



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 103 60 924 A1** 2005.07.28

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **103 60 924.5**

(22) Anmeldetag: **23.12.2003**

(43) Offenlegungstag: **28.07.2005**

(51) Int Cl.⁷: **A61K 31/155**

A61P 3/10, A23L 1/30, A23L 2/00

(71) Anmelder:

**IIP - Institut für industrielle Pharmazie,
Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH,
55442 Stromberg, DE**

(74) Vertreter:

Eisenführ, Speiser & Partner, 80335 München

(72) Erfinder:

**Ludwig, Gerhard, Dr., 55442 Stromberg, DE;
Kretzler, Kai, Dr., 63739 Aschaffenburg, DE**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:

DE 197 16 905 C1

DE 37 43 641 A1

DE 694 25 948 T2

WO 99/55 320 A1

WO 02/17 906 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **Metformin-haltige pharmazeutische Zusammensetzung**

(57) Zusammenfassung: Eine pharmazeutische Zusammensetzung, welche Metformin (Metformin-Hydrochlorid) als Wirkstoff und weitere wasserlösliche Wirkstoffe enthält, wobei die Zusammensetzung eines wasserlöslichen Granulats vorliegt, das durch Auflösung in einer trinkbaren, wasserhaltigen Flüssigkeit zu einer aromatisierten, gebrauchsfertigen Trinklösung zubereitet werden kann.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung, welche Metformin, insbesondere Metformin-Hydrochlorid als Wirkstoff und Hilfsstoffe enthält.

Stand der Technik

[0002] Mit Metformin ist ein Biguanidderivat (1,1-Dimethylbiguanid-Monohydrochlorid), das oral antidiabetisch wirkt. Metformin (Metformin-Hydrochlorid) wird in oral darzureichenden Arzneimitteln in Form von schnell freisetzenden Filmtabletten mit 500 mg, 850 mg oder 1000 mg Wirkstoffgehalt vertrieben. Dabei werden Tablettengewichte bis zu 1200 mg erreicht. Derart voluminöse Tabletten können die Therapiesicherheit gefährden, da große orale Darreichungsformen von Patienten häufig nicht in der vorgeschriebenen Regelmäßigkeit eingenommen werden, weil sie schlecht zu schlucken sind. Außerdem kann bei den Metformin-haltigen Filmtabletten ein Nachhärten auftreten, das je nach Ausmaß beim Patienten zu Schwierigkeiten bei der Teilung der Filmtabletten und somit zur verringerten Akzeptanz führt.

[0003] Bei Patienten mit Schluckbeschwerden können bereits kleinere Tabletten, beispielsweise mit einem Wirkstoffanteil von 500 mg und einem Tablettengewicht von 560 mg, zu Einnahmeproblemen führen. Ursachen für Schluckbeschwerden sind beispielsweise Schlaganfall, Parkinson-Erkrankung, Multiple Sklerose, Tumore im Kopfbereich und oberen Gastrointestinaltrakt, Demenz, Depression, Psychosen und andere. Bei Störungen im Bereich des Ernährungstraktes oder bei Einschränkung der Fähigkeit zur selbständigen Ernährung kann die künstliche Ernährung des Patienten über eine Magensonde erforderlich sein.

[0004] Die Verwendung kleingestoßener Tabletten ist aufgrund der Aspirationsgefahr bei Schluckbeschwerden problematisch. Größere Mengen unlöslicher Hilfsstoffe können zudem die Funktion einer Magensonde beeinträchtigen. Eine beispielsweise aus US 6,559,187 B2 bekannte flüssige Metformin-haltige Darreichungsform muss aus Stabilitätsgründen konserviert werden, wodurch die Allergierate erhöht werden kann.

[0005] Aus WO 99/55320 sind orale, Biguanid enthaltende Zubereitungen, welche auch in Form von Pulvern oder Granulaten vorliegen können, bekannt. Durch organische Säure und Süßstoffe soll der sehr bittere Geschmack des Biguanids unterdrückt werden.

