



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 18 105 T2 2005.07.07**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 082 109 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 18 105.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/JP99/02192**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 917 144.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/055320**

(86) PCT-Anmeldetag: **26.04.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **04.11.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **14.03.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **16.06.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **07.07.2005**

(51) Int Cl.⁷: **A61K 31/155**
A61K 47/12, A61K 47/26

(30) Unionspriorität:
13612698 29.04.1998 JP

(73) Patentinhaber:
Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd., Osaka, JP

(74) Vertreter:
Vossius & Partner, 81675 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:
**NISHII, Hiroyuki, Takatsuki-shi, Osaka 569-0857,
JP; KOBAYASHI, Hirohisa, Ibaraki-shi, Osaka
567-0824, JP; OTODA, Kazuya, Takarazuka-shi,
Hyogo 665-0877, JP**

(54) Bezeichnung: **ORALE ZUBEREITUNG ENTHALTEND EINEN BIGUANID UND EINE ORGANISCHE SÄURE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

TECHNISCHES GEBIET

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine orale Formulierung, die ein Biguanid und eine organische Säure umfasst.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Biguanide wie etwa Metformin haben einen unangenehmen Geschmack wie etwa Bitterkeit und Salzigkeit. Die Dosierungen von Metformin betragen etwa 250 mg pro Dosis in Japan und etwa 850 mg pro Dosis in den Vereinigten Staaten von Amerika. Trotz solcher hoher Dosierungen stehen zur Zeit nur Tabletten zum Verkauf.

[0003] Es gibt mehrere bekannte Verfahren zur Maskierung der Bitterkeit von bitteren Arzneien, zum Beispiel sind für feste Formulierungen mit Zucker überzogene Tabletten, Filmtabletten, Kapseln und dergleichen nützlich. Pulver, feine Granula und Granula werden mit Süßungsmitteln oder Geschmacksstoffen formuliert; Mikrokapseln, nicht-magensaftresistente Formulierung, Spray getrocknete Formulierung mit Wachs mit niedrigem Schmelzpunkt, Formulierung mit Lecithin (JP 62-265234-A) und dergleichen können ebenfalls verwendet werden. Für Lösungen gibt es Formulierungen mit einem wasserunlöslichen Bestandteil mit hohem Molekulargewicht wie etwa Ethylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (JP 52-41214-A); Formulierungen mit sauren Phospholipiden oder Lysophospholipiden (JP 7-67552-A); und Formulierungen mit einem großen Anteil an Zitronensäure (JP 4-58452-B).

OFFENBARUNG DER ERFINDUNG

[0004] Die Erfinder der vorliegenden Erfindung führten intensive Forschungen durch und fanden heraus, dass eine orale Formulierung, die aus einem Biguanid und einer organischen Säure besteht, weniger unangenehmen Geschmack wie Bitterkeit und Salzigkeit aufweist. So wurde die vorliegende Erfindung vollendet.

[0005] Die vorliegende Erfindung umschließt:

- [1] Eine orale Formulierung, die ein Biguanid und eine organische Säure umfasst, wobei die organische Säure aus Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Gluconsäure, Glucuronsäure und Gemischen hieraus ausgewählt ist.
- [2] Eine orale Formulierung, die ein Biguanid, eine organischen Säure und ein Süßungsmittel umfasst.
- [3] Eine orale Formulierung gemäß [1] oder [2], worin das Biguanid Metformin oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz hiervon ist.
- [4] Eine orale Formulierung gemäß einem der Punkte [1] bis [3], worin die organische Säure Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder ein Gemisch hieraus ist.
- [5] Eine orale Formulierung gemäß einem der Punkte [1] bis [4], worin das Süßungsmittel AspartamTM, Saccharin, Saccharin-Natrium, Steviosid oder ein Gemisch hieraus ist.
- [6] Eine orale Formulierung gemäß einem der Punkte [1] bis [5], worin das Verhältnis (Gew./Gew.) des Biguanids zur organischen Säure 1:0,01 bis 1:50 beträgt.
- [7] Eine orale Formulierung gemäß einem der Punkte [2] bis [6], worin das Verhältnis (Gew./Gew.) des Biguanids zum Süßungsmittel 1:0,001 bis 1:10 beträgt.
- [8] Eine orale Formulierung gemäß einem der Punkte [1] bis [7], worin die Formulierung als Lösung, Gelee, Gummidrops, Trockensirup, Pulver, feine Granula oder Granula vorliegt.
- [9] Eine orale Formulierung gemäß einem der Punkte [1] bis [8], worin der pH-Wert der Lösung für den Fall, dass die Formulierung eine Lösung ist, 3,5 bis 6 beträgt, und der pH-Wert der Lösung, die durch Auflösung oder Dispersion der Formulierung in einem 10-mal größeren (Gew./Gew.) Wasservolumen gebildet wird, 3,5 bis 6 beträgt, wenn die Formulierung keine Lösung ist.

