3	130	67

Tulokset osoittavat, että jauheiden, jotka tuotettiin käyttäen N_2CO_3 :a saostuksen, tiheydet olivat alle $0,5 \text{ g}/\text{m}^3$ ja että jauheella E oli myös alhainen MgO-pitoisuus, mikä on seurausta liukoisen magnesiumin häviöstä.

Esimerkki 3

3,7 l MgSO_4 -liuosta, jonka Baume-tiheys oli 34° , sekoitettiin 2,5 l:aan AlCl_3 -liuosta, jonka Baume-tiheys oli 24° . 3,5 l vettä laitettiin 20 ml:n reaktoriin, joka oli varustettu mekaanisella lakisekoittimella. Happoseos ja 5,1 l 14,7%:ista NaOH-liuosta annosteltiin annosteltiin samankaisesti reaktoriin. Virtausnopeudet säädettiin sellaisiksi, että pH pysyi vakioarvossa 7,4 ja saostusaika oli 48 min. Saatu liete jaettiin osiksi G, H, I ja J. Osaan G ei tehty jälkilisäystä; osiin H ja I lisättiin 1,0 ja vastaavasti 1,3 l Na_2CO_3 -liuosta, jonka Baume-tiheys oli 16° ; ja osaan J lisättiin jälkeen päin sen verran NaOH-liuosta, että pH kohosi arvoon 9,0.

Tulokset esitetään taulukossa III.

Taulukko III

<u>Ominaisuudet</u>		<u>Formulat</u>			
		<u>G</u>	<u>H</u>	<u>I</u>	<u>J</u>
5	paino-% Al_2O_3	24,9	21,5	21,0	18,5
	" MgO	26,1	30,1	30,6	31,8
	" Na	0,36	0,1	0,08	0,29
	" Cl	0,51	0,19	0,21	0,42
	" SO_4	14,41	9,43	8,22	14,34
10	" CO_2	0,85	4,7	5,9	1,59
	Näennäistiheys (g/cm^3)	0,74	0,59	0,54	0,83
	ph Stat* 37°C :ssa , T_{50} (min)	1,4	0,3	0,33	1,7
	T_{90} (min)	4,33	1,0	0,85	4,4
15	ACC** ml 0,1N HCl/g	247	259	259	239
	ACCD*** , 0,1N HCl/ cm^3	183	153	140	198

Na_2CO_3 -lisäys nosti CO_2 :n prosentuaalista osuutta formuloissa H ja I alentaen samalla sulfaatin määrää.

20 Esimerkki 4

Toistettiin muuten esimerkin 1 mukainen saostusprosessi, mutta säädettiin syöttönopeudet sellaisiksi, että pH pysyi vakioarvossa 8,9. Saostusliete jaettiin oksiksi K, L, M ja N. Osaan K ei tehty saostuksen jälkeistä lisäystä; osiin L, M ja N lisättiin 0,25, 0,35 ja vastaavasti 0,50 l Na_2CO -liuosta, jonka Baume-tiheys oli 16° . Loppu-pH:t olivat 9,5, 10,2 ja vastaavasti 10,5. Saadut tulokset esitetään taulukossa IV.

Taulukko IV

	<u>Ominaisuudet</u>	<u>Formulat</u>			
		<u>K</u>	<u>L</u>	<u>M</u>	<u>N</u>
5	paino-% Al_2O_3	21,2	20,4	20,9	20,0
	" MgO	32,2	32,1	32,1	32,3
	" Na	0,02	0,03	0,09	0,05
	" Cl	9,21	2,73	0,95	0,22
	" CO	2,60	6,50	8,33	8,64
10	Näennäistiheys (g/cm^3)	0,38	0,28	0,30	0,30
	ph Stat [*] 37°C:ssa , T_{50} (min)	3,6	1,3	1,6	1,3
	T_{90} (min)	17	12,3	12,0	10,7
	ACC ^{**} , ml 0,1N HCl/g	263	282	278	282
15	ACCD ^{***} , ml 0,1N HCl/ cm^3	100	79	83	85

20 Tulokset osoittavat, että jauheiden, jotka tuotettiin saostusvaiheessa vallitsevan pH:n ollessa yli 8,5, näennäistiheys oli alle $0,5 \text{ g}/\text{cm}^3$ ja niillä oli vastaavalla tavalla alhainen ACCD- arvo.

Esimerkki 5

25 Toistettiin esimerkin 1 mukainen saostusprosessi. Saostusliete jaettiin osiksi O, P, Q ja R. Osaan O ei tehty saostukseen jälkeen mitään lisäystä; osiin P ja Q lisättiin 300 ml ja vastaavasti 600 ml 14,5%:ista Na_2SO_4 -liuosta; osaan R lisättiin 0,5 l Na_2CO_3 -liuosta, jonka Baume-tiheys oli 16°. Tulokset esitetään taulukossa V.

Taulukko V

	<u>Ominaisuudet</u>	<u>O</u>	<u>Formulat</u>		
			<u>P</u>	<u>Q</u>	<u>R</u>
5	paino-% Al_2O_3	22,3	21,2	20,3	20,3
	" MgO	32,5	35,1	32,1	32,8
	" Na	0,07	0,13	0,19	0,19
	" Cl	8,77	3,55	11,39	0,85
	" SO_4	0,27	9,10	13,65	0,47
	" CO_2	1,88	1,62	1,19	8,80
10	Näennäistiheys (g/cm^3)	0,97	0,94	0,89	0,59
	pH Stat* 37°C :ssa T_{50} (min)	1,55	1,0	0,7	1,0
	T_{90} (min)	3,66	3,7	2,3	4,3
	ACC** , ml 0,1N HCl/g	245	246	245	275
15	ACCD*** , ml 0,1N HCl/ cm^3	238	231	218	162

Esimerkki 6

3000 g AlCl_3 :a, jinka Baume-tiheys oli 24° ,
 2928 g 50%:ista $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ -liuosta ja 533 g 50%:ista
 20 $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -liuosta laitettiin 20 litran reaktoriin,
 ja annettiin reagoida 14,7%:isen NaOH-liuoksen kanssa
 esimerkin mukaisesti. Siten saatu saostusliete jaet-
 tiin siksi S, T, U ja V. Osalle S ei tehty saostuksen
 jälkeistä lisäystä, ja osiin T, U ja V lisättiin 0,25,
 25 0,35 ja vastaavasti 0,50 l Na_2CO_3 -liuosta jonka Baume-ti-
 heys oli 16° . Tulokset esitetään taulukossa VI.

Taulukko VI

<u>Ominaisuudet</u>		<u>Formulat</u>			
		<u>S</u>	<u>T</u>	<u>U</u>	<u>V</u>
5	paino-% Al_2O_3	25,7	24,2	22,7	20,8
	" MgO	29,3	29,1	27,4	25,5
	" CaO	0,5	1,88	4,88	7,79
	" Na	0,044	0,041	0,083	0,097
	" Cl	7,43	1,49	1,33	1,03
10	Näennäistiheys (g/cm^3)	1,09	0,88	0,71	0,68
	pH Stat* 37°C:ssa T_{50} (min)	4,2	2,5	1,8	1,8
	T_{90} (min)	13	6,5	6,0	3,3
	ACC** , ml =,1N HCl/g	249	285	284	276
15	ACCD*** , ml =,1N HCl/cm ³	271,4	250,8	201,6	187,7

Tämä esimerkki valaisee kalsiumin sisällyttämistä suuritiheyksisiin alumiini-magnesiumantasidijauheisiin.

- Edellä kuvatulla tavalla valmistetuista keksinnön mukaisista suuritiheyksisistä jauheista voidaan puristaa tabletteja, tai se voidaan pakata halutun muotoisiin kapseluihin käyttämällä tavanomaisia tabletointi- ja kapselointimenettelyjä märkärakeistus ja suorapuristus mukaan luettuina.
- Vaikka keksintöä ei esitelty ja havainnollistettu tiettyjen suoritusmuotojen avulla, on ymmärrettävä, että voidaan käyttää hyväksi muita suoritusmuotoja, ja tehdä monia muutoksia ja muunnoksia poikkeamatta keksinnön hengestä ja liitteessä olevien patenttivaatimusten piiristä.

Patenttivaatimukset

Menetelmä

1. Tapa valmistaa antasidijauhetta, jonka näennäistiheys on vähintään $0,5 \text{ g/cm}^3$, t u n n e t t u siitä, että

5 a) valmistetaan vesiliuos vesiliukoisesta alumiiniyhdisteestä ja vähintään yhdestä yhdisteestä, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat vesiliukoiset magnesiumyhdisteet ja vesiliukoiset kalsiumyhdisteet;

b) mainitut yhdisteet saatetaan reagoimaan liuoksessa
10 pH-arvossa enintään 8,5 emäksen kanssa, joka on alkalimetallihydroksidi tai ammoniumhydroksidi alumiinia ja magnesiumia ja/tai kalsiumia sisältävien antasidikompleksien saostamiseksi; ja

c) saostetuista komplekseista muodostetaan jauhetta.

15 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen tapa, t u n n e t t u siitä, että pH-arvo pidetään saostuksen aikana alueella 7,5-8,5.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen tapa, t u n n e t t u siitä, että pH-arvo pidetään saostuksen aikana vakiona.

20 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen tapa, t u n n e t t u siitä, että saostetut kompleksit pestään, suspendoidaan uudelleen ja kuivataan jauheeksi.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen tapa, t u n n e t t u siitä, että vesiliukoinen magnesiumyhdiste ja vesiliukoinen kalsiumyhdiste on magnesium- tai kalsiumhalogenidi,
25 -nitraatti tai -sulfaatti.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen tapa, t u n n e t t u siitä, että vesiliukoinen alumiiniyhdiste on alumiinihalogenidi, alkalimetallialuminaatti, alumiininitraatti tai
30 alumiinisulfaatti.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen tapa, t u n n e t t u siitä, että emäs on natrium-, kalium- tai ammoniumhydroksidi.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen tapa, t u n n e t t u
35 t u siitä, että se lisäksi käsittää jälkisaostusvaiheen, jossa saostettuihin komplekseihin lisätään emästä pH-arvon korottamiseksi alueella 9-10.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen tapa, t u n n e t -
t u siitä, että emäs on natrium- kalium- tai ammoniumhydrok-
sidi.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen tapa, t u n n e t -
5 t u siitä, että se lisäksi käsittää jälkisaostusvaiheen,
jossa saostetut kompleksit sekoitetaan alkalimetalli- tai
ammoniumsuolan kanssa, jonka kationi on HCO_3^- , $\text{CO}_3^{=}$, HSO_4^- ,
 $\text{SO}_4^{=}$, H_2PO_4^- , $\text{HPO}_4^{=}$ tai $\text{PO}_4^{=}$, anionin tuomiseksi saostet-
tuihin komplekseihin.



Missing part

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökninga.

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US P 2880136 (424-156), 2923660 (424-157),
3245876 (424-157), 3272703 (424-156),
3573006 (A01m 11/00), 3591680 (A61k 27/00),
3879525 (C07b 35/00), 4145400 (C07F 7/00)

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

18.4.70 Risto Raito

Allekirjoitus