[0006] Metformin hat auch in gelöster Form einen sehr bitteren Geschmack. Trotz Kaschierung mit einem Aroma tritt der bittere Geschmack deutlich auf, wenn die Einnahme länger andauert. Bei der anzuwendenden hohen Wirkstoffkonzentration reicht offensichtlich die Menge an Aromastoffen nicht aus, um die Adaption der Geschmackspapillen im Mund zu verhindern. Eine gute Compliance des Patienten ist bei Dauereinnahme nicht gegeben. Bei der Verwendung von Tabletten oder Granulaten für Tabletten-Rezepturen zur Generierung von Lösungen ergeben sich aufgrund der zu verwendenden Bindemittel relativ geringe Lösungsgeschwindigkeiten mit der Folge, dass eine nicht vollständig gelöste Dosis an Metformin eingenommen wird. An der Mundschleimhaut haftende Partikel des Metformins bewirken dann ebenfalls einen negativen Geschmackseindruck.

Aufgabenstellung

[0007] Aufgabe der Erfindung ist es, eine Metformin als Wirkstoff enthaltende pharmazeutische Zusammensetzung zu schaffen, welche die Einnahme erleichtert und auch bei Dauereinnahme die Therapiesicherheit (Patienten-Compliance) nicht gefährdet.

[0008] Diese Aufgabe wird durch eine pharmazeutische Zusammensetzung gelöst, welche Metformin als Wirkstoff und Hilfsstoffe enthält und in Form eines wasserlöslichen Granulats zur Verfügung gestellt wird. Das Granulat löst sich in Wasser schnell auf und ergibt eine klare aromatisierte gebrauchsfertige Trinklösung. Das Granulat hat einen Metformin (Metformin-Hydrochlorid)-Anteil von ca. 80 Gew.-% und einen Restanteil an wasserlöslichen Hilfsstoffen.

[0009] Das Granulat wird in vorbestimmter Dosierung, beispielsweise in einem Sachet (Beutel) in Bereitschaft gehalten. Eine vorbestimmte Dosierung kann beispielsweise 500 mg Metformin im in Bereitschaft gehaltenen Granulat beinhalten. Ferner können Granulate mit 850 mg oder 1000 mg Wirkstoffgehalt in Bereitschaft gehalten werden. Um beispielsweise eine Dosierung von 500 mg Metformin als gebrauchsfertige Trinklösung aufzubereiten, wird das Granulat in 100 ml Flüssigkeit, welche Wasser, Tee oder eine andere trinkbare Flüssigkeit sein kann, gelöst.

[0010] Das Granulat liegt bereits nach einer Fertigungsstufe, nämlich der Granulation als Endprodukt vor, welches in das vom Patienten benutzte Endbehältnis für die Bereitstellung abgefüllt werden kann. Zusätzliche aufwendige und kostenintensive Prozeduren, wie Verpressen, Verfilmen, Kontrolle kritischer Produktparameter und dergleichen, wie sie bei der Herstellung von Tabletten erforderlich sind, entfallen. Außerdem wird durch den Einsatz einer geringen Anzahl von Hilfsstoffen in der Rezeptur die Gefahr von allergischen Reaktionen vermindert.

[0011] Ferner kann das Granulat kostengünstig skaliert in vorbestimmter Dosierung in einer Sachet-Verpackung oder PE-Papierfolien-Verpackung in Bereitschaft gehalten werden. Die Abfüllung der vorbestimmten Volumina bzw. Gewichte des Granulats ist ohne großen Aufwand möglich. Außerdem beansprucht das Granulat ein nur geringes Packungsvolumen, wobei Konservierungsmittel zur mikrobiellen Stabilisierung, wie sie bei Lösungen erforderlich sind, überflüssig sind. Durch den wenigstens einen Süßstoff oder das wenigstens eine Säuerungsmittel und Aromastoffe, welche sich in der gebrauchsfertigen Trinklösung auflösen, wird der bittere Geschmack des Metformins auch bei Dauereinnahme unterdrückt.

[0012] Zur Kontrolle der Therapiesicherheit (Patienten-Compliance), insbesondere bei mental eingeschränkten Patienten, kann dem Granulat ein Farbstoff zugefügt sein, dessen Konzentration im Urin nachweisbar ist. Damit ist eine Compliance-Überprüfung sichergestellt. Als Farbstoff eignet sich vorzugsweise Riboflavin (DE 37 43 641 A1).

[0013] Bei Patienten mit Schluckbeschwerden kann die Trinklösung mit Andickungsmitteln, welche im Handel, insbesondere über Apotheken erhältlich sind, ange dickt werden, um eine die Schluckfähigkeit erleichterte Viskosität der Trinklösung zu erreichen.

[0014] Auch in Kombination mit einem das Immunsystem stärkenden Vitaminpräparat, welches der das Metformin enthaltenden Trinklösung zugegeben wird, kann das Granulat in Bereitschaft gehalten werden.

[0015] Insbesondere bei älteren Patienten mit vermindertem Durstgefühl wird bei einer beispielsweise empfohlenen durchschnittlichen Dosierung von 2 g Metformin pro Tag die zusätzliche Einnahme von 400 ml Flüssigkeitsmenge bewirkt.

[0016] Untersuchungen haben ergeben, dass die Dosierungsrichtlinien, welche für Tabletten gelten, auch für die aus dem Granulat hergestellte Trinklösung beibehalten werden können.

[0017] Untersuchungen bestätigen die Bioäquivalenz einer Tablette und der Lösung mit gleichem Wirkstoffgehalt.

Ausführungsbeispiel

[0018] Ein Ausführungsbeispiele für eine Dosierung von 500 mg/Beutel beinhalten:

Zusammensetzung (1)	mg/Beutel
Metformin-Hydrochlorid	500.00
Mannitol	94.50
Zitronensäure	25.00
Acesulfam-Kalium	14.00
Riboflavin	2.00
Yellow orange (Farbstoff)	1.00
Orangenaroma	13.50

Zusammensetzung (2)	mg/Beutel
Metformin-HCl	500.00
Mannitol	81.50
Methylcellulose (z.B. Methocel E 5)	13.00
Ascorbinsäure	25.00
Acesulfam	14.00
Riboflavin	2.00
Gelborange E110	1.00
Orangenaroma	13.50

[0019] Generell kann Methylcellulose, insbesondere HPMC den in die Zusammensetzungen integriert werden.

[0020] Bei der Herstellung des Granulats werden die Hilfsstoffe, beispielsweise Zitronensäure-Monohydrat oder Ascorbinsäure, Acesulfam-Kalium, ein Farbstoff, welcher in vom menschlichen Körper ausgeschiedenen Harn nachweisbar ist, beispielsweise Riboflavin, ein gelber Farbstoff (Yellow orange) unter Zugabe von gereinigtem Wasser in einem Granulator etwa 5 min gemischt. Mit dieser Lösung wird eine Pulvermischung aus Metformin-Hydrochlorid und Mannitol unter Zugabe von gereinigtem Wasser weitere etwa 5 min gemischt. Die Zugabe der Granulationsflüssigkeit wird in Abhängigkeit von der Chargengröße eingestellt. Die geeignete Menge wird experimentell festgelegt.

[0021] Die Masse wird durch ein geeignetes Sieb mit 0,75 mm (Siebgranulator) granuliert und anschließend wird das nasse Granulat bei 40 bis 45 C° etwa 18 bis 25 Stunden getrocknet. Das getrocknete Granulat wird durch ein Sieb mit 1,0 mm Größe gesiebt. Anschließend wird das Granulat mit einem Trockenaroma, beispielsweise Orangenaroma, in einem geeigneten Mischer etwa 10 Minuten gemischt. Die Korngrößen des Granulats liegen zwischen 63 µm und 500 µm, wobei etwa 75 % der Partikel im Bereich von 250 µm bis 500 µm liegen.

[0022] Für Acesulfam-Kalium eignet sich ein Produkt, welches von der Firma Nutrinova, Frankfurt, mit der Bezeichnung Acesulfam K auf den Markt gebracht wird. Für den Nachweisfarbstoff Riboflavin eignet sich ein Farbstoff, der mit der Bezeichnung „Riboflavin E 101“ von der Firma BASF AG, Ludwigshafen, auf den Markt gebracht wird. Für das gelbe Farbmittel Yellow orange eignet sich ein Produkt, welches von der Firma BASF AG, Ludwigshafen, unter der Bezeichnung „Sicovit Yellow orange 85 E 110“ auf den Markt gebracht wird. Für das Orange-Trockenaroma eignet sich ein Produkt, das mit der Bezeichnung „Firmenich Durarome TDI 09.90“ von der Firma Nordmann, Rassmann, Hamburg, auf den Markt gebracht wird.

[0023] Als weitere Süßstoffe können folgende Substanzen noch zum Einsatz kommen:
Aspartam, Saccharin Natrium, Cyclamat, Thaumatin und Neohesperidin-Dichalcon (NHDC)

[0024] Als Farbstoff kommen vorzugsweise gelbe und rote Farbstoffe in Betracht. Hierzu eignen sich ferner: E100 Curcumin, E104 Chinolingelb, E120 Karminsäure, E122 Azorubin und E124 Cochenillerot

[0025] Ferner kann das Metformin-haltige Granulat in Kombination mit einem Nahrungsergänzungsmittel, beispielsweise einem Vitamin-/Mineralstoffe-Präparat oder einem Dickungsmittel zur Verbesserung der Schluckfähigkeit, als Darreichungsset oder Darreichungssystem in Bereitschaft gehalten werden.

[0026] Als Vitamin-/Mineralstoffe-Präparat eignet sich eine Tablette mit beispielsweise folgender Zusammensetzung:

Zusammensetzung	Masse[mg]
Vitamin A	0.8
Vitamin E	12
Vitamin C	120
Vitamin K1	0.03
Vitamin B1	2.1
Vitamin B2	2.4
Vitamin B6	3
Vitamin B12	0.003
Vitamin D	0.005

Biotin	0.15
Folsäure	0.3
Niacin	18
Pantothenat	6
Calcium	162
Phosphor	125
Eisen	3.5
Magnesium	100
Jod	0.1
Kalium	40
Chlorid	36.3
Kupfer	1
Mangan	1
Chrom	0.06
Molybdän	0.025
Selen	0.025
Silicium	0.002
Zink	5

[0027] Die Tablette enthält den etwaigen Tagesbedarf an Vitaminen und Mineralstoffen zur Nahrungsergänzung für Erwachsene ab etwa 50 Jahren. Dieser Tagesbedarf kann auf drei oder vier Tabletten verteilt werden, von denen jeweils eine zusammen mit beispielsweise einer 500 mg Metformin-enthaltenden Trinklösung eingenommen wird.

[0028] Ein weiteres Ausführungsbeispiel für ein weiteres Nahrungsergänzungsmittel beinhaltet pro Tablette 350 mg einer mit der Warenbezeichnung „Glucosan®“ auf dem Markt befindlichen Zusammensetzung, die etwa ein Drittel des Tagesbedarfs der oben aufgelisteten Vitamine/Mineralstoffe zur Stärkung des Immunsystems enthält. Drei derartige Tabletten bilden den Tagesbedarf und können zusammen mit einer jeweiligen gebrauchsfertigen Trinklösung, die Metformin in vorbestimmter Dosierung, beispielsweise von 500 mg enthält, eingenommen werden. Die folgende Tabelle gibt ein Ausführungsbeispiel für die Zusammensetzung einer derartigen Tablette wieder:

Zusammensetzung	Masse[mg]
Calciumhydrogenphosphat	695.636
Magnesiumoxid	165.788
Vitamin C	120.000
E460 (Cellulose mikrokristallin)	
E464 (Hypromellose)	
Kaliumchlorid	76.173
Polyvinylpyrrolidon	0.000
Nicotinsäureamid	18.903
Vitamin E	12.000
Eisen II fumarat	10.642
Calcium D Pantothenat	6.511
Zinkoxid	6.217
Stearinsäure	
Magnesiumstearat	
Siliciumdioxid	
Mangan II sulfat	3.067
Vitamin B6	2.996
β Carotin	2.394
Vitamin B2	2.394
Vitamin B1	2.100
Lactose	
Kupferoxid	1.252
E433 (Polysorbat)	
Vitamin A	0.400
Chrom II Chlorid	0.307
Folsäure	0.300
Biotin	0.150

Kaliumjodid	0.132
Natriummolybdat	0.063
Natriumselenat	0.060
Vitamin K	0.030
Natriummetasilikat	0.020
Vitamin D	0.005
Vitamin B12	0.003
E110 (Gelborange)	
E129 (Allurarot)	
E132 (Indigocarmin)	
E171 Titandioxid	

[0029] Glucosan® ist ein Naturprodukt, welches aus Zellwänden einer reinen Hefekultur von *Saccharomyces cerevisiae* gewonnen wird. Seine biologisch aktive Zusammensetzung ist mit (1 → 3), (1 → 6)-beta D-glucan bezeichnet und besteht ausschließlich aus Glucose und ist die hauptsächliche Komponente dieser Zellwände.