GENAUE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0006] „Biguanid“ umschließt Verbindungen mit einer Biguanid-Struktur wie etwa Metformin, Buformin, Phenformin und pharmazeutisch verträgliche Salze hiervon.

[0007] „Organische Säure“ umschließt Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Ascorbinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Gluconsäure, Glucuronsäure und Gemische hieraus. Bevorzugte organische Säuren sind organische Säuren mit 2 oder 3 Carboxylgruppen wie etwa Äpfelsäure, Zitronensäure und Wein-

säure, mehr bevorzugt Äpfelsäure. Das Verhältnis (Gew./Gew.) des Biguanids zur organischen Säure beträgt zum Beispiel 1:0,01 bis 1:50, bevorzugt 1:0,02 bis 1:10, mehr bevorzugt 1:0,05 bis 1:1. Im Fall der Äpfelsäure beträgt das bevorzugte Verhältnis (Gew./Gew.) des Biguanids zur Äpfelsäure 1:0,05 bis 1:0,5.

[0008] „Süßungsmittel“ umschließt AspartamTM, Saccharin, Saccharin-Natrium, Steviosid, Thaumatinerythrit, Sorbit, Xylit, Glycerin und Gemische hieraus. Bevorzugte Süßungsmittel sind AspartamTM, Saccharin, Saccharin-Natrium, Steviosid. Das Verhältnis (Gew./Gew.) des Biguanids zum Süßungsmittel beträgt zum Beispiel 1:0,001 bis 1:10, bevorzugt 1:0,02 bis 1:1.

[0009] Wenn die Formulierung eine Lösung ist, ist der pH-Wert der Lösung bevorzugt 3,5 bis 6, mehr bevorzugt 4 bis 6, um den unangenehmen Geschmack zu vermindern und um das Biguanid stabil zu halten. Wenn die Formulierung keine Lösung ist, ist der pH-Wert der Lösung oder Dispersion, die durch Dispergieren der Formulierung in Wasser gebildet wird (1 Gewichtsanteil der Formulierung auf 10 Gewichtsanteile Wasser), bevorzugt 3,5 bis 6, mehr bevorzugt 4 bis 6, um den unangenehmen Geschmack zu vermindern und das Biguanid stabil zu halten.

[0010] „Orale Formulierung“ umschließt Lösung, Gelee, Gummidrops, Trockensirup, Pulver, feine Granula und Granula. Bevorzugt liegt die Formulierung nicht in Form von Tabletten vor.

[0011] Die Formulierung der vorliegenden Erfindung kann pharmazeutisch verträgliche nicht toxische und inaktive Zusätze einschließen. Die Zusätze umschließen Excipienten wie etwa Maisstärke, Kartoffelstärke, weißen Zucker, Mannit, Xylit, Sorbit, Talkum, Kaolin, Calciummonohydrogenphosphat, Calciumsulfat, Calciumcarbonat, kristalline Cellulose; Gleitmittel wie Magnesiumstearat und Kaliumstearat; Zerfallsmittel wie Carboxymethylcellulose-Calcium und gering substituierte Hydromethylcellulose; Bindemittel wie etwa Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Polyvinylpyrrolidin, Gelatine, Methylcellulose, Gummiarabikum und Polyvinylalkohol; Farbstoffe; Korrektiva; Adsorptionsmittel; Konservierungsstoffe; Stabilisatoren; Befeuchtungsmittel; entladende Stoffe; Stoffe zur Einstellung des pH-Wertes.

[0012] Die Formulierung kann Geschmacksaromen wie etwa Limone, Orange, Grapefruit, Ananas, Banane, Schokolade und Joghurt enthalten, um den unangenehmen Geschmack weiter zu vermindern.

[0013] Die Formulierung der vorliegenden Erfindung kann durch gut bekannte Verfahren hergestellt werden. Im Falle von festen Formulierungen kann die Formulierung zum Beispiel durch Extrusions-Granulationsverfahren, Crushing-Granulationsverfahren, Trocknungs-Granulationsverfahren, Fließbett-Granulationsverfahren, Schleuder-Granulationsverfahren, Hochscherungs-Mischungsgranulationsverfahren, Nass-Verdichtungsverfahren und direkte Verdichtungsverfahren hergestellt werden.

[0014] Die Formulierung der vorliegenden Erfindung wird die herkömmlichen Mengen des aktiven Inhaltsstoffes (Biguanid) enthalten und wird in herkömmlicher Weise verwendet und in mit der normalen Praxis übereinstimmenden Dosen über Wege und Dosierungsschemata verabreicht, die Pharmakologen und medizinischem Personal vertraut sind.

[0015] Die vorliegende Erfindung wird nachstehend genau beschrieben, wobei auf Beispiele und Experimente Bezug genommen wird.

Beispiel 1

Metforminhydrochlorid-Lösung

Inhalt	Gewichts %
Metforminhydrochlorid	5%
Äpfelsäure	0,8%
Aspartam TM	0,3%
Limonenaroma	0,1%
gereinigtes Wasser	93,8%

[0016] Die 5%ige Metforminhydrochlorid-Lösung wird durch Lösen von Metforminhydrochlorid, Äpfelsäure, AspartamTM und Limonenaroma in gereinigtem Wasser hergestellt.

Beispiel 2

Metforminhydrochlorid-Lösung

Inhalt	Gewichts %
Metforminhydrochlorid	5%
Äpfelsäure	0,8%
Saccharin-Natrium	1%
Limonenaroma	0,1%
gereinigtes Wasser	93,1%

[0017] Die 5%ige Metforminhydrochlorid-Lösung wird durch Lösen von Metforminhydrochlorid, Äpfelsäure, Saccharin-Natrium und Limonenaroma in gereinigtem Wasser hergestellt.

Beispiel 3

Metforminhydrochlorid-Lösung

Inhalt	Gewichts %
Metforminhydrochlorid	5%
Zitronensäure	2%
Aspartam™	0,3%
Limonenaroma	0,1%
gereinigtes Wasser	92,6%

[0018] Die 5%ige Metforminhydrochlorid-Lösung wird durch Lösen von Metforminhydrochlorid, Zitronensäure, Aspartam™ und Limonenaroma in gereinigtem Wasser hergestellt.

Beispiel 4

Metforminhydrochlorid-Lösung

Inhalt	Gewichts %
Metforminhydrochlorid	5%
Äpfelsäure	1,5%
Saccharin-Natrium	0,25%
Erythrit	10%
Limonenaroma	0,1%
gereinigtes Wasser	83,15%

[0019] Die 5%ige Metforminhydrochlorid-Lösung wird durch Lösen von Metforminhydrochlorid, Äpfelsäure, Saccharin-Natrium, Erythrit und Limonenaroma in gereinigtem Wasser hergestellt.

Beispiel 5

Metforminhydrochlorid-Lösung

Inhalt	Gewichts %
Metforminhydrochlorid	5%
Äpfelsäure	1,5%
Aspartam™	0,2%
Sorbit	6%
Grapefruitaroma	0,1%
gereinigtes Wasser	87,2%

[0020] Die 5%ige Metforminhydrochlorid-Lösung wird durch Lösen von Metforminhydrochlorid, Äpfelsäure, Aspartam™, Sorbit und Grapefruitaroma in gereinigtem Wasser hergestellt.

Beispiel 6

Metforminhydrochlorid-Lösung

Inhalt	Gewichts %
Metforminhydrochlorid	5%
Äpfelsäure	1,5%
Saccharin	0,03%
Glycerin	10%
Limonenaroma	0,1%
gereinigtes Wasser	83,37%

[0021] Die 5%ige Metforminhydrochlorid-Lösung wird durch Lösen von Metforminhydrochlorid, Äpfelsäure, Saccharin, Glycerin und Limonenaroma in gereinigtem Wasser hergestellt.

Beispiel 7

Metforminhydrochlorid-Lösung

Inhalt	Gewichts %
Metforminhydrochlorid	5%
Äpfelsäure	1,5%
Saccharin-Natrium	0,25%
Saccharin	0,03%
Limonenaroma	0,1%
gereinigtes Wasser	93,12%

[0022] Die 5%ige Metforminhydrochlorid-Lösung wird durch Lösen von Metforminhydrochlorid, Äpfelsäure, Saccharin-Natrium, Saccharin und Limonenaroma in gereinigtem Wasser hergestellt.

Beispiel 8

Metforminhydrochlorid als Trockensirup

Inhalt	Menge
Metforminhydrochlorid	500 g
Äpfelsäure	80 g
Saccharin-Natrium	25 g
Erythrit	865 g
Polyvinylpyrrolidon K30	30 g
Gesamt	1500 g

[0023] Metforminhydrochlorid, Äpfelsäure, Saccharin-Natrium, Erythrit und Polyvinylpyrrolidon K30 werden mit 200 g eines Gemisches aus gereinigtem Wasser und Ethanol (1:1(Gew./Gew.)) gemischt, um einen feuchten Feststoff zu erhalten. 33% Metforminhydrochlorid als Trockensirup wird durch Mahlen des feuchten Feststoffes in einer Granulationsmühle zur Einstellung der Größe der Granula und anschließender Trocknung hergestellt.

Beispiel 9

Metforminhydrochlorid als Gelee

Inhalt	Gewichts %
Metforminhydrochlorid	5%
Gelatine	0,5%

Äpfelsäure	0,8%
Aspartam™	0,3%
Limonenaroma	0,1%
gereinigtes Wasser	93,3%

[0024] Metforminhydrochlorid-Gelee wird durch Lösen oder Dispergieren von Metforminhydrochlorid, Äpfelsäure, Aspartam™ und Limonenaroma in Gelatine-Lösung hergestellt, die durch Lösen von Gelatine in gereinigtem Wasser mit einer Temperatur von über 80°C und anschließender Abkühlung zubereitet wird.

Beispiel 10

Buforminhydrochlorid als feine Granula

Inhalt	Menge
Buforminhydrochlorid	100 g
Mannit	300 g
Lactose	300 g
Maisstärke	150 g
Äpfelsäure	90 g
Aspartam™	30 g
Methylcellulose	30 g
Gesamt	1000 g

[0025] Buforminhydrochlorid, Mannit, Lactose, Maisstärke, Äpfelsäure, Aspartam™ und Methylcellulose werden mit 200 g gereinigtem Wasser gemischt, um einen feuchten Feststoff zu erhalten. 10%iges Buforminhydrochlorid als feine Granula werden durch Granulation des feuchten Feststoffes in einer Korb-Granulationsmühle mit anschließender Trocknung hergestellt.

Beispiel 11

Buforminhydrochlorid als Gummidrops

Inhalt	Menge
Buforminhydrochlorid	100 mg
Gelatine	600 mg
Zitronensäure	100 mg
Saccharin-Natrium	25 mg
Sorbit	1550 mg
Limonenaroma	25 mg
gereinigtes Wasser	600 mg
Gesamt	3000 m

[0026] Buforminhydrochlorid-Gummidrops werden durch Lösen oder Dispergieren von Buforminhydrochlorid, Zitronensäure, Saccharin-Natrium, Sorbit und Limonenaroma in Gelatinelösung hergestellt, die durch Lösen von Gelatine in gereinigtem Wasser mit einer Temperatur von über 80°C zubereitet wird, wobei anschließend eine Formung des Gemisches und Abkühlung erfolgt.

Beispiel 12

Buforminhydrochlorid als Pulver

Inhalt	Menge
Buforminhydrochlorid	100 mg
Mannit	560 mg
Maisstärke	200 mg
Zitronensäure	100 mg
Aspartam™	30 mg
Magnesiumstearat	10 mg
Gesamt	1000 mg

[0027] 10%iges Buforminhydrochlorid-Pulver wird durch Mischen von Buforminhydrochlorid, Mannit, Mais-

stärke, Zitronensäure, Aspartam™ und Magnesiumstearat hergestellt.

Beispiel 13

Metforminhydrochlorid-Lösungen mit unterschiedlichen pH-Werten

[0028] Unter Verwendung der gleichen Menge jedes Inhaltstoffes aus Beispiel 1 können 5%ige Metforminhydrochlorid-Lösungen mit unterschiedlichen pH-Werten hergestellt werden, indem Metforminhydrochlorid, Äpfelsäure, Aspartam™ und Limonenaroma in 80% gereinigtem Wasser gelöst oder dispergiert werden; anschließend wird der pH-Wert der Lösung unter Verwendung von verdünnter Salzsäure oder verdünnter Natriumhydroxid-Lösung und Zugabe von weiterem gereinigtem Wasser auf pH-Wert 2, 3, 3,5, 4, 5 oder 6 eingestellt.

Referenzbeispiel 1

Metforminhydrochlorid-Lösung

Inhalt	Gewichts %
Metforminhydrochlorid	5%
gereinigtes Wasser	95%

[0029] Die 5%ige Metforminhydrochlorid-Lösung wird durch Lösen von Metforminhydrochlorid in gereinigtem Wasser hergestellt.

Experiment 1

Geschmacksuntersuchungen

[0030] Geschmacksuntersuchungen mit den Lösungen aus den Beispielen 1 bis 3 und dem Referenzbeispiel 1 wurden mit 20 Versuchspersonen durchgeführt. Die Anzahl der Versuchspersonen, die die Lösung als „nicht bitter“, „etwas bitter“ und „sehr bitter“ empfanden, ist in Tabelle 1 wiedergegeben.

Tabelle 1

Lösung	„nicht bitter“	„etwas bitter“	„sehr bitter“
Beispiel 1	11	8	1
Beispiel 2	10	9	1
Beispiel 3	11	8	1
Referenzbeispiel 1	0	2	18

[0031] Geschmacksuntersuchungen mit den Lösungen aus den Beispielen 4 bis 7 wurden ebenfalls mit befriedigenden Ergebnissen durchgeführt.

Experiment 2

Untersuchungen zu Geschmack und Stabilität

[0032] Untersuchungen zu Geschmack und Stabilität der Lösungen bei unterschiedlichen pH-Werten aus Beispiel 13 wurden in gleicher Weise wie in Experiment 1 durchgeführt. Eine Untersuchung zur Stabilität wurde durchgeführt, indem die verbleibende Menge Metformin in den Lösungen nach Erhitzen der Lösungen in Phiolen bei 60°C über 2 Wochen mittels HPLC gemessen wurde. Die Ergebnisse werden in Tabelle 2 wiedergegeben.

Tabelle 2

pH-Wert	Geschmack	verbleibende Menge (%)
2	sehr sauer	78
3	sauer	86
3,5	gut	94
4	gut	96
5	gut	98
6	gut	100
7	sehr bitter	98

[0033] Metforminhydrochlorid ist unterhalb eines pH-Wertes von 3,5 nicht stabil, und die Lösung schmeckt sauer. Die Lösung oberhalb eines pH-Wertes von 7 ist bitter.

[0034] Normalerweise empfinden wir Bitterkeit am meisten in einer Formulierung als Lösung. Daher zeigen diese Experimente mit den Lösungen, dass andere Formulierungen wie etwa als Gelee, Gummidrops, Trockensirup, Pulver, feine Granula und Granula gleichfalls einen weniger unangenehmen Geschmack aufweisen.

[0035] Die vorliegende Erfindung liefert eine orale Formulierung von Biguanid mit weniger unangenehmem Geschmack. Mit dieser Erfindung können Menschen aus jeder Altersgruppe, zum Beispiel ältere Leute und kleine Kinder leicht eine ausreichende Menge Biguanid zu sich nehmen.

Patentansprüche

1. Orale Formulierung, die ein Biguanid und eine organische Säure umfaßt, wobei die organische Säure aus Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Gluconsäure, Glucuronsäure und Gemischen davon ausgewählt ist.

2. Orale Formulierung, die ein Biguanid, eine organische Säure und ein Süßungsmittel umfaßt.

3. Orale Formulierung gemäß Anspruch 2, wobei das Süßungsmittel aus AspartamTM, Saccharin, Saccharin-Natrium, Steviosid und Gemischen davon ausgewählt ist.

4. Orale Formulierung gemäß Anspruch 2 oder Anspruch 3, wobei das Verhältnis (Gew./Gew.) des Biguanids zum Süßungsmittel 1:0,001 bis 1:10 ist.

5. Orale Formulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das Biguanid ausgewählt ist aus Metformin, Buformin, Phenformin und einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon.

6. Orale Formulierung gemäß Anspruch 5, wobei das Biguanid Metformin oder das pharmazeutische Salz davon ist.

7. Orale Formulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die organische Säure aus Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure und Gemischen davon ausgewählt ist.

8. Orale Formulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei das Verhältnis (Gew./Gew.) des Biguanids zu der organischen Säure 1:0,01 bis 1:50 ist.

9. Orale Formulierung gemäß Anspruch 8, wobei das Verhältnis (Gew./Gew.) des Biguanids zu der organischen Säure 1:0,02 bis 1:10 ist.

10. Orale Formulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 in Form einer Lösung, eines Gelees, von Gummidrops, eines Trockensirups, von Pulvern, feiner Granula oder Granula.

11. Orale Formulierung gemäß Anspruch 10, die in Form einer Lösung ist, wobei der pH-Wert der Lösung

3,5 bis 6 beträgt.

12. Orale Formulierung gemäß Anspruch 10, die nicht in Form einer Lösung ist und wobei der pH-Wert einer Lösung oder Dispersion, die durch Dispergieren von 1 Gewichtsteil der Formulierung in 10 Gewichtsteilen Wasser gebildet wird, 3,5 bis 6 beträgt.

13. Verwendung einer organischen Säure zur Maskierung des unangenehmen Geschmacks eines Biguanids, das in einer oralen Formulierung enthalten ist, wobei die organische Säure aus Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Gluconsäure, Glucuronsäure und Gemischen davon ausgewählt ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen