



C (47) Patenttiyhdistys
Patent meddelat 11 10 1993

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

A 61K 31/65, 9/20, 9/10

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	885506
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	28.11.88
(24) Alkupäivä - Löpdag	28.11.88
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	31.05.89
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.06.93
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
30.11.87 EP 87202370 P	

(71) Hakija - Sökande

1. **Brocades Pharma B.V.**, Elisabethhof 19, P.O. Box 108, 2350 AC Leiderdorp, Netherlands, (NL)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. **Akkerboom, Piet Johannes**, Dr. J.W. Paltelaan 48, 2712 RT Zoetermeer, Netherlands, (NL)
2. **De Cocq, Robert**, Wielewaalstraat 16, 2623 GT Delft, Netherlands, (NL)
3. **Wegman, Bernardus Bartholomeus Maria**, Norholm 58, 2133 HL Hoofddorp, Netherlands, (NL)

(74) Asiamies - Ombud: **Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab**

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi
Förfarande för framställning av en farmaceutisk komposition

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön kohteena on monikäyttöinen farmaseuttinen tabletti, joka voidaan joko helposti niellä tai liuottaa veteen dispersioksi, ja joka sisältää tetrasykliiniä, joko hienokiteistä selluloosaa tai erittäin hienokiteistä selluloosaa, vähän substituoitua hydroksipropyyliselluloosaa ja sakeutusainetta, joka on mieluummin hydroksipropyylimetyyliselluloosaa, ja mahdollisesti muita tavallisia apuaineita. Tabletti voidaan helposti niellä sellaisenaan, mutta veteen upotettaessa siitä saadaan erittäin hienojakoinen dispersio 30-60 sekunnissa. Tabletti voidaan valmistaa suoraan puristamalla tai märkägranulaatiomenetelmällä, jossa käytetään granulaattia, joka sisältää tetrasykliiniä ja joko hienokiteistä selluloosaa tai erittäin hienokiteistä selluloosaa, mutta ei merkittävää määrää kosteutta sitovaa ainetta.

Uppfinningen avser en mångsidigt användbar farmaceutisk tablett, som kan antingen sväljas lätt eller upplösas i vatten till en dispersion, och som innehåller tetracyklin, antingen mikrokristallin eller mikrofin cellulosa, en låg-substituerad hydroxipropylcellulosa och ett förtjockningsmedel, som är företrädesvis hydroxipropylmetylcellulosa, och eventuellt andra vanliga hjälpmedel. Tabletten kan lätt sväljas som sådan, men genom att sänka den i vatten får man en mycket finfördelad dispersion i 30-60 sekunder. Tabletten kan framställas genom direkt kompression eller med ett våtgranulationsförfarande, vari man använder ett granulat, som innehåller tetracyklin och antingen mikrokristallin eller mikrofin cellulosa, men inte en betydande mängd av ett fuktbindande medel.

Menetelmä farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee menetelmää farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi ja erityisesti menetelmää tetrasykliiniä sisältävän tabletin valmistamiseksi, joka hajoaa nopeasti veteen upotettaessa, sekä menetelmää granulaattien valmistamiseksi tällaisten tablettien valmistusta varten.

On yleisesti hyväksyttyä, että lääkeaineen terapeuttinen vaikutus elävässä organismissa riippuu huomattavassa määrin kantoaineesta, jossa lääkeaine annostetaan. Erityisesti lääkkeille, jotka otetaan oraalisesti, asetetaan korkeat vaatimukset farmaseuttisessa valmistuksessa.

Ensimmäinen vaatimus on korkea hyötyosuus (bioavailability); niin paljon aktiiviainetta kuin on mahdollista tulisi olla organismin saatavissa. Hoidettaessa infektioita antibioottia sisältävällä koostumuksella, joka on tämän keksinön kohteena, antibiootin optimipitoisuudet veressä tulisi saavuttaa lyhyimmässä mahdollisessa ajassa.

Toinen vaatimus on, että annosmuotoon ei saisi liittyä annostusongelmia. Kuitenkin parhaan hyötyosuuden omaavaa annosmuotoa on harvoin helppo käyttää ja toisaalta sellaisella, jota on helppo käyttää ei useinkaan ole tyydyttävää hyötyosuutta.

Tabletit ovat farmaseuttisia koostumuksia, joilla on useita etuja: niitä on helppo käyttää mitä tulee annosteluun, varastointiin, kuljetukseen ja annostukseen. Kuitenkin monilla potilailla on vaikeuksia niellä tablettia ja lisäksi absorptio voi olla riippuvainen tabletin liukenemisnopeudesta.

Lääkkeen vesipitoinen liuos tai dispersio on potilaan helppo niellä, se absorboituu paremmin ja siitä saadaan tavallisesti korkeat aloituspitoisuudet vereen. Kuitenkin tällainen

nestemäinen valmiste on vaikeasti annosteltavissa ja kuljettavissa. Tavallisesti se on parasta valmistaa juuri ennen toimittamista apteekissa ja se tulisi säilyttää alhaisessa lämpötilassa. Joskus on tarpeen lisätä tällaiseen nestemäiseen valmisteeseen säilöntäaineita.

Tästä syystä on kehitetty niin kutsuttuja hajoavia tabletteja, jotka veteen upotettaessa, hajoavat nopeasti lääkesuspensioksi, jolloin yhdistyvät sekä kuivan että nestemäisen annosmuodon tietyt edut. Tämän tyyppisiä tabletteja on kuvattu eurooppalaisessa patenttihakemuksessa EP-A-0181650, DE-patentissa 1617343 ja julkaisussa J.Pharm.Pharmac. (1976), 28, 234-238. Nämä tunnetut hajoavat tabletit eivät kuitenkaan ole täysin tyydyttäviä, erityisesti suoraan nautittaessa, koska nämä tabletit hajoavat jo suussa muodostaen puuromaisen massan, jota on epämiellyttävää niellä. Eräille lääkkeille, kuten -laktaamiantibiooteille on kehitetty parannettuja hajoavia tablettityyppejä, kuten kuvataan eurooppalaisessa patenttihakemuksessa EP-A-0281200.

Tetrasykliinit, erityisesti doksisykliini, ovat erittäin paljon käytettyjä lääkkeitä. Kuitenkaan ei vielä tunneta yhtään menetelmää tetrasykliiniä sisältävien tablettien valmistamiseksi, jotka voisi joko helposti niellä tai joista saataisiin nopeasti hienojakoinen dispersio veteen upotettaessa.

Tästä syystä on tämän keksinnön kohteena menetelmä tetrasykliiniä sisältävän tabletin valmistamiseksi, jota voidaan käyttää kahdella eri tavalla. Kun se upotetaan veteen, se hajoaa nopeasti ja saadaan erinomainen, helposti nieltävä suspensio. Vaihtoehtoisesti tabletti voidaan helposti niellä sellaisenaan.

Keksinnön kohteena on yksinkertainen farmaseuttinen prosessi näiden tablettien valmistamiseksi teollisessa mittakaavassa. Nämä päämäärät saavutetaan yhdistämällä tetrasykliinilääke-

aine tiettyjen apuaineiden kanssa uudeksi koostumukseksi, joka tekee mahdolliseksi tabletin valmistuksen käyttäen puristusmenetelmää.

Tämän keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettu tabletti on sellainen, joka sisältää ainakin tetrasykliiniä, hienokiteistä (microcrystalline) selluloosaa tai erittäin hienokiteistä (microfine) selluloosaa tai näiden molempien seosta, vähän substituotua hydroksipropyyliselluloosaa ja sakeutusainetta.

Hienokiteinen selluloosa on yleisnimi puhdistetulle, osittain depolymeroidulle selluloosalle, joka esiintyy kiteisenä jauheena koostuen huokoisista hiukkasista. Se on laajasti käytetty apuaine, joka tunnetaan esim. tavaramerkkinimellä AVICEL. Erittäin hienokiteinen selluloosa (esim. ELCEMA), joka myös mainitaan jauhemaisena selluloosana, on kuitukasvimateriaaleista mekaanisesti valmistettu -selluloosa. Se on yleinen farmaseuttinen sideaine ja hajottava aine.

Tässä selityksessä "selluloosatuoite" tarkoittaa erityisesti hienokiteistä selluloosaa ja erittäin hienokiteistä selluloosaa ja näiden seoksia.

Hienokiteistä selluloosaa tai erittäin hienokiteistä selluloosaa käytetään mieluummin 20-60 paino-%, vielä mieluummin 35-50 paino-% ja erityisesti noin 45 paino-%. Nämä ja kaikki muut tässä selityksessä ja liitteessä olevissa vaatimuksissa mainitut prosentit on laskettu tetrasykliinin painosta.

Vähän substituoitu hydroksipropyyliselluloosa vaikuttaa hajottavana aineena. Tällä nimellä ilmaistaan yleistä farmaseuttista täyteainetta.

Sakeutusaine voi olla luonnollinen kumi, kuten guarkumi tai arabikumi tai selluloosajohdannainen, kuten metyyliiselluloos-

sa, etyyliiselluloosa tai hydroksietyyliiselluloosa mutta edullinen sakeutusaine on hydroksipropyylimetyyliiselluloosa, joka on apuaine, jota on saatavissa eri viskositeettiasteisena. Sakeutusaineen vaikutuksen viskositeettiin tulisi olla vähäinen. Tästä syystä sakeuttamisaineen 2%:isen vesiliuoksen viskositeetin mitattuna 20 °C:ssa tulisi olla alle 50 mPas (cps), mieluummin alle 10 mPas ja kaikkein mieluummin noin 5 mPas.

Sakeutusaine vähän substituoituun hydroksipropyyliiselluloosaan yhdistettynä vaikuttaa siten, että tabletille tulee täsmällisesti määrätty hajoamiskäyttäytyminen. Tabletti hajoaa nopeudella, joka on riittävän hidas jotta nieleminen on helppoa mutta tarpeeksi nopea antamaan erinomaisen suspensi-
on 60 sekunnissa veteen upotettaessa.

Vähän substituoitua hydroksipropyyliiselluloosaa ja sakeutusainetta käytetään mieluummin kaikkiaan 10-40 paino-%, vielä mieluummin 20-30 paino-% ja vähän substituoidun hydroksipropyyliiselluloosan painosuhteet sakeutusaineeseen ovat alkaen 3:1 aina 10:1 asti. Erityisen hyvät tulokset saadaan painosuhteella noin 5:1.

Muita tavanomaisia apuaineita ovat esim. voiteluaineet, kuten piihappogeeli ja magnesiumstearaatti, tablettikoostumukseen voidaan lisätä myös aromiaineita ja täyteaineita, kuten laktoosia ja tärkkelystä.

Keksintö on erityisen sopiva doksisykliinin, erityisesti hydraattimuodon, erikoisesti monohydraattimuodon valmistukseen tai minkä tahansa muun muodon, jonka liukoisuus on riittävän alhainen ollakseen itse asiassa mauton, valmistukseen. Muita sopivia tetrasykliinejä ovat esimerkiksi tetrasykliinitrihydraatti, oksitetrasykliinidihydraatti ja klooritetrasykliinin kalsiumsuola.

Tämän keksinnön mukaisesti tabletti voidaan valmistaa tavanomaisella suoralla puristusmenetelmällä. Kuitenkin doksisykliinimonohydraatti esiintyy erilaisissa kidemuodoissa, joista jotkut aiheuttavat vakavia tabletointi ongelmia johtuen huonosta juoksevuudesta ja tabletoitavan seoksen puristusominaisuuksista.

Tästä johtuen keksintö koskee menetelmää, jossa osa suoraan puristettavan tabletin reseptin ainesosista granuloidaan märkägranulaatiotekniikalla ennen sekoitusta muihin ainesosiin, minkä jälkeen seos puristetaan tableteiksi.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä sekoitetaan tetrasykliini hienokiteisen selluloosan tai erittäin hienokiteisen selluloosan tai näiden molempien seoksen kanssa edellä suositelluissa määrissä ja lisätään 40-100 paino-%, mieluummin 50-80 paino-% vettä, jolloin saadaan märkä massa, joka sen jälkeen granuloidaan alalla tunnetuilla menetelmillä. Sen jälkeen granulat kuivataan siten, että kosteuspitoisuudeksi tulee mieluummin alle noin 2 paino-% ja seulotaan seulalla, jonka seulakoko on pieni, mieluummin 0,71 mm. Tässä on merkittävää, että granulaatti valmistetaan käyttämättä huomattavaa määrää, t.s. vain 0-0,5 paino-% ja mieluummin 0-0,1 paino-% tavanomaista kosteutta sitovaa ainetta, kuten tärkkelystä, sokereita, polyvinyylipyrrolidonia tai selluloosaestereitä. Yllättävällä tavalla saadaan helposti hyvälaatuinen granulaatti.

Sen jälkeen granulaatti sekoitetaan vähän substituoidun hydroksipropyyliselluloosan ja sakeutusaineen kanssa edellä suositeltuja määriä käyttäen, saadaan tabletoitavissa oleva, hyvin valuva granulaatti, joka mahdollisesti yhdessä muiden apuaineiden kanssa voidaan helposti puristaa tableteiksi tavanomaiseen tapaan.

Tämän keksinnön mukaisesti valmistetuilla tableteilla on erinomaiset ominaisuudet. Ne voidaan potilaan valinnan mu-

kaan joko niellä sellaisinaan tai käyttää vesipitoiseen suspensioon, koska ne hajoavat veteen upotettaessa ja usein 30-60 sekunnissa erittäin hienoksi suspensioksi, jättämättä karkeita granuloita.

Hajoamisaika osoitetaan (kaksoisnäyte) laittamalla tabletti 100 ml:n lasiin, jossa on 50 ml 20°C:ista vettä. Kolmenkymmenen sekunnin kuluttua sisältöjä sekoitetaan kunnes kaikki paakut ovat hävinneet. Aika luetaan ja dispersio kaadetaan välittömästi 0,71 mm:n seulan läpi, johon ei tulisi jäädä yhtään hiukkasta. Lyhyin aika, jossa tämä saavutetaan täydellisesti, on hajoamisaika.

Huomioonottaen tetrasykliinin absorptioopeus ja -määrä vereen keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettu tabletti ja siitä valmistettu suspensio ovat bio-ekvivalentteja.

On myös yllättävää, että keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetulla tabletilla on sen käyttökelpoiset ominaisuudet siitä huolimatta valmistetaanko se puristamalla kaikkien ainesosien seos tai puristamalla seos, joka on valmistettu sekoittamalla vähän substituotua hydroksipropyyliselluloosaa ja sakeutusainetta granulaatin kanssa, joka on valmistettu märkägranulaatiolla ja joka sisältää tetrasykliiniä ja joko hienokiteistä selluloosaa, erittäin hienokiteistä selluloosaa tai näiden seosta. Tämä piirre vaikuttaa olennaisesti valmistusmenetelmän joustavuuteen.

Seuraavat esimerkit on tarkoitettu kuvaamaan keksintöä eikä niitä tule pitää keksintöä rajoittavina.

Esimerkki 1

Doksisykliinimonohydraattia (105,8 g) ja hienokiteistä selluloosaa (45 g) sekoitetaan 15 minuuttia kiertosekoittimesa. Sen jälkeen seos granuloidaan 60 ml:lla vettä. Vaivataan

10 minuuttia, jonka jälkeen muodostunut märkä massa seulotaan 2 mm:n seulalla ja märkää granulaattia kuivataan noin 40 °C:ssa kunnes sen vesipitoisuus on alle 2 % painosta. Sen jälkeen granulaatti seulotaan 0,71 mm:n seulalla ja sekoitetaan 20 minuutin ajan vähän substituoidun hydroksipropyyliselluloosan LH11 (18 g), hydroksipropyylimetyyliselluloosan, viskositeetti 5 mPas (4 g), sakkariinin (10 g), kolloidisen piidioksidin (0,6 g) ja sellaisen määrän kanssa laktoosia, jotta kokonaispainoksi tulee 248 g. Sen jälkeen lisätään magnesiumstearaatti (2 g) ja sekoittamista jatketaan vielä 2 minuutin ajan. Muodostunut seos puristetaan tableteiksi, joista jokainen painaa noin 250 mg ja on halkaisijaltaan noin 9 mm ja kovuus on 70-100 N, tai tableteiksi, joista jokainen on noin 125 mg ja kovuus on 60-90 N. Tabletit hajoavat täysin vedessä huoneen lämpötilassa 30-45 sekunnissa.

Esimerkki 2

Edellisessä esimerkissä esitettyjä aineosia, paitsi vettä ja magnesiumstearaattia, sekoitetaan 20 minuutin ajan. Lisätään magnesiumstearaatti (2 g) ja sekoittamista jatketaan vielä 2 minuuttia. Muodostunut seos puristetaan edellisessä esimerkissä mainittua tyyppiä oleviksi tableteiksi. Muodostuneilla tableteilla on samat farmaseuttiset ominaisuudet kuin edellisen esimerkin tableteilla.

Esimerkki 3

Käyttäen esimerkissä 1 kuvattua menetelmää, granuloidaan 111 g oksitetrasykliinidihydraattia 80 ml:lla vettä. Tabletit, joista jokainen painaa 250 mg, saadaan puristamalla tavalliseen tapaan. Muodostuneilla tableteilla on 30 sekunnin hajoamisaika ja kovuus 80 N.

Esimerkki 4

Doksisykliinimonohydraattia (11 g), hienokiteistä selluloosaa (4,5 g), vähän substituotua hydroksipropyyliselluloosaa (2,5 g), hydroksipropyylimetyyliselluloosaa, jonka viskositeetti 5 mPas, (0,75 g), sakkariinia (1 g), maissitärkkelystä (0,075 g), laktoosia (4,16 g) ja kolloidista piidiksidiä (0,188 g) sekoitetaan yhdessä 20 minuuttia. Lisätään magnesiumstearaatti (0,15 g) ja sekoittamista jatketaan vielä 2 minuutin ajan. Saatu seos puristetaan noin 250 mg:n tableteiksi, joilla halkaisija on noin 9 mm ja kovuus 70-100 N. Tabletit hajoavat täysin huoneen lämpöisessä vedessä 45-60 sekunnissa.

Esimerkki 5

Edellisen kokeen menetelmä toistetaan, paitsi että käytetään 4,5 g erittäin hienokiteistä selluloosaa hienokiteisen selluloosan (4,5 g) sijasta. Muodostuneiden tablettien kovuus on 90-110 N ja ne hajoavat huoneen lämpöisessä vedessä 100 sekunnissa.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä farmaseuttisen tabletin valmistamiseksi, joka tabletti veteen laittamisen jälkeen helposti ja edullisesti 30-60 sekunnin kuluessa dispergoituu suspensioksi, joka seulottaessa 0,71 mm:n seulalla ei jätä seulalle yhtään partikkeleita, t u n n e t t u siitä, että - valmistetaan hyvin sekoitettu seos, jossa on
 - a. tetrasykliiniä,
 - b. joko hienokiteistä selluloosaa, erittäin hienokiteistä selluloosaa tai näiden seosta 20-60 paino-%, mieluummin 35-50 paino-% suhteessa tetrasykliiniin,
 - c. vähän substituotua hydroksipropyyliselluloosaa ja sakeutusainetta, jonka viskositeetti on alle 50 mPas mitattuna 2-painoprosenttisena vesiliuoksena 20°C:ssa, painosuhteessa 3:1 - 10:1, mieluummin suhteessa 5:1, ja näitä käytetään yhteensä 10-40 paino-%, mieluummin 20-30 paino-% tetrasykliinin suhteen, ja - puristetaan saatu seos tableteiksi alalla tunnettujen menetelmien mukaisesti.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että hyvin sekoitettu seos valmistetaan sekoittamalla vähän substituotua hydroksipropyyliselluloosaa ja sakeutusainetta granulaatin kanssa, joka on valmistettu märkägranulaatiolla ja joka sisältää tetrasykliiniä ja joko hienokiteistä selluloosaa, erittäin hienokiteistä selluloosaa tai näiden seosta.
3. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1-2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että sakeutusaineen viskositeetti 2-painoprosenttisessa liuoksessa 20°:ssa on alle 10 mPas, mieluummin se on noin 5 mPas.
4. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että sakeutusaine on hydroksipropyylimetyyliselluloosa.

5. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 2-4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että granulaatti valmistetaan seuraavasti:

- a. määrän massan muodostamiseksi sekoitetaan tetrasykliiniä, joko hienokiteistä selluloosaa, erittäin hienokiteistä selluloosaa tai näiden seosta, ja 0-0,5 paino-%, mieluummin 0-0,1 paino-% kosteutta sitovaa ainetta, sekä vettä,
- b. mainittu määrä massa granuloidaan,
- c. mainittu määrä massa seulotaan ensimmäisellä seulalla,
- d. seulottu granulaatti kuivataan,
- e. kuivattu granulaatti seulotaan toisella seulalla,
- f. kerätään saatu granulaatti.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vettä käytetään 40-80 paino-%, mieluummin 50-70 paino-%.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av en farmaceutisk tablett, som efter den har satts i vatten lätt och företrädesvis inom 30-60 sekunder dispergeras till en suspension, som vid siktning genom en 0,71 mm sikt efterlämnar inga partiklar, k ä n n e t e c k n a t därav, att - man framställer en välblandad blandning, som innehåller
 - a. tetracyklin,
 - b. 20-60 vikt-%, företrädesvis 35-50 vikt-% i förhållande till tetracyklin av antingen mikrokristallin cellulosa, mikrofin cellulosa eller deras blandning,
 - c. låg-substituerad hydroxipropylcellulosa och förtjockningsmedel, vars viskositet är under 50 mPas mätt som en 2 vikt-% vattenlösning vid 20°C, i viktförhållandet 3:1 - 10:1, företrädesvis i förhållandet 5:1, och dessa används tillsammans 10-40 vikt-%, företrädesvis 20-30 vikt-% i förhållande till tetracyklinet, och

- den erhållna blandningen pressas till tabletter enligt kända metoder.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a t därav, att den välblandade blandningen framställs genom att blanda den låg-substituerade hydroxipropylcellulosan och förtjockningsmedlet med ett granulat, som har framställts genom våtgranulering och som innehåller tetracyclin och antingen mikrokristallin cellulosa, mikrofin cellulosa eller deras blandning.

3. Förfarande enligt något av patentkraven 1-2, k ä n - n e t e c k n a t därav, att förtjockningsmedlets viskositet som en 2 vikt-% lösning vid 20°C är under 10 mPas, företrädesvis ungefär 5 mPas.

4. Förfarande enligt något av patentkraven 1-3, k ä n - n e t e c k n a t därav, att förtjockningsmedlet är hydroxipropylmetylcellulosa.

5. Förfarande enligt något av patentkraven 2-4, k ä n - n e t e c k n a t därav, att granulatet framställs på följande sätt:

- a. tetracyclin, antingen mikrokristallin cellulosa, mikrofin cellulosa eller deras blandning, och 0-0,5 vikt-%, företrädesvis 0-0,1 vikt-% av ett fuktbindande medel, samt vatten blandas för att bilda en våt massa,
- b. den våta massan granuleras,
- c. den våta massan siktas genom en första sikt,
- d. det siktade granulatet torkas,
- e. det torkade granulatet siktas genom en andra sikt,
- f. det erhållna granulatet samlas.

6. Förfarande enligt patentkravet 5, k ä n n e t e c k - n a t därav, att vatten används 40-80 vikt-%, företrädesvis 50-70 vikt-%.