[0030] Ein weiteres Ausführungsbeispiel für ein Nahrungsergänzungsmittel ist ein Dickungsmittel, welches der gebrauchsfertigen Trinklösung zugegeben wird. Hierzu wird das Metforminhaltige Granulat mit einem Wirkstoffanteil von 1.000 mg, welches dem Inhalt von zwei Sachets (Beutel) entspricht, in 250 ml Trinkflüssigkeit gelöst und 2 g des Verdickungsmittels zugegeben. Ein geeignetes Verdickungsmittel ist beispielsweise Nestargel®, welches Johannisbrotkernmehl und Calciumlactat als Zutaten enthält. Je nach Bedarf kann das Dickungsmittel auch in geringeren Mengen zwischen 500 mg bis 2 g je nach Bedarf zugegeben werden.

[0031] Die gebrauchsfertige Metformin-haltige Trinklösung mit dem Wirkstoff in vorbestimmter Dosierung, beispielsweise 500 mg, kann in vorteilhafter Weise dosisgenau mittels Magensonde enteral dem Patienten zugeführt werden. Hierdurch kann beispielsweise der häufig bei Morbus Parkinson vorkommenden Dysphagie (Schluckbeschwerden) Rechnung getragen werden. Die mit Dysphagie verbundene Aspiration ist die Hauptursache von Morbidität und Mortalität bei dieser Krankheit. Mit Hilfe der enteralen Versorgung durch die Magensonde umgeht man die für Patienten mit schweren Schluckbeschwerden problematische bis lebensgefährliche orale Zufuhr von Nahrung und Medikamenten. Die aus dem Metformin-haltigen Granulat hergestellte Trinklösung ermöglicht eine einfache und sehr genaue Medikation über die Magensonde. Die Trinklösung kann als Bolusinjektion (Einzelgabe) oder pumpengesteuert zugeführt werden.

[0032] Hierzu kann beispielsweise eine Einmalspritze mit der das Metformin in der vorgegebenen Dosierung enthaltenden Flüssigkeit auf ein Ansatzstück der Magensonde passgenau aufgesetzt werden, um die Fließverbindung mit dem Magensondenschlauch herzustellen. Die Vorrichtung kann so aufgebaut sein, wie die aus DE 197 16 905 C1 bekannte Magensonde.

[0033] Auch bei Dysphagie als Folge von Zerebralsklerose, beispielsweise Schlaganfall, ist die Sondenapplikation der aus dem Granulat hergestellten Trinklösung anwendbar.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, welche Metformin (Metformin-Hydrochlorid) als Wirkstoff und Hilfsstoffe enthält, in Form eines wasserlöslichen Granulats.

2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass durch Lösen des Granulats in einer trinkbaren, wasserhaltigen Flüssigkeit die Zusammensetzung in eine aromatisierte, gebrauchsfertige Trinklösung zubereitbar ist.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Granulat ca. 80 Gew.-% Metformin (Metformin-Hydrochlorid) und einen Rest an wasserlöslichen Hilfsstoffen aufweist.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass 500 mg Metforminenthaltendes Granulat in ca. 100 ml trinkbarer wasserhaltiger Flüssigkeit lösbar ist.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Hilfsstoffe einen Farbstoff aufweisen, der im vom menschlichen Körper ausgeschiedenen Harn nachweisbar ist.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Farbstoff Riboflavin ist.
7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Hilfsstoffe wenigstens einen Süßstoff und ein Säuerungsmittel aufweisen.
8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Säuerungsmittel Ascorbinsäure oder Zitronensäure ist.
9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Granulat in einem Sachet (Beutel) mit einer vorbestimmten Dosierung des Metformins in Bereitschaft gehalten ist.
10. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Sachet 500 mg Metformin enthält.
11. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das mit vorbestimmter Dosierung vorliegende Granulat in Kombination mit einem Nahrungsergänzungsmittel in Bereitschaft gehalten ist.
12. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Nahrungsergänzungsmittel ein Vitamin/Mineralstoffe-Präparat oder ein Dickungsmittel ist.
13. Vorrichtung zur Gabe der Metformin-Trinklösung, gekennzeichnet durch eine Magensonde, an welche über ein Anschlussstück ein die Metformin-Trinklösung mit der vorbestimmten Dosierung enthaltender Behälter anschließbar ist.
14. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung einer mittels Sondenapplikation darzureichenden Trinklösung.
15. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend ein Dickungsmittel nach Anspruch 12 zur Herstellung einer bei Schluckbeschwerden zu gebenden Darreichungsform.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen