

Description

The present invention relates to the preparation of pharmaceutical compositions which are useful for treating esophageal and gastrointestinal irritations.

5 Esophageal pain, commonly experienced as heartburn; is symptomatic of gastric reflux. Gastric reflux occurs when small amounts of gastric juice and/or bile acids pass into the lower part of the esophagus and cause esophageal irritation. Typically, gastric reflux, which occurs after meals, especially large meals, is aggravated by bending over or lying down, and is a common occurrence in patients having a hiatal hernia, or a weakening of the esophageal sphincter. Severe episodes of gastric reflux may inflame the esophageal
10 mucosa and lead to the more serious condition of reflux esophagitis in which severe damage or loss of squamous epithelium of the lower part of the esophagus may occur. If esophagitis is persistent or severe, an inflammatory blockage of the esophagus may develop.

Persistent gastric reflux has been treated by attempting to reduce gastric volume, acidity of the gastric contents, and accelerate gastric emptying. Reduction in gastric acid is commonly effected by frequent
15 ingestion, for example, in hourly intervals, of antacid preparations such as aluminum hydroxide gel or magnesium hydroxide, etc. Other methods of treating gastric reflux include the administration of drugs such as bethanechol (Urecholine) and metachlopramide (Reglan), which increase the tone of the lower esophageal sphincter and accelerate gastric emptying. If these methods do not reverse the inflammatory process, surgical therapy is often recommended.

20 Another approach to the problem of gastric reflux comprises the administration of a preparation which forms a gelatinous foam or raft which floats on the stomach contents. The foam-containing antacid precedes the stomach contents into the esophagus when reflux occurs and helps to protect the mucosa from further irritation. The gelatinous foam is formed by the combination of an acid insoluble gelatinous material entrapping CO₂ gas. The present invention relates to improvements in the formulation of preparations which
25 are capable of forming such foams.

Heretofore known preparations used to create the afore-mentioned type foams comprise sodium bicarbonate and either solid compositions or liquid suspensions of alginic acid or its sodium salt. Exemplary of such prior art preparations include the product Gaviscon (Marion Laboratories) and compositions described in U.S. Patent No. US-A-4,140,760. Such known compositions contain relatively small amounts of
30 antacid material and relatively large amounts of sodium. Accordingly, they are not particularly effective when used by patients who require a substantial adjustment of gastric pH and/or problems can be encountered when they are used by patients who should not receive an excessive amount of sodium.

In our International Application published as WO 85/04806 (from which derives our copending European Application No. 85 9 02289.1, now EP-A-179858) we have disclosed antacid compositions which include
35 mangesium alginate and are useful for the suppression of gastric reflux. Preferred compositions there described have a low sodium content and include relatively large amounts of aluminum-containing antacid materials. It is also there suggested that such compositions can be conveniently and palatably formulated for dosage in the form of an aqueous suspension.

As we have subsequently discovered there is unfortunately a problem with the compositions of WO
40 85/04806, in that when formulated as aqueous suspensions there is a tendency for them to exhibit unpredictable fluctuations in viscosity, and indeed to gel and to form lumps.

We have investigated this phenomenon and (as appears hereinafter) found its cause and its cure; and it is therefore now the aim of the present invention to provide an improved antacid composition (and a method for its preparation) comprising both an aluminum-containing antacid and an alginic acid salt, useful for the
45 treatment of reflux esophagitis, which in aqueous suspension is substantially viscosity-stable and thus avoids the disadvantage of our previously-disclosed compositions.

According to one aspect of the present invention there is provided an aqueous antacid composition consisting essentially of an effective acid-neutralizing amount of an aluminum-containing antacid and an alginic acid salt, characterized in that said composition comprises an aluminum-containing antacid free or
50 substantially-free from materials which tend to form reaction products with the alginic acid salt that affect the viscosity of the composition, so that said composition therefore has a stabilized viscosity value such that over a period of twelve weeks viscosity changes therein do not exceed 50% at room temperature and/or 130% at 50 °C.

As noted above, the term 'viscosity-stable' is used herein to denote any aqueous antacid composition
55 wherein viscosity changes do not exceed 50% at room temperature and/or 130% at 50 °C, on storage for a period of twelve weeks. In practice however the compositions of this invention seem to be able to maintain a relatively stable viscosity starting from the time of formulation and continuing for a period of weeks, months or even years at room temperature, or at slightly-higher temperatures of 40 ° to 50 °C.

Another advantage of the present invention flows from the nature of the antacid material used in the aqueous suspension of the composition. By way of background, it is noted that the amount of antacid material that could be effectively incorporated heretofore in known floating antacid compositions was relatively small, and accordingly, such compositions were capable of neutralizing a limited amount of acid and did not substantially change the gastric pH. The present invention makes it possible to include in the composition a relatively large amount of antacid material which is effective in neutralizing excess gastric acid present in the stomach.

According to another aspect of this invention there is also provided a method for the preparation of a viscosity-stable aqueous antacid composition containing an alginic acid salt, which method comprises the steps of:

(A) forming an aqueous mixture of an alginic acid salt and an aluminum-containing antacid having a tendency to form reaction products with the alginic acid salt which affect the viscosity of said composition;

(B) forming a stabilized reaction product under conditions which include heating said aqueous mixture to an elevated temperature; and

(C) recovering the stabilized reaction product in a form which is capable of being used in an aqueous antacid composition which has a stabilized viscosity value such that over a period of twelve weeks viscosity changes therein do not exceed 50% at room temperature and/or 130% at 50 °C.

In a preferred mode of operation the aqueous mixture is heated to a temperature within the range of about 60 °C to about 90 °C for a period of time sufficient to form the reaction product, and said product is cooled to ambient temperature in a relatively short period of time, for example, within several minutes.

The antacid material is an aluminum-containing antacid material which is pharmaceutically acceptable and which is capable of neutralizing aqueous acid and in particular gastric acid. The antacid material may be a material such as aluminum hydroxide, or complexes thereof with magnesium hydroxide, magnesium trisilicate, magnesium carbonate or bicarbonate, sodium carbonate or bicarbonate, potassium carbonate or bicarbonate, calcium carbonate or bicarbonate. Complex antacids include the naturally occurring and synthetic materials such as hydrotalcite, magaldrate or complexes containing a nonstoichiometric mixture of carbonate, hydroxyl, sulfate, phosphate, silicate, aluminum and magnesium ions.

The preferred antacid material comprises aluminum hydroxide or magnesium carbonate and aluminum hydroxide in a combined form. This includes codried or coprecipitated powders of magnesium carbonate and aluminum hydroxide, and compounds such as the hydrotalcites having a formula $(Al)_w(Mg)_x(OH)_y(CO_3)_z$ and described in U.S. Patent No. 4,351,814. Preferred combined forms of material include $Al(OH)_3$ in an amount of about 30 to about 40 wt % (as Al_2O_3) and $MgCO_3$ in an amount of about 5 to about 20% (as MgO). A preferred composition is sold by Societe Des Produits Chimiques Alumineux (SPCA) and contains about 35% Al_2O_3 and about 12% MgO .

A particularly preferred antacid material for use in the practice of the present invention comprises an aluminum-containing ingredient including active and complexed aluminum and a magnesium carbonate ingredient in a ratio of 1:1 to 1:2. The term "active aluminum" means aluminum ions which have available reactive sites capable of reacting with a carboxylate anion such as an alginate anion. Active aluminum is present in aluminum compounds containing hydroxyl, carbonate or other weakly bonded ligands. The term "complexed aluminum" means aluminum which has no available active sites and which is not capable under room temperature and atmospheric pressure conditions of forming a reaction product with a carboxylate anion such as an alginate anion. Aluminum-magnesium complexes are examples of antacid materials containing complexed as well as active aluminum.

The total amount of antacid material present in the composition comprises an amount which when used in a method for the treatment of excess stomach acid is at least sufficient to neutralize excess gastric acid present in the stomach. The preferred aqueous suspensions of the present invention include an amount of antacid material which provides an acid-neutralizing capacity of 1 to 3 mEq/ml of suspension. The antacid material may be present in the composition of the present invention in an amount of 20 to 120 g/l.

Alginate salts for use in the practice of the present invention can be prepared, for example, from alginic acid, which is a polymeric material composed of 1,4' linked residues of α -D-mannuronic acid and β -L-guluronic acid. The proportions of mannuronic to guluronic acid residues varies and depends on the brown algae source from which the alginate is extracted. Table 1 shows the compositions of alginic acid obtained from various types of commercially important brown algae.

Table 1

Mannuronic Acid (M) and Guluronic Acid (G) Composition of Alginic Acid Obtained from Commercial Brown Algae				
Species	M Content (%)	G Content (%)	M/G Ratio	M/G Ratio Range
Macrocystis pyrifera	61	39	1.56	-
Ascophyllum nodosum	65	35	1.85(1.1)	1.40-1.95
Laminaria digitata	59	41	1.45	1.40-1.60
Laminaria hyperborea (stipes)	31	69	0.45	0.40-1.00
Ecklonia cava and Eisenia bicyclis	62	38	1.60	-

A thorough discussion of the structure and properties of alginic acid and a number of its commercially available salts is found in the trade publication of Kelco, Division of Merck and Co., Inc., entitled "Algin/hydrophilic Derivatives of Alginic Acid for Scientific Water Control" (second edition).

The varying composition of alginic acid and its derivatives is reflected in variations in certain of its physical properties including viscosity. Viscosity measurements of commercially available alginates using a Brookfield Model LVF Viscometer at 60 rpm with the appropriate spindle at 25 °C of 1 to 2% solutions range from 0.01 to 17 N s/m² (10 to 17,000 centipoises).

The amount of alginate salt present in the present composition is an amount which is sufficient to form a rigid or semi-rigid gel matrix throughout a substantial portion of an acidic medium. Preferably, the weight ratio of alginate salt to antacid material ranges from 1:1 to 1:2.

The preferred alginic acid salt for use in the present invention is the magnesium salt of alginic acid, although other salts may be used including, the sodium and potassium salts. The most preferred magnesium alginate exhibits a viscosity in a 7.5 wt % solution, of 0.01 to 2 N s/m² (10 to 2,000 cps), and preferably 1 to 1.7 N s/m² (1,000 to 1,700 cps), measured at 25 °C by the Brookfield Model LVT Viscometer at 12 rpm, using spindle No. 2.

The preferred magnesium alginate ingredient may be obtained commercially from Protan Scotia Marine, Inc., or be prepared by a number of methods, including the method disclosed in our WO 85/04806.

Compositions which contain, as essential ingredients, an antacid material and alginate salt as described above, and which are prepared according to the present invention as described below, are capable of being used as an antacid-composition. However, it is believed that the more widely used compositions will also include a material which produces a nontoxic gas when contacted with aqueous acid such as gastric acid. The gas-producing material may also function as an antacid material or it may be a gas-producing material which does not have antacid properties. The preferred gas-producing material is potassium bicarbonate, which, as mentioned above, has antacid properties.

Compositions which include a gas-producing material form a gas, after ingestion, as a result of reacting with gastric acid in the stomach. The gas is trapped in the alginic acid gel formed by the composition and is responsible for creating a gelatinous foamy mass of lower bulk density than the gastric contents. The gelatinous mass floats to the surface of the gastric contents and forms a physical barrier to gastric reflux, and precedes stomach contents into the esophagus.

The gas-producing material is present in an amount which provides sufficient volume of gas to cause the alginic acid gel to float to the surface of the gastric contents. For this purpose, preferred amounts of the gas-producing material are equal to about one-eighth to about one-third the weight of alginic acid salt. The rigidity, strength and thickness of the foamy mass formed by contact with gastric acid will depend upon the ratio of the gas-producing material to the alginate, upon the viscosity of the alginate, and on the presence of any divalent cations which function as a cross-linking agent. In certain applications of the present invention it is believed to be beneficial to include in the composition an effective cross-linking amount of a divalent cation such as calcium in the form of a salt, for example, calcium carbonate.

Compositions of the present invention in the form of suspensions should be stable for relatively long periods of time, for example, one to two years, or at least be capable of being reconstituted by agitation subsequent to separation. In suspensions, the settling of a "suspensand" in concentrated compositions can be a major problem. The foregoing problem can be inhibited or deterred by the use of a suspension stabilizer and, as noted above, the use of a combined form of magnesium carbonate and aluminum hydroxide. The suspension stabilizer is included in an amount which is effective to maintain the antacid material in suspension. The choice of stabilizer will depend on various factors, including the amount and viscosity grade of the alginate used in the composition and the amount, density and particle size of the antacid material. Preferably, the aqueous suspensions contain from 0.1 to 1.5% weight/volume of any pharmaceutically acceptable stabilizer which preferably does not contain sodium. Exemplary suspension stabilizers include tragacanth, guar gum, solka-floc, carrageenan, pectin, pregelatinized potato starch, citric acid, hydroxypropylmethylcellulose and Xanthan gum.

It is preferred that compositions within the scope of the present invention have a long shelf life and resist being deteriorated by microorganisms. Consequently, the compositions should contain a preservative. A combination of methyl and propyl p-hydroxybenzoates (methyl and propyl paraben) may be employed, for example, in an amount of 0.25% and 0.1% weight/volume, respectively. The suspension may include antioxidants to prevent discoloration over time and may also include one or more of coloring, sweetening or flavoring agents.

In preferred form, compositions prepared in accordance with the present invention are substantially sodium free, that is, the amount of sodium is no more than about 10 mg per 10 ml of an aqueous suspension of the composition.

A preferred aqueous suspension includes an effective amount of suspension stabilizer as described above and exhibits an acid-neutralizing capacity of 1 to 3 mEq/ml and a viscosity of 0.1 to 1 N s/m² (100 to 1000 centipoises).

A particularly preferred suspension prepared according to the present invention comprises 30 to 90 mg/ml of magnesium alginate, 10 to 50 mg/ml of magnesium carbonate, 10 to 50 mg/ml of a combined form of aluminum hydroxide and magnesium carbonate and 2 to 20 mg/ml of potassium bicarbonate.

Turning now to a description of the method of the present invention for preparing a viscosity-stable aqueous antacid suspension, the present method includes the step of forming a reaction product under conditions which include heating an aqueous mixture of an alginic acid salt and an antacid material.

It should be understood that certain antacid materials described above are capable of degrading, for example through the loss of CO₂, when subjected to heating in accordance with particular embodiments of the present process, but that the compositions of the present invention may nevertheless include such antacid materials if they are introduced into the composition subsequent to the heating step.

In the practice of this method, the aqueous mixture of the antacid material and the alginate salt is heated to an elevated temperature for a period of time sufficient to form a reaction product. For example, there can be employed a flash heating process, such as involving the use of pasteurization, of 60 °C to 90 °C for 10 to 80 sec, or a slower process involving the heating of the aqueous mixture to the elevated temperature of 60 °C to 90 °C for 20 to 40 minutes or a combination of both processes.

The reaction product can be recovered by reducing the temperature of the hot reaction product to ambient temperature. This can be accomplished, for example, by the natural loss of heat to the surrounding environment. However, in preferred form, the stabilized reaction product is recovered by utilizing means to extract heat therefrom at a faster rate than occurs through natural cooling. Temperature reduction may be effected, for example, by refrigeration which can be a part of a heating/cooling loop or by mixing the hot reaction product with a cooler aqueous composition. The temperature of the reaction product is reduced typically to a stabilization temperature of 20 °C to 45 °C, preferably to 30 °C to 40 °C.

The preferred method of reducing the temperature of the reaction product comprises the use of a temperature-lowering amount of aqueous composition, that is, a composition having a lower temperature than that of the reaction product and with which the reaction product is mixed. Thus, the reaction product can be cooled by pumping, pouring, injecting or spraying, it into the cooler aqueous composition. The heat present in the reaction product dissipates into the aqueous composition, which acts as a heat sink. Said cooler aqueous composition, prior to mixing with the reaction product, can have a temperature of 0 °C to 30 °C, and preferably has a temperature of 15 °C to 25 °C.

A preferred embodiment of this invention comprises the temperature-quenching of the hot reaction product, that is, the temperature of the heated reaction mixture is reduced quickly to a lower stabilization temperature in 10 sec to 2 minutes. One means of quenching the reaction mixture is by providing a sufficient volume of aqueous composition to effect a sufficiently rapid reduction of temperature of the hot reaction product. For this purpose, it is recommended that there be used the preferred volume ratio of

reaction product to aqueous composition of one to three to twenty.

The preferred temperature-reducing aqueous composition is an aqueous carbonate-containing composition, most preferably an aqueous suspension of magnesium carbonate. The concentration of the aqueous carbonate-containing composition may range from 5 to 100 g/liter and preferably from 60 to 90 g/liter.

5 A preferred process according to the present invention comprises:

(D) use, as the antacid material in forming the reaction product, of an antacid material comprising complexed and active aluminum, and heating the aqueous reaction mixture until substantially all of said aluminum having a tendency to form reaction products which affect the viscosity of said composition has reacted with said alginate; and

10 (E) cooling the resulting hot reaction product by combining it with an aqueous suspension of a carbonate-containing material of lower temperature.

When using an "active aluminum" antacid material, it is preferred that substantially all of it be included in the aqueous mixture of step (D) above.

Another preferred embodiment of the present invention comprises the steps of:

15 (F) forming an aqueous mixture of a co-precipitated aluminum hydroxide/magnesium carbonate gel comprising active and complexed aluminum and a first portion of magnesium alginate;

(G) heating said aqueous mixture to a reaction temperature for a period of time sufficient to react substantially all of said aluminum having a tendency to form reaction products which affect the viscosity of said composition with said first portion of magnesium alginate;

20 (H) cooling said heated mixture by combining it with an aqueous suspension of magnesium carbonate of lower temperature; and

(I) combining the cooled reaction product obtained in step (H) with a second portion of magnesium alginate.

In a highly preferred embodiment of the present invention, there is used in the aqueous mixture of step 25 (F) above a relatively small portion of the total amount of alginate included in the viscosity-stable antacid suspension. The preferred amount of alginate in the aqueous mixture is 3 to 15 wt % and most preferably 5 to 10 wt % of the total amount of alginate.

Consideration has been given to the reason why use of the method of the present invention results in the formation of a viscosity-stable aqueous suspension of antacid material and a material which is so 30 markedly different from heretofore known suspensions of the type that tend to fluctuate unpredictably in viscosity. It is believed that suspensions of the latter type include therein reactive materials which undergo over an extended period of time under storage or shelf conditions reactions which result in the formation of products which directly or indirectly have an effect on the viscosity of the suspension. Heating of a mixture of alginic acid salt and antacid material in accordance with the present invention is believed to result in an 35 exhaustion or a substantial exhaustion of reactive materials or in the formation of materials which have little or no tendency to react further. As a consequence, the product of reaction is believed to be free or substantially free of materials which tend to cause either directly or indirectly significant changes in the viscosity of the suspension.

The present invention is illustrated by the following examples.

40

Example 1

A mixture of magnesium alginate (2.5 g) and a co-precipitated aluminum hydroxide/magnesium carbonate dry gel [(28 g, SPCA-35% Al_2O_3 , 12% MgO) in purified water (USP) (about 75 ml) is stirred at 45 70 °C to 80 °C for 30 minutes. The heated reaction mixture is quickly poured with stirring into 400 ml of an aqueous suspension of magnesium carbonate (35 g) having a temperature of about 25 °C. The temperature of the resulting mixture becomes 35 °C within 30 seconds after initial mix of the compositions. A second portion of magnesium alginate (47.5 g) is added to the stirred mixture. This is followed by the addition of the following additives in the amounts indicated below.

50

55

	g/liter
Xanthan Gum	1
Calcium Carbonate	15
Potassium Bicarbonate USP	10
Methyl Paraben USP	2.5
Propyl Paraben USP	1
Calcium Saccharin	0.3
Sorbitol USP	20
Flavors	-

Purified water is added to reach a volume of one liter and the final suspension is milled using a colloid mill. The resulting product has a smooth consistency, is flowable and is physically and chemically stable over a period of six months at ambient temperature. The suspension has an acid neutralizing capacity of about 8.2 mEq/5ml (about 1.6 mEq/ml) and a sodium content of less than 4 mg per 5 ml.

Table 2 below presents the results of a comparative study of the viscosities of antacid suspensions prepared in accordance with the present invention and suspensions prepared simply by combining the identical starting materials into the final suspension. Viscosity measurements made over a period of 12 weeks are indicated below under the column designating the temperature at which the composition was maintained and the time at which the measurement was made after formulation. Blank spaces under a column represent that a viscosity measurement for a particular composition was not made at the particular time and temperature. The viscosity of compositions prepared according to the present invention are identified below as Examples 2 to 4.

The viscosity of the comparative compositions are identified as Examples C-1 to C-9.

TABLE 2A

Viscosity Measurements in Centipoises										
Initial		4 weeks			8 weeks			12 weeks		
Example		Room Temp	40 ° C	50 ° C	Room Temp	40 ° C	50 ° C	Room Temp	40 ° C	50 ° C
2	377	480	440	680	440	560	805	560	540	865
3	440	575	475	460	665	515	640	675	565	840
4	553	715	535	600	850	625	810	775	590	760
c-1	325	490	430	1260	660	565	1325	690	900	1490
c-2	319	450	510	1950	540	615	2080	605	1350	2240
c-3	342.5	420	250	925	530	225	1080	625	425	1475
c-4	681	1025	1575	>2500		1725	>2500	1325	2290	
c-5	696	1060	1125	1750	1030	1310	2010	1180	1995	
c-6	694	1160	1525	1925	1140	1705		1350	1990	
c-7	765	925	760	>2500	1225	720	>2500	1410	940	>2500
c-8	887	960	1425	1915	1410	1725	>2500	1540	2375	>2500
c-9	451	590	900	1410	950	960	1970	1190	1410	1980

TABLE 2B

Viscosity Measurements in N s/m ²										
Initial		4 weeks			8 weeks			12 weeks		
Example		Room Temp	40 °C	50 °C	Room Temp	40 °C	50 °C	Room Temp	40 °C	50 °C
2	0.377	0.480	0.440	0.680	0.440	0.560	0.805	0.560	0.540	0.865
3	0.440	0.575	0.475	0.460	0.665	0.515	0.640	0.675	0.565	0.840
4	0.553	0.715	0.535	0.600	0.850	0.625	0.810	0.775	0.590	0.760
c-1	0.325	0.490	0.430	1.260	0.660	0.565	1.325	0.690	0.900	1.490
c-2	0.319	0.450	0.510	1.950	0.540	0.615	2.080	0.605	1.350	2.240
c-3	0.343	0.420	0.250	0.925	0.530	0.225	1.080	0.625	0.425	1.475
c-4	0.681	1.025	1.575	>2.500		1.725	>2.500	1.325	2.290	
c-5	0.696	1.060	1.125	1.750	1.030	1.310	2.010	1.180	1.995	
c-6	0.694	1.160	1.525	1.925	1.140	1.705		1.350	1.990	
c-7	0.765	0.925	0.760	>2.500	1.225	0.720	>2.500	1.410	0.940	>2.500
c-8	0.887	0.960	1.425	1.915	1.410	1.725	>2.500	1.540	2.375	>2.500
c-9	0.451	0.590	0.900	1.410	0.950	0.960	1.970	1.190	1.410	1.980

Claims

Claims for the following Contracting States : BE, CH, DE, FR, GB, IT, LU, NL, SE

1. An aqueous antacid composition consisting essentially of an effective acid-neutralising amount of an aluminum-containing antacid and an alginic acid salt, characterized in that said composition comprises an aluminum-containing antacid free or substantially-free from materials which tend to form reaction products with the alginic acid salt that affect the viscosity of the composition, so that said composition therefore has a stabilized viscosity value such that over a period of twelve weeks viscosity changes therein do not exceed 50% at room temperature and/or 130% at 50 °C.
2. A composition according to claim 1, wherein the alginic acid salt is magnesium alginate.
3. A composition according to claim 2, wherein the amount of magnesium alginate is such as to impart a viscosity to the composition in the range of from 0.4 Ns/m² to 0.8 Ns/m² (400 cps to 800 cps).
4. A composition according to any of the preceding claims, consisting essentially of co-precipitated aluminum hydroxide/magnesium carbonate gel and magnesium alginate.
5. A composition according to any of the preceding claims, in the form of an aqueous suspension and in which said antacid material is present in an amount sufficient to provide an acid neutralizing capacity in the range of from 1 to 3 mEq/ml of suspension, and wherein the weight ratio of said aluminum-containing antacid to said alginic acid salt is in the range of from 1:1 to 2:1.
6. A composition according to any of the preceding claims, including also a material which produces a non-toxic gas when contacted with gastric acid.
7. A composition according to any of the preceding claims, in the form of an aqueous suspension and consisting essentially of from 10 to 50 mg/ml of a combined form of aluminum hydroxide and magnesium carbonate, from 30 to 90 mg/gl of magnesium alginate, from 10 to 50 mg/ml of magnesium carbonate and 2 to 20 mg/ml of potassium carbonate.
8. A composition according to any of the preceding claims, which is free or substantially free from sodium.
9. A method for the preparation of a viscosity-stable aqueous antacid composition containing an alginic acid salt, which method comprises the steps of:

TABLE 2B

Viscosity Measurements in N s/m ²										
Initial		4 weeks			8 weeks			12 weeks		
Example		Room Temp	40 ° C	50 ° C	Room Temp	40 ° C	50 ° C	Room Temp	40 ° C	50 ° C
2	0.377	0.480	0.440	0.680	0.440	0.560	0.805	0.560	0.540	0.865
3	0.440	0.575	0.475	0.460	0.665	0.515	0.640	0.675	0.565	0.840
4	0.553	0.715	0.535	0.600	0.850	0.625	0.810	0.775	0.590	0.760
c-1	0.325	0.490	0.430	1.260	0.660	0.565	1.325	0.690	0.900	1.490
c-2	0.319	0.450	0.510	1.950	0.540	0.615	2.080	0.605	1.350	2.240
c-3	0.343	0.420	0.250	0.925	0.530	0.225	1.080	0.625	0.425	1.475
c-4	0.681	1.025	1.575	>2.500		1.725	>2.500	1.325	2.290	
c-5	0.696	1.060	1.125	1.750	1.030	1.310	2.010	1.180	1.995	
c-6	0.694	1.160	1.525	1.925	1.140	1.705		1.350	1.990	
c-7	0.765	0.925	0.760	>2.500	1.225	0.720	>2.500	1.410	0.940	>2.500
c-8	0.887	0.960	1.425	1.915	1.410	1.725	>2.500	1.540	2.375	>2.500
c-9	0.451	0.590	0.900	1.410	0.950	0.960	1.970	1.190	1.410	1.980

Claims

Claims for the following Contracting States : BE, CH, DE, FR, GB, IT, LU, NL, SE

1. An aqueous antacid composition consisting essentially of an effective acid-neutralising amount of an aluminum-containing antacid and an alginic acid salt, characterized in that said composition comprises an aluminum-containing antacid free or substantially-free from materials which tend to form reaction products with the alginic acid salt that affect the viscosity of the composition, so that said composition therefore has a stabilized viscosity value such that over a period of twelve weeks viscosity changes therein do not exceed 50% at room temperature and/or 130% at 50 ° C.
2. A composition according to claim 1, wherein the alginic acid salt is magnesium alginate.
3. A composition according to claim 2, wherein the amount of magnesium alginate is such as to impart a viscosity to the composition in the range of from 0.4 Ns/m² to 0.8 Ns/m² (400 cps to 800 cps).
4. A composition according to any of the preceding claims, consisting essentially of co-precipitated aluminum hydroxide/magnesium carbonate gel and magnesium alginate.
5. A composition according to any of the preceding claims, in the form of an aqueous suspension and in which said antacid material is present in an amount sufficient to provide an acid neutralizing capacity in the range of from 1 to 3 mEq/ml of suspension, and wherein the weight ratio of said aluminum-containing antacid to said alginic acid salt is in the range of from 1:1 to 2:1.
6. A composition according to any of the preceding claims, including also a material which produces a non-toxic gas when contacted with gastric acid.
7. A composition according to any of the preceding claims, in the form of an aqueous suspension and consisting essentially of from 10 to 50 mg/ml of a combined form of aluminum hydroxide and magnesium carbonate, from 30 to 90 mg/gl of magnesium alginate, from 10 to 50 mg/ml of magnesium carbonate and 2 to 20 mg/ml of potassium carbonate.
8. A composition according to any of the preceding claims, which is free or substantially free from sodium.
9. A method for the preparation of a viscosity-stable aqueous antacid composition containing an alginic acid salt, which method comprises the steps of:



- (A) forming an aqueous mixture of an alginic acid salt and an aluminum-containing antacid having a tendency to form reaction products with the alginic acid salt which affect the viscosity of said composition;
- (B) forming a stabilized reaction product under conditions which include heating said aqueous mixture to an elevated temperature; and
- (C) recovering the stabilized reaction product in a form which is capable of being used in aqueous antacid composition which has a stabilized viscosity value such that over a period of twelve weeks viscosity changes therein do not exceed 50% at room temperature and/or 130% at 50 °C.
10. A method according to claim 9, wherein said aqueous mixture is heated to an elevated temperature in the range of from 60 °C to 90 °C.
 11. A method according to claim 10, wherein said aqueous mixture is flash heated to said elevated temperature for a period of from 10 to 80 seconds.
 12. A method according to claim 10, wherein said aqueous mixture is slowly heated to said elevated temperature over a period of from 20 to 40 minutes.
 13. A method according to any of claims 9 to 12, wherein after heating the temperature of said reaction product is reduced to below 45 °C within 2 minutes or less.
 14. A method according to any of claims 9 to 13, wherein after heating the temperature is reduced to substantially 30 °C.
 15. A method according to any of claims 9 to 14, wherein after heating the temperature of said reaction product is reduced by admixing it with a cooler aqueous composition containing from 5 to 100 g/l of magnesium carbonate.
 16. A method according to any of claims 9 to 15, in which said aqueous mixture is heated until substantially all of said aluminum-containing antacid, having a tendency to form reaction products with the alginic acid salt which affect the viscosity of said composition has reacted with said salt, and thereafter the stabilized reaction product thus obtained is cooled by combining it with an aqueous suspension of a carbonate-containing material of a lower temperature.
 17. A method according to any of claims 9 to 16, in which an aqueous mixture of an aluminum-containing antacid being aluminum hydroxide/magnesium carbonate gel and a first portion of magnesium alginate (is heated to an elevated reaction temperature for a period of time sufficient to react substantially all of said aluminum-containing antacid having a tendency to form reaction products with the alginic acid salt which affect the viscosity of said composition with said first portion of magnesium alginate, then said heated mixture is cooled by combining it with an aqueous suspension of magnesium carbonate of lower temperature, and thereafter the cooled reaction product thus obtained is combined with a second portion of magnesium alginate.
 18. A method according to claim 17, wherein said first portion of said magnesium alginate constitutes less than 10 wt% of the combined first and second portions of magnesium alginate.
 19. A method according to claim 17 or claim 18, wherein said aqueous mixture comprises substantially all of said aluminum-containing antacid contained in said aqueous antacid suspension.
 20. A method according to any of claims 17 to 19, wherein said aqueous mixture contains from 5 to 20 wt% of the water contained in the whole of said antacid suspension.
 21. A method according to any of claims 17 to 20, wherein said mixture is raised to an maintained at an elevated temperature of from 60 °C to 90 °C for a period of from 20 to 40 minutes.
 22. A method according to any of claims 17 to 21 wherein said stabilized reaction product is cooled and recovered by introducing one volume unit of said heated mixture into from 3 to 20 volume units of said carbonate-containing aqueous suspension.



23. In a process for preparing an aqueous antacid composition by combining an aluminum-containing antacid material and an alginic acid salt to form a mixture thereof, said aluminum antacid material being reactive over an extended period of time under storage conditions to form reaction products with the alginic acid salt that affect the viscosity of the composition, the improvement comprising reacting said material with said salt under conditions which include heating said aqueous mixture to an elevated temperature to form a stabilized reaction product and recovering said product in a form which is capable of being used in an aqueous antacid composition which has a stabilized viscosity value such that over a period of twelve weeks viscosity changes therein do not exceed 50% at room temperature and/or 130% at 50°C.

Claims for the following Contracting State : AT

1. A method for the preparation of a viscosity-stable aqueous antacid composition containing an alginic acid salt, which method comprises the steps of:
 - (A) forming an aqueous mixture of an alginic acid salt and an aluminum-containing antacid having a tendency to form reaction products with the alginic acid salt which affect the viscosity of said composition;
 - (B) forming a stabilized reaction product under conditions which include heating said aqueous mixture to an elevated temperature; and
 - (C) recovering the stabilized reaction product in a form which is capable of being used in an aqueous antacid composition which has a stabilized viscosity value such that over a period of twelve weeks viscosity changes therein do not exceed 50% at room temperature and/or 130% at 50 ° C.
2. A method according to claim 1, wherein the alginic acid salt is magnesium alginate.
3. A method according to claim 2, wherein the amount of magnesium alginate is such as to impart a viscosity to the composition in the range of from 0.4 Ns/m² to 0.8 Ns/m² (400 cps to 800 cps).
4. A method according to any of the preceding claims, wherein said mixture consists essentially of co-precipitated aluminum hydroxide/magnesium carbonate gel and magnesium alginate.
5. A method according to any of the preceding claims, wherein the resultant viscosity-stable antacid composition takes the form of an aqueous suspension in which said antacid material is present in an amount sufficient to provide an acid neutralizing capacity in the range of from 1 to 3 mEq/ml of suspension, and wherein the weight ratio of said aluminum-containing antacid to said alginic acid salt is in the range of from 1:1 to 2:1.
6. A method according to any of the preceding claims, wherein the resultant viscosity-stable antacid composition also includes a material which produces a non-toxic gas when contacted with gastric acid.
7. A method according to any of the preceding claims, wherein the resultant viscosity-stable antacid composition takes the form of an aqueous suspension and consists essentially of from 10 to 50 mg/ml of a combined form of aluminum hydroxide and magnesium carbonate, from 30 to 90 mg/gl of magnesium alginate, from 10 to 50 mg/ml of magnesium carbonate and 2 to 20 mg/ml of potassium carbonate.
8. A method according to any of the preceding claims, in which the resultant viscosity-stable antacid composition is free or substantially free from sodium.
9. A method according to any of the preceding claims, wherein said aqueous mixture is heated to an elevated temperature in the range of from 60 ° C to 90 ° C.
10. A method according to claim 9, wherein said aqueous mixture is flash heated to said elevated temperature for a period of from 10 to 80 seconds.
11. A method according to claim 9, wherein said aqueous mixture is slowly heated to said elevated temperature over a period of from 20 to 40 minutes.



12. A method according to any of the preceding claims, wherein after heating the temperature of said reaction product is reduced to below 45 °C within 2 minutes or less.
13. A method according to any of the preceding claims, wherein after heating the temperature is reduced to substantially 30 °C.
14. A method according to any of the preceding claims, wherein after heating the temperature of said reaction product is reduced by admixing it with a cooler aqueous composition containing from 5 to 100 g/l of magnesium carbonate.
15. A method according to any of the preceding claims, in which said aqueous mixture is heated until substantially all of said aluminum-containing antacid, having a tendency to form reaction products with the alginic acid salt which affect the viscosity of said composition has reacted with said salt, and thereafter the stabilized reaction product thus obtained is cooled by combining it with an aqueous suspension of a carbonate-containing material of a lower temperature.
16. A method according to any of the preceding claims, in which an aqueous mixture of an aluminum-containing antacid being aluminum hydroxide/magnesium carbonate gel and a first portion of magnesium alginate (is heated to an elevated reaction temperature for a period of time sufficient to react substantially all of said aluminum-containing antacid having a tendency to form reaction products with the alginic acid salt which affect the viscosity of said composition with said first portion of magnesium alginate, then said heated mixture is cooled by combining it with an aqueous suspension of magnesium carbonate of lower temperature, and thereafter the cooled reaction product thus obtained is combined with a second portion of magnesium alginate.
17. A method according to claim 16, wherein said first portion of said magnesium alginate constitutes less than 10 wt% of the combined first and second portions of magnesium alginate.
18. A method according to claim 16 or claim 17, wherein said aqueous mixture comprises substantially all of said aluminum-containing antacid contained in said aqueous antacid suspension.
19. A method according to any of claims 16 to 18, wherein said aqueous mixture contains from 5 to 20 wt% of the water contained in the whole of said antacid suspension.
20. A method according to any of claims 16 to 19, wherein said mixture is raised to an maintained at an elevated temperature of from 60 °C to 90 °C for a period of from 20 to 40 minutes.
21. A method according to any of claims 16 to 20 wherein said stabilized reaction product is cooled and recovered by introducing one volume unit of said heated mixture into from 3 to 20 volume units of said carbonate-containing aqueous suspension.
22. In a process for preparing an aqueous antacid composition by combining an aluminum-containing antacid material and an alginic acid salt to form a mixture thereof, said aluminum antacid material being reactive over an extended period of time under storage conditions to form reaction products with the alginic acid salt that affect the viscosity of the composition, the improvement comprising reacting said material with said salt under conditions which include heating said aqueous mixture to an elevated temperature to form a stabilized reaction product and recovering said product in a form which is capable of being used in an aqueous antacid composition which has a stabilized viscosity value such that over a period of twelve weeks viscosity changes therein do not exceed 50% at room temperature and/or 130% at 50 °C.

Patentansprüche

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : BE, CH, DE, FR, GB, IT, LU, NL, SE

1. Wäßrige, säureneutralisierende Zusammensetzung, die im wesentlichen aus einer wirksam säureneutralisierenden Menge Aluminium enthaltenden, säureneutralisierenden Materials (Antisäure) und Alginsäuresalz besteht, dadurch gekennzeichnet, daß diese Zusammensetzung Aluminium enthaltendes, säureneutralisierendes Material umfaßt, das frei oder im wesentlichen frei von Materialien ist, die dazu



neigen, Reaktionsprodukte mit dem Alginsäuresalz zu bilden, welche die Viskosität der Zusammensetzung beeinflussen, so daß diese Zusammensetzung deshalb einen solchen stabilisierten Viskositätswert aufweist, daß innerhalb eines Zeitraums von 12 Wochen Viskositätsänderungen darin bei Raumtemperatur 50 % nicht übersteigen und/oder bei 50 °C 130 % nicht übersteigen.

5

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, bei der das Alginsäuresalz Magnesiumalginat ist.

10

3. Zusammensetzung nach Anspruch 2, bei dem die Menge an Magnesiumalginat so groß ist, daß sie der Zusammensetzung eine Viskosität im Bereich von 0,4 Ns/m² bis 0,8 Ns/m² (400 cps bis 800 cps) vermittelt.

15

4. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die im wesentlichen aus zusammen ausgefälltem Aluminiumhydroxid/Magnesiumcarbonat-Gel und Magnesiumalginat besteht.

20

5. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche in Form einer wäßrigen Suspension, in der das säureneutralisierende Material in einer Menge vorhanden ist, die ausreicht, um eine Säureneutralisationskapazität im Bereich von 1 bis 3 mÄq/ml Suspension zu liefern, und bei der das Gewichtsverhältnis des Aluminium enthaltenden, säureneutralisierenden Materials zu dem Alginatsäuresalz im Bereich von 1 : 1 bis 2 : 1 liegt.

25

6. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die auch ein Material umfaßt, das ein nicht-toxisches Gas erzeugt, wenn es mit Magensäure in Kontakt gelangt.

30

7. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche in Form einer wäßrigen Suspension, die im wesentlichen aus 10 bis 50 mg/ml einer kombinierten Form von Aluminiumhydroxid und Magnesiumcarbonat, 30 bis 90 mg/ml Magnesiumalginat, 10 bis 50 mg/ml Magnesiumcarbonat und 2 bis 20 mg/ml Kaliumcarbonat besteht.

35

8. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die frei oder im wesentlichen frei von Natrium ist.

40

9. Verfahren zur Herstellung einer viskositätsstabilen, wäßrigen, säureneutralisierenden Zusammensetzung (Antisäurezusammensetzung), die ein Alginsäuresalz enthält, bei dem

(A) eine wäßrige Mischung von Alginsäuresalz und Aluminium enthaltendem, säureneutralisierendem Material (Antisäure) mit einer Neigung zur Bildung von Reaktionsprodukten mit dem Alginsäuresalz, welche die Viskosität der Zusammensetzung beeinflussen, gebildet wird,

(B) ein stabilisiertes Reaktionsprodukt unter Bedingungen gebildet wird, die das Erhitzen dieser wäßrigen Mischung auf eine erhöhte Temperatur umfassen, und

(C) das stabilisierte Reaktionsprodukt in einer Form gewonnen wird, die in der Lage ist, in einer wäßrigen, säureneutralisierenden Zusammensetzung (Antisäurezusammensetzung) verwendet zu werden, die einen solchen stabilisierten Viskositätswert aufweist, daß innerhalb eines Zeitraums von 12 Wochen Viskositätsänderungen darin bei Raumtemperatur 50 % nicht übersteigen und/oder bei 50 °C 130 % nicht übersteigen.

45

10. Verfahren nach Anspruch 9, bei dem die wäßrige Mischung auf eine erhöhte Temperatur im Bereich von 60 °C bis 90 °C erhitzt wird.

50

11. Verfahren nach Anspruch 10, bei dem die wäßrige Mischung schnell auf die erhöhte Temperatur für einen Zeitraum von 10 bis 80 Sekunden erhitzt wird.

12. Verfahren nach Anspruch 10, bei dem die wäßrige Mischung langsam auf die erhöhte Temperatur über einen Zeitraum von 20 bis 40 Minuten erhitzt wird.

55

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 12, bei dem nach dem Erhitzen die Temperatur des Reaktionsprodukts innerhalb von 2 Minuten oder weniger auf unter 45 °C verringert wird.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 13, bei dem nach dem Erhitzen die Temperatur auf im wesentlichen 30 °C verringert wird.



15. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 14, bei dem nach dem Erhitzen die Temperatur des Reaktionsprodukts verringert wird, indem es mit einer kühleren, wäßrigen Zusammensetzung gemischt wird, die 5 bis 100 g/l Magnesiumcarbonat enthält.
- 5 16. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 15, bei dem die wäßrige Mischung erhitzt wird, bis im wesentlichen alles von dem Aluminium enthaltenden, säureneutralisierenden Material mit einer Neigung zur Bildung von Reaktionsprodukten mit dem Alginsäuresalz, welche die Viskosität der Zusammensetzung beeinflussen, mit dem Salz reagiert hat, und anschließend das so erhaltene stabilisierte Reaktionsprodukt abgekühlt wird, indem es mit einer wäßrigen Suspension eines Carbonat enthaltenden Materials mit niedrigerer Temperatur kombiniert wird.
- 10 17. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 16, bei dem eine wäßrige Mischung eines Aluminium enthaltenden, säureneutralisierenden Materials, das Aluminiumhydroxid/ Magnesiumcarbonat-Gel ist, und ein erster Anteil Magnesiumalginat auf eine erhöhte Temperatur für einen ausreichenden Zeitraum erhitzt werden, um im wesentlichen das ganze Aluminium enthaltende, säureneutralisierende Material mit einer Tendenz zur Bildung von Reaktionsprodukten mit dem Alginsäuresalz, welche die Viskosität der Zusammensetzung beeinflussen, mit dem ersten Anteil Magnesiumalginat reagieren zu lassen, dann diese erhitzte Mischung abgekühlt wird, indem sie mit einer wäßrigen Suspension von Magnesiumcarbonat mit niedrigerer Temperatur kombiniert wird, und anschließend das so erhaltene abgekühlte Reaktionsprodukt mit einem zweiten Anteil Magnesiumalginat kombiniert wird.
- 15 18. Verfahren nach Anspruch 17, bei dem der erste Anteil des Magnesiumalginats weniger als 10 Gew.-% der kombinierten ersten und zweiten Anteile des Magnesiumalginats ausmacht.
- 20 19. Verfahren nach Anspruch 17 oder Anspruch 18, bei dem die wäßrige Mischung im wesentlichen das ganze Aluminium enthaltende, säureneutralisierende Material umfaßt, das in der wäßrigen, säureneutralisierenden Suspension enthalten ist.
- 25 20. Verfahren nach einem der Ansprüche 17 bis 19, bei dem die wäßrige Mischung 5 bis 20 Gew.-% des Wassers enthält, das insgesamt in der säureneutralisierenden Suspension enthalten ist.
- 30 21. Verfahren nach einem der Ansprüche 17 bis 20, bei dem die Mischung auf eine erhöhte Temperatur von 60 °C bis 90 °C erhitzt und für einen Zeitraum von 20 bis 40 Minuten gehalten wird.
- 35 22. Verfahren nach einem der Ansprüche 17 bis 21, bei dem das stabilisierte Reaktionsprodukt abgekühlt und gewonnen wird, indem eine Volumeneinheit der erhitzten Mischung in 3 bis 20 Volumeneinheiten der Carbonat enthaltenden, wäßrigen Suspension eingeführt wird.
- 40 23. In einem Verfahren zur Herstellung einer wäßrigen, säureneutralisierenden Zusammensetzung (Antisäurezusammensetzung) durch Kombination von Aluminium enthaltendem, säureneutralisierendem Material und eines Alginsäuresalz zur Bildung einer Mischung daraus, wobei das Aluminium enthaltende, säureneutralisierende Material über einen ausgedehnten Zeitraum unter Lagerbedingungen reaktiv ist, um Reaktionsprodukte mit dem Alginsäuresalz zu bilden, welche die Viskosität der Zusammensetzung beeinflussen, die Verbesserung, die die Umsetzung des Materials mit diesem Salz unter Bedingungen, die das Erhitzen der wäßrigen Mischung auf eine erhöhte Temperatur zur Bildung eines stabilisierten Reaktionsprodukts umfassen, und die Gewinnung des Produkts in einer Form umfaßt, die in der Lage ist, in einer wäßrigen, säureneutralisierenden Zusammensetzung verwendet zu werden, die einen solchen stabilisierten Viskositätswert aufweist, daß über einen Zeitraum von 12 Wochen Viskositätsänderungen darin bei Raumtemperatur 50 % nicht übersteigen und/oder bei 50 °C 130 % nicht übersteigen.
- 45 50

Patentansprüche für folgenden Vertragsstaat : AT

- 55 1. Verfahren zur Herstellung einer viskositätsstabilen, wäßrigen, säureneutralisierenden Zusammensetzung (Antisäurezusammensetzung), die Alginsäuresalz enthält, bei dem
(A) eine wäßrige Mischung von Alginsäuresalz und Aluminium enthaltendem, säureneutralisierendem Material mit einer Neigung zur Bildung von Reaktionsprodukten mit dem Alginsäuresalz, welche die Viskosität der Zusammensetzung beeinflussen, gebildet wird, _____



(B) ein stabilisiertes Reaktionsprodukt unter Bedingungen gebildet wird, die das Erhitzen der wäßrigen Mischung auf eine erhöhte Temperatur umfassen, und

(C) das stabilisierte Reaktionsprodukt in einer Form gewonnen wird, die in der Lage ist, in einer wäßrigen, säureneutralisierenden Zusammensetzung verwendet zu werden, die einen solchen stabilisierten Viskositätswert aufweist, daß innerhalb eines Zeitraums von 12 Wochen Viskositätsänderungen darin bei Raumtemperatur 50 % nicht übersteigen und/oder bei 50 °C 130 % nicht übersteigen.

2. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem das Alginsäuresalz Magnesiumalginat ist.
- 10 3. Verfahren nach Anspruch 2, bei dem die Menge an Magnesiumalginat so groß ist, daß sie der Zusammensetzung eine Viskosität im Bereich von 0,4 Ns/m² bis 0,8 Ns/m² (400 cps bis 800 cps) vermittelt.
- 15 4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem die Mischung im wesentlichen aus zusammen ausgefälltem Aluminiumhydroxid/ Magnesiumcarbonat-Gel und Magnesiumalginat besteht.
- 20 5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die resultierende, viskositätsstabile, säureneutralisierende Zusammensetzung die Form einer wäßrigen Zusammensetzung aufweist, in der das säureneutralisierende Material in einer Menge vorhanden ist, die ausreicht, um eine Säureneutralisationskapazität im Bereich von 1 bis 3 mÄq/ml Suspension zu liefern, und bei der das Gewichtsverhältnis des Aluminium enthaltenden, säureneutralisierenden Materials zu dem Alginsäuresalz im Bereich von 1 : 1 bis 2 : 1 liegt.
- 25 6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem die resultierende, viskositätsstabile, säureneutralisierende Zusammensetzung auch ein Material umfaßt, das ein nichttoxisches Gas erzeugt, wenn es mit Magensäure in Kontakt gelangt.
- 30 7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem die resultierende, viskositätsstabile, säureneutralisierende Zusammensetzung die Form einer wäßrigen Suspension aufweist und im wesentlichen aus 10 bis 50 mg/ml einer kombinierten Form von Aluminiumhydroxid und Magnesiumcarbonat, 30 bis 90 mg/ml Magnesiumalginat, 10 bis 50 mg/ml Magnesiumcarbonat und 2 bis 20 mg/ml Kaliumcarbonat besteht.
- 35 8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem die resultierende, viskositätsstabile, säureneutralisierende Zusammensetzung frei oder im wesentlichen frei von Natrium ist.
9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem die wäßrige Mischung auf eine erhöhte Temperatur im Bereich von 60 °C bis 90 °C erhitzt wird.
- 40 10. Verfahren nach Anspruch 9, bei dem die wäßrige Mischung schnell auf die erhöhte Temperatur für einen Zeitraum von 10 bis 80 Sekunden erhitzt wird.
- 45 11. Verfahren nach Anspruch 9, bei dem die wäßrige Mischung langsam auf die erhöhte Temperatur über einen Zeitraum von 20 bis 40 Minuten erhitzt wird.
12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem nach dem Erhitzen die Temperatur des Reaktionsprodukts innerhalb von 2 Minuten oder weniger auf unter 45 °C verringert wird.
- 50 13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem nach dem Erhitzen die Temperatur auf im wesentlichen 30 °C verringert wird.
14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem nach dem Erhitzen die Temperatur des Reaktionsprodukts verringert wird, indem es mit einer kühleren, wäßrigen Zusammensetzung gemischt wird, die 5 bis 100 g/l Magnesiumcarbonat enthält.
- 55 15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem die wäßrige Mischung erhitzt wird, bis im wesentlichen alles von dem Aluminium enthaltenden, säureneutralisierenden Material mit einer Neigung zur Bildung von Reaktionsprodukten mit dem Alginsäuresalz, welche die Viskosität der



Zusammensetzung beeinflussen, mit dem Salz reagiert hat, und anschließend das so erhaltene stabilisierte Reaktionsprodukt abgekühlt wird, indem es mit einer wäßrigen Suspension eines Carbonat enthaltenden Materials mit niedrigerer Temperatur kombiniert wird.

- 5 16. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem eine wäßrige Mischung eines Aluminium enthaltenden, säureneutralisierenden Materials, das Aluminiumhydroxid/Magnesiumcarbonat-Gel ist, und ein erster Anteil Magnesiumalginat auf eine erhöhte Temperatur für einen ausreichenden Zeitraum erhitzt werden, um im wesentlichen das ganze Aluminium enthaltende, säureneutralisierende Material mit einer Tendenz zur Bildung von Reaktionsprodukten mit dem Alginsäuresalz, welche die Viskosität
10 dieser Zusammensetzung beeinflussen, mit dem ersten Anteil Magnesiumalginat reagieren zu lassen, dann diese erhitzte Mischung abgekühlt wird, indem sie mit einer wäßrigen Suspension von Magnesiumcarbonat mit niedrigerer Temperatur kombiniert wird, und anschließend das so erhaltene abgekühlte Reaktionsprodukt mit einem zweiten Anteil Magnesiumalginat kombiniert wird.
- 15 17. Verfahren nach Anspruch 16, bei dem der erste Anteil des Magnesiumalginats weniger als 10 Gew.-% der kombinierten ersten und zweiten Anteile des Magnesiumalginats ausmacht.
18. Verfahren nach Anspruch 16 oder Anspruch 17, bei dem die wäßrige Mischung im wesentlichen das ganze Aluminium enthaltende, säureneutralisierende Material umfaßt, das in der wäßrigen, säureneutralisierenden Suspension enthalten ist.
20
19. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 18, bei dem die wäßrige Mischung 5 bis 20 Gew.-% des Wassers enthält, das insgesamt in der säureneutralisierenden Suspension enthalten ist.
- 25 20. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 19, bei dem die Mischung auf eine erhöhte Temperatur von 60 °C bis 90 °C erhitzt und für einen Zeitraum von 20 bis 40 Minuten gehalten wird.
21. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 bis 20, bei dem das stabilisierte Reaktionsprodukt abgekühlt und gewonnen wird, indem eine Volumeneinheit der erhitzten Mischung in 3 bis 20 Volumeneinheiten
30 der Carbonat enthaltenden, wäßrigen Suspension eingeführt wird.
22. In einem Verfahren zur Herstellung einer wäßrigen säureneutralisierenden Zusammensetzung (Antisäurezusammensetzung) durch Kombination von Aluminium enthaltendem, säureneutralisierendem Material und Alginsäuresalz zur Bildung einer Mischung daraus, wobei das Aluminium enthaltende, säureneutralisierende Material über einen ausgedehnten Zeitraum unter Lagerbedingungen reaktiv ist, um Reaktionsprodukte mit dem Alginsäuresalz, welche die Viskosität der Zusammensetzung beeinflussen, zu bilden, die Verbesserung, die die Umsetzung des Materials mit dem Salz unter Bedingungen, die das Erhitzen der wäßrigen Mischung auf eine erhöhte Temperatur zur Bildung eines stabilisierten Reaktionsprodukts umfassen, und die Gewinnung des Produkts in einer Form umfaßt, die in der Lage ist, in
40 einer wäßrigen, säureneutralisierenden Zusammensetzung verwendet zu werden, die einen solchen stabilisierten Viskositätswert aufweist, daß über einen Zeitraum von 12 Wochen Viskositätsänderungen darin bei Raumtemperatur 50 % nicht übersteigen und/oder bei 50 °C 130 % nicht übersteigen.

Revendications

45 Revendications pour les Etats contractants suivants : BE, CH, DE, FR, GB, IT, LU, NL, SE

1. Composition antiacide aqueuse constituée essentiellement par une quantité efficace de neutralisation d'acide d'un antiacide contenant de l'aluminium et d'un sel de l'acide alginique, caractérisée en ce que la composition comprend un antiacide contenant de l'aluminium ou est sensiblement exempte de
50 matières qui ont tendance à former des produits réactionnels avec le sel de l'acide alginique qui affectent la viscosité de la composition de sorte que celle-ci présente par conséquent une valeur de viscosité stabilisée telle que sur une durée de 12 semaines, les modifications de viscosité dans celle-ci ne dépassent pas 50 % à température ambiante et/ou 130 % à 50 °C.
- 55 2. Composition selon la revendication 1, dans laquelle le sel de l'acide alginique est un alginat de magnésium.



3. Composition selon la revendication 2, dans laquelle la quantité d'alginate de magnésium permet de conférer à la composition une viscosité dans la plage allant de 0,4 Ns/m² à 0,8 Ns/m² (400 cps à 800 cps).
- 5 4. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, constituée essentiellement par un gel de carbonate de magnésium/hydroxyde d'aluminium co-précipité et de l'alginate de magnésium.
- 10 5. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, sous forme d'une suspension aqueuse et dans laquelle la matière antiacide est présente dans une quantité suffisante pour conférer une aptitude de neutralisation de l'acide dans la plage allant de 1 à 3 mEq/ml de suspension, et dans laquelle le rapport pondéral entre l'antiacide contenant l'aluminium et le sel de l'acide alginique se situe dans la plage allant de 1:1 à 2:1.
- 15 6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant également une matière qui produit un gaz non toxique lorsqu'il est mis en contact avec l'acide gastrique.
- 20 7. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, sous forme d'une suspension aqueuse et constituée essentiellement par 10 à 50 mg/ml d'une forme combinée d'hydroxyde d'aluminium et de carbonate de magnésium, de 30 à 90 mg/ml d'alginate de magnésium, de 10 à 50 mg/ml de carbonate de magnésium et de 2 à 20 mg/ml de carbonate de potassium.
- 25 8. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, laquelle est exempte ou sensiblement exempte de sodium.
- 30 9. Procédé pour la préparation d'une composition antiacide aqueuse de viscosité stable contenant un sel de l'acide alginique, lequel procédé comprend les étapes consistant à :
 - (A) former un mélange aqueux de sel de l'acide alginique et un antiacide contenant de l'aluminium ayant une tendance à former des produits réactionnels avec le sel de l'acide alginique qui affectent la viscosité de la composition ;
 - 35 (B) former un produit réactionnel stabilisé dans les conditions qui comprennent le chauffage de ce mélange aqueux jusqu'à une température élevée ; et
 - (C) récupérer le produit réactionnel stabilisé dans une forme permettant son utilisation dans une composition antiacide aqueuse qui possède une valeur de viscosité stabilisée telle que pendant une durée de 12 semaines, les modifications de viscosité ne dépassent pas 50 % à température ambiante et/ou 130 % à 50 °C.
- 40 10. Procédé selon la revendication 9, dans lequel le mélange aqueux est chauffé jusqu'à une température élevée dans la plage allant de 60 °C à 90 °C.
- 45 11. Procédé selon la revendication 10, dans lequel le mélange aqueux est soumis à un chauffage éclair jusqu'à la température élevée pendant une durée de 10 à 80 secondes.
12. Procédé selon la revendication 10, dans lequel le mélange aqueux est lentement chauffé jusqu'à la température élevée pendant une durée allant de 20 à 40 minutes.
- 50 13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 9 à 12, dans lequel après chauffage, la température du produit réactionnel est diminuée jusqu'à une valeur inférieure à 45 °C dans un laps de temps de 2 minutes ou moins.
- 55 14. Procédé selon l'une quelconque des revendications 9 à 13, dans lequel après chauffage, la température est réduite à sensiblement 30 °C.
15. Procédé selon l'une quelconque des revendications 9 à 14, dans lequel après chauffage, la température du produit réactionnel est diminuée par addition et mélange avec une composition aqueuse de refroidisseur contenant de 5 à 100 g/l de carbonate de magnésium.
16. Procédé selon l'une quelconque des revendications 9 à 15, dans lequel le mélange aqueux est chauffé jusqu'à ce que sensiblement la totalité de l'antiacide contenant l'aluminium, ayant une tendance à



former des produits réactionnels avec le sel de l'acide alginique qui affectent, la viscosité de la composition a réagi avec le sel, et après quoi le produit réactionnel stabilisé ainsi obtenu est refroidi en le combinant avec une suspension aqueuse d'une matière contenant du carbonate de température inférieure.

- 5
17. Procédé selon l'une quelconque des revendications 9 à 16, dans lequel un mélange aqueux d'un antiacide contenant de l'aluminium étant un gel de carbonate de magnésium/hydroxyde d'aluminium et une première portion d'alginate de magnésium est chauffée jusqu'à une température réactionnelle élevée pendant une durée suffisante pour faire réagir sensiblement la totalité de l'antiacide contenant l'aluminium ayant une tendance à former des produits réactionnels avec le sel de l'acide alginique qui affectent la viscosité de cette composition avec la première portion de l'alginate de magnésium, puis le mélange chauffé est refroidi en le combinant avec une suspension aqueuse de carbonate de magnésium de température moindre, et ensuite le produit réactionnel refroidi ainsi obtenu est combiné avec une seconde portion d'alginate de magnésium.
- 10
18. Procédé selon la revendication 17, dans lequel la première portion de l'alginate de magnésium représente moins de 10 % en poids des première et seconde portions combinées d'alginate de magnésium.
- 15
19. Procédé selon la revendication 17 ou la revendication 18, dans lequel le mélange aqueux comprend sensiblement la totalité de l'antiacide contenant l'aluminium contenu dans la suspension antiacide aqueuse.
- 20
20. Procédé selon l'une quelconque des revendications 17 à 19, dans lequel le mélange aqueux contient de 5 à 20 % en poids de l'eau contenue dans la totalité de la suspension antiacide.
- 25
21. Procédé selon l'une quelconque des revendications 17 à 20, dans lequel le mélange est porté à une température élevée et maintenu de 60 °C à 90 °C pendant une durée allant de 20 à 40 minutes.
- 30
22. Procédé selon l'une quelconque des revendications 17 à 21, dans lequel le produit réactionnel stabilisé est refroidi et récupéré en introduisant une unité de volume du mélange chauffé dans 3 à 20 unités de volume de la suspension aqueuse contenant du carbonate.
- 35
23. Procédé pour la préparation de la composition antiacide aqueuse, dans lequel on combine une matière antiacide contenant de l'aluminium et un sel d'acide alginique pour former son mélange, la matière antiacide d'aluminium étant réactive pendant une durée prolongée dans des conditions de stockage pour former des produits réactionnels avec le sel de l'acide alginique qui affectent la viscosité de la composition, le perfectionnement comprenant la mise en réaction de la matière avec le sel dans des conditions qui comprennent le chauffage du mélange aqueux jusqu'à une température élevée pour former un produit réactionnel stabilisé et récupérer ce produit sous une forme permettant de l'utiliser dans une composition antiacide aqueuse qui possède une valeur de viscosité stabilisée de sorte que pendant une durée de 12 semaines, les modifications de viscosité ne dépassent pas 50 % à température ambiante et/ou 130 % à 50 °C.
- 40

45 Revendications pour l'Etat contractant suivant : AT

1. Procédé pour la préparation d'une composition antiacide aqueuse de viscosité stable contenant un sel de l'acide alginique, lequel procédé comprend les étapes consistant à :
- 50 (A) former un mélange aqueux d'un sel de l'acide alginique et d'un antiacide contenant de l'aluminium ayant tendance à former des produits réactionnels avec le sel de l'acide alginique qui affectent la viscosité de la composition ;
- (B) former un produit réactionnel stabilisé dans les conditions qui comprennent le chauffage du mélange aqueux à une température élevée ; et
- 55 (C) récupérer le produit réactionnel stabilisé sous une forme permettant de l'utiliser dans une composition antiacide aqueuse qui possède une valeur de viscosité stabilisée telle que pendant une durée de 12 semaines, les modifications de viscosité ne dépassent pas 50 % à température ambiante et/ou 130 % à 50 °C.



2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le sel de l'acide alginique est un alginat de magnésium.
3. Procédé selon la revendication 2, dans lequel la quantité d'alginat de magnésium permet de conférer à la composition une viscosité dans la plage allant de 0,4 Ns/m² à 0,8 Ns/m² (400 cps à 800 cps).
- 5 4. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le mélange est constitué essentiellement par un gel de carbonate de magnésium/hydroxyde d'aluminium co-précipité et de l'alginat de magnésium.
- 10 5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel la composition antiacide de viscosité stable résultante prend la forme d'une suspension aqueuse dans laquelle la matière antiacide est présente dans une quantité suffisante pour conférer une aptitude de neutralisation de l'acide dans la plage allant de 1 à 3 mEq/ml de suspension, et dans lequel le rapport pondéral entre l'antiacide contenant l'aluminium et le sel de l'acide alginique se situe dans la plage allant de 1:1 à 2:1.
- 15 6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel la composition antiacide de viscosité stable résultante comprend également une matière qui produit un gaz non toxique lorsqu'il est mis en contact avec l'acide gastrique.
- 20 7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel la composition antiacide de viscosité stable résultante prend la forme d'une suspension aqueuse et constituée essentiellement par 10 à 50 mg/ml d'une forme combinée d'hydroxyde d'aluminium et de carbonate de magnésium, de 30 à 90 mg/ml d'alginat de magnésium, de 10 à 50 mg/ml de carbonate de magnésium et de 2 à 20 mg/ml de carbonate de potassium.
- 25 8. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel la composition antiacide de viscosité stable résultante est exempte ou sensiblement exempte de sodium.
- 30 9. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le mélange aqueux est chauffé jusqu'à une température élevée dans la plage allant de 60 °C à 90 °C.
10. Procédé selon la revendication 9, dans lequel le mélange aqueux est soumis à un chauffage éclair jusqu'à la température élevée pendant une durée de 10 à 80 secondes.
- 35 11. Procédé selon la revendication 9, dans lequel le mélange aqueux est lentement chauffé jusqu'à la température élevée pendant une durée allant de 20 à 40 minutes.
- 40 12. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel après chauffage, la température du produit réactionnel est diminuée jusqu'à une valeur inférieure à 45 °C dans un laps de temps de 2 minutes ou moins.
13. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel après chauffage, la température est réduite à sensiblement 30 °C.
- 45 14. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel après chauffage, la température du produit réactionnel est diminuée par addition et mélange avec une composition aqueuse de refroidisseur contenant de 5 à 100 g/l de carbonate de magnésium.
- 50 15. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le mélange aqueux est chauffé jusqu'à ce que sensiblement la totalité de l'antiacide contenant l'aluminium, ayant une tendance à former des produits réactionnels avec le sel de l'acide alginique qui affectent la viscosité de la composition a réagi avec le sel, et après quoi le produit réactionnel stabilisé ainsi obtenu est refroidi en le combinant avec une suspension aqueuse d'une matière contenant du carbonate de température inférieure.
- 55 16. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel un mélange aqueux d'un antiacide contenant de l'aluminium étant un gel de carbonate de magnésium/hydroxyde d'aluminium et une première portion d'alginat de magnésium est chauffée jusqu'à une température réactionnelle



élevée pendant une durée suffisante pour faire réagir sensiblement la totalité de l'antiacide contenant l'aluminium ayant une tendance à former des produits réactionnels avec le sel de l'acide alginique qui affectent la viscosité de cette composition avec la première portion de l'alginate de magnésium, puis le mélange chauffé est refroidi en le combinant avec une suspension aqueuse de carbonate de magnésium de température moindre, et ensuite le produit réactionnel refroidi ainsi obtenu est combiné avec une seconde portion d'alginate de magnésium.

5

10

17. Procédé selon la revendication 16, dans lequel la première portion de l'alginate de magnésium représente moins de 10 % en poids des première et seconde portions combinées d'alginate de magnésium.

15

18. Procédé selon la revendication 16 ou la revendication 17, dans lequel le mélange aqueux comprend sensiblement la totalité de l'antiacide contenant l'aluminium contenu dans la suspension antiacide aqueuse.

20

19. Procédé selon l'une quelconque des revendications 16 à 18, dans lequel le mélange aqueux contient de 5 à 20 % en poids de l'eau contenue dans la totalité de la suspension antiacide.

25

20. Procédé selon l'une quelconque des revendications 16 à 19, dans lequel le mélange est porté à une température élevée et maintenu de 60 °C à 90 °C pendant une durée allant de 20 à 40 minutes.

30

21. Procédé selon l'une quelconque des revendications 16 à 20, dans lequel le produit réactionnel stabilisé est refroidi et récupéré en introduisant une unité de volume du mélange chauffé dans 3 à 20 unités de volume de la suspension aqueuse contenant du carbonate.

35

22. Procédé pour la préparation de la composition antiacide aqueuse, dans lequel on combine une matière antiacide contenant de l'aluminium et un sel d'acide alginique pour former son mélange, la matière antiacide d'aluminium étant réactive pendant une durée prolongée dans des conditions de stockage pour former des produits réactionnels avec le sel de l'acide alginique qui affectent la viscosité de la composition, le perfectionnement comprenant la mise en réaction de la matière avec le sel dans des conditions qui comprennent le chauffage du mélange aqueux jusqu'à une température élevée pour former un produit réactionnel stabilisé et récupérer ce produit sous une forme permettant de l'utiliser dans une composition antiacide aqueuse qui possède une valeur de viscosité stabilisée de sorte que pendant une durée de 12 semaines, les modifications de viscosité ne dépassent pas 50 % à température ambiante et/ou 130 % à 50 °C.

40

45

50

55

