

## **Geschmacksmaskierung von Arzneimitteln: Methoden und Charakterisierung**

**Laufzeit** 01.03.2009 - 30.04.2011

**Forschungsstelle** Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie  
Universitätsstr. 1 / Gebäude 26.22  
40225 Düsseldorf

**Projektleitung** Prof. Jörg Breitzkreutz  
Prof. Peter Kleinebudde

**Förderung:** Das IGF-Vorhaben 15980 N der Forschungsvereinigung der Arzneimittel-Hersteller e.V. (FAH), Bürgerstraße 12, 53173 Bonn wurde über die AiF im Rahmen des Programms zur Förderung der industriellen Gemeinschaftsforschung und -entwicklung (IGF) vom Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie aufgrund eines Beschlusses des Deutschen Bundestages gefördert.



### **Problemstellung/Zielsetzung**

Ziel des Projektes war die Entwicklung von flexibel dosierbaren, geschmacksmaskierten Arzneiformen sowie die anschließende Charakterisierung der Geschmacksmaskierung mit einer elektronischen Zunge.

Beispielhaft sollten sowohl flüssige als auch feste Arzneiformen auf Basis der Modellarzneistoffe Chininhydrochlorid, Ibuprofen und Enzianextrakt als pflanzliches Vielstoffgemisch entwickelt werden. Hierbei sollten bereits bestehende Methoden der Geschmacksmaskierung bei der Herstellung der verschiedenen Arzneiformen angewendet werden. Als feste flexibel dosierbare Arzneiformen sollten z.B. Matrixgranulate oder überzogene Minitabletten entwickelt werden, als flüssige Arzneiformen boten sich Molekülkomplexe oder Suspensionen an. Die Geschmacksmaskierung der entwickelten Arzneiformen sollte entweder direkt oder nach Freisetzung mittels einer elektronischen Zunge evaluiert werden. Desweiteren war es das Ziel, die Einsatzgrenzen der elektronischen Zunge bezüglich der verarbeiteten Arzneistoffe, der Arzneiformen und der angewendeten Techniken zur Geschmacksmaskierung zu testen. Außerdem sollte der Stellenwert der elektronischen Zunge bei der Entwicklung von geschmacksmaskierten Arzneiformen bestimmt werden.

## Ergebnisse

### Elektronische Zunge

Die elektronische Zunge TS-5000Z der Firma Insent (Atsugi-Chi, Japan) wurde in Vorarbeiten ausführlich hinsichtlich analytischer Anforderungen untersucht und qualifiziert. So wurde sichergestellt, dass die elektronische Zunge in Hinsicht auf anerkannte Richtlinien geeignet ist, für die Entwicklung von Formulierungen im Rahmen des Projektes eingesetzt zu werden. Anhand aller im Projekt durchgeführten Messungen sowie Messungen weiterer Arzneistoffe wurde ein Vergleich der beiden kommerziell erhältlich elektronischen Zungen TS-5000Z (Insent) und Astree 2 e-tongue (Alpha-Mos) durchgeführt. Dabei stellte sich die elektronische Zunge TS-5000Z als der Astree 2 e-tongue überlegen dar. Zwar besitzt die „Astree 2“ eine ausführlichere Software zur Datenauswertung sowie einfach zu handhabende Sensoren, jedoch stellten sich die Daten als schlechter reproduzierbar dar und es konnten weniger Arzneistoffe detektiert werden.

### Chininhydrochlorid

Die Entwicklung einer geschmacksmaskierten, flüssigen Formulierung mit dem Modellarzneistoff Chininhydrochlorid wurde auf Grundlage der Daten der elektronischen Zunge durchgeführt. Dabei wurde die Möglichkeit der Geschmacksmaskierung durch verschiedene Hilfsstoffe evaluiert. Es wurden verschiedene Süßstoffe und Zucker sowie Zuckeralkohole (Saccharose, Glucose, Fructose, Mannitol, Saccharin Natrium, Acesulfam Kalium, Sucralose und Glycyrrhetinsäure) in Kombination mit Chininhydrochlorid untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass durch die Zugabe dieser Stoffe keine Geschmacksmaskierung erzielt werden kann. Als weitere Hilfsstoffe wurden kationische Ionenaustauscherharze eingesetzt, wobei zwei schwache Ionenaustauscher (Amberlite IRP88 und Indion 234) sowie ein starker Ionenaustauscher (Amberlite IRP69) verwendet wurden. Die Bindung des Chinins an die Austauschharze konnte durch die Abnahme der Konzentration an freiem Chinin in Lösung mittels der elektronischen Zunge detektiert werden. Dabei erwies sich der schwache Ionenaustauscher Amberlite IRP88 als derjenige mit der höchsten Bindungskapazität für Chinin. Als dritte Gruppe wurden lösliche Komplexbildner eingesetzt. Darunter waren  $\alpha$ -Cyclodextrin,  $\beta$ -Cyclodextrin, Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin, Sulfobutylether- $\beta$ -Cyclodextrin,  $\gamma$ -Cyclodextrin und Maltodextrin. Wie erwartet stellte sich bei den eingesetzten Substanzen keine Geschmacksmaskierung des Chininhydrochlorids ein. Die einzige Ausnahme stellte dabei das Sulfobutylether- $\beta$ -Cyclodextrin dar. Die elektronische Zunge konnte diese Tatsache zuverlässig detektieren. Aus der Literatur war bekannt, dass zwar eine Komplexierung des Chininhydrochlorids durch  $\beta$ -Cyclodextrin stattfindet, diese aber nur einen Teil des Moleküls betrifft und deshalb der bittere Geschmack nicht maskiert werden kann. Die Reduktion des bitteren Geschmacks nach Interaktion des Chininhydrochlorids mit Sulfobutylether- $\beta$ -Cyclodextrin beruht vermutlich auf der ionischen Wechselwirkung zwischen den beiden Stoffen. Dies konnte mittels FT-IR Messungen bestätigt werden. Weiterhin wurde ein Protokoll zur rationalen Formulierungsentwicklung mittels elektronischer Zunge, basierend auf einem neu entwickelten „Bottom-up“-Ansatz, erarbeitet.

Mit Chininhydrochlorid wurden geschmacksmaskierte, multipartikuläre feste Arzneiformen entwickelt. Dabei konnten erfolgreich mechanisch stabile 2,0 mm Minitabletten mit bis zu 80% (w/w) Chininhydrochlorid hergestellt werden. Der Wirkstoff wurde entweder direkt verpresst oder als Trockengranulat verarbeitet. In einem Wirbelschichtgerät konnten die 2,0 mm Minitabletten mit einem glatten, gleichmäßigen Filmüberzug versehen werden. Die Geschmacksmaskierung innerhalb der ersten 300 s der Freisetzungsuntersuchung wurde mit einer faseroptischen UV/VIS-Sonde und der elektronischen Zunge getestet. Durch beide analytischen Methoden konnte eine erfolgreiche Geschmacksmaskierung von bis zu 100 s nachgewiesen werden. Die Ergebnisse beider Methoden lassen sich gut korrelieren.

Durch Verpressen von bereits entwickelten Tablettierformulierungen konnten erstmalig Minitabletten mit 1 mm Durchmesser an einer Rundläufertablettenpresse hergestellt werden. Diese

erwiesen sich in der Reproduzierbarkeit des Herstellungsprozesses und ihren mechanischen Eigenschaften den 2 mm Minitabletten überlegen.

Als weitere multipartikuläre Arzneiform wurden Lipidmatrixgranulate mit bis zu 80% (w/w) Chininhydrochlorid hergestellt. Durch Festfettextrusion konnten Extrudate mit unterschiedlichen Matrixkomponenten hergestellt werden. Die Extrudate wurden entweder gemahlen oder ausgerundet. Durch eine starke Reduzierung des Arzneistoffanteils auf 10% (w/w) sollte eine Geschmacksmaskierung erreicht werden. Als weiterer Ansatz wurden Lipidextrudate mit Chininhydrochlorid gemahlen und nochmals mit Lipid extrudiert. Nach Testung der Geschmacksmaskierung mit der elektronischen Zunge und der faseroptischen UV/VIS-Sonde konnte jedoch keine ausreichende Geschmacksmaskierung detektiert werden.

Die elektronische Zunge eignet sich gut zur Bewertung von flüssigen und festen Arzneiformen im Fall von Chininhydrochlorid. Die gute Löslichkeit sowie die ionische Struktur des Arzneistoffs sind ideale Voraussetzungen für eine gute Detektion. Die elektronische Zunge ist teilweise empfindlicher als die menschliche Zunge. Wechselwirkungen mit Hilfsstoffen können erfasst werden.

### **Ibuprofen**

Ibuprofen als zweiter Modellarzneistoff verhielt sich hinsichtlich der Detektion durch die elektronische Zunge anders. Aufgrund seiner begrenzten Löslichkeit (0,03 g/l – 180 g/l; abhängig vom pH-Wert) im neutralen bis schwach sauren Milieu waren die Möglichkeiten bei der Entwicklung einer flüssigen Formulierung limitiert. Eine Lösung wie beim ersten Modellarzneistoff Chininhydrochlorid konnte nur durch die Zugabe von Löslichkeitsverbessernden Stoffen wie zum Beispiel Cyclodextrinen erzeugt werden. Der Versuch der Entwicklung einer geschmacksmaskierten Lösung unter Verwendung von löslichen Komplexbildnern wie Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin und Maltodextrin war erfolglos. Es konnte zwar eine Verbesserung der Löslichkeit von Ibuprofen erzielt werden, jedoch wurde der Geschmack, welcher als bitter und sauer beschrieben wird, durch die komplexierenden Hilfsstoffe nicht maskiert.

Eine weitere Möglichkeit bietet die Herstellung einer Suspension. Da angenommen wird, dass nur in Lösung befindliche Partikel mit den Geschmacksknospen auf der Zunge interagieren, kann man sich so die schlechte Löslichkeit eines Arzneistoffes zu Nutze machen. Da bereits zahlreiche Ibuprofen-Suspensionen auf dem deutschen Markt verfügbar sind, erfolgte die Entwicklung einer generischen Suspension anhand eines „Top-down“-Ansatzes. In einer ersten Machbarkeitsstudie wurden die 14 auf dem Markt befindlichen Suspensionen (2% und 4%) anhand von Messungen mit der elektronischen Zunge miteinander verglichen. Dabei wurde entgegen den Empfehlungen des Herstellers der elektronischen Zunge die Suspension ohne vorherige Abtrennung der Arzneistoffpartikel vermessen. Ein wichtiges Ergebnis war, dass die Partikel im Größenbereich von 20 - 100  $\mu$ m den Sensormembranen keinen Schaden zufügten. Außerdem konnten die vermessenen Zubereitungen durch die elektronische Zunge anhand ihrer Zusammensetzung und Herkunft voneinander unterschieden werden. Vor allem Variationen von Süßungszusätzen (Süßstoffe, Zucker, Zuckeralkohole) sowie Zusätze zur Stabilisierung der Suspension (Natriumchlorid, Natriumcitrat) trugen zur guten Unterscheidbarkeit bei. Auf Basis dieser Ergebnisse konnte eine generische Suspension analog dem Originatorprodukt „Nurofen 2% orange“ entwickelt werden. Dabei wurde die quantitative Zusammensetzung der bekannten Inhaltsstoffe variiert. Die resultierenden Sensorsignale unterschieden sich um nicht mehr als 11 mV von denen des Originators.

Für Ibuprofen wurden sowohl geschmacksmaskierte Minitabletten als auch Lipidmatrixextrudate entwickelt. Dabei konnten 2 mm und 1 mm Minitabletten mit bis zu 70 % des schwer verpressbaren, nadelförmigen Ibuprofens hergestellt werden. Die produzierten Minitabletten verfügten über robuste mechanische Eigenschaften und kurze Zerfallszeiten. Mit dem Ziel der

Geschmacksmaskierung wurden 2 mm Minitabletten mit einem magensaftresistenten Film-polymer in einem Wirbelschichtgerät überzogen. Dafür wurde auf Grundlage eines Polymerscreenings das Eudragit® E PO ausgewählt, das durch die elektronische Zunge detektiert werden konnte. Einflüsse von detektierbaren Hilfsstoffen fester Arzneiformen wie dem erwähnten Überzugspolymer oder Tensidbestandteilen im Filmüberzug auf die elektronische Zunge wurden untersucht. Durch die Analyse mittels der elektronischen Zunge konnte eine erfolgreiche Geschmacksmaskierung durch den Filmüberzug mit Eudragit® E PO bestätigt werden. Die Freisetzung des Ibuprofens wurde bis zu 7 Minuten verzögert.

Lipidextrudate mit bis zu 90% Ibuprofen und unterschiedlichen Matrixkomponenten wurden entwickelt und charakterisiert. Das Freisetzungsverhalten über 24 Stunden konnte durch die Zugabe von hydrophilem Porenbildner als Matrixbestandteil gesteuert werden. Abhängig von der Zusammensetzung der Matrix war der komplette Arzneistoff nach 5 bis 24 Stunden freigesetzt. Innerhalb der ersten fünf Minuten wurden jedoch aus allen Lipidmatrices nicht mehr als 3,5 % Ibuprofen freigesetzt. Obwohl keine lag-time detektiert werden konnte, wurde durch die Einbettung des schwer löslichen Arzneistoffs eine starke Reduktion der Freisetzung und damit des Geschmacks erzielt. Die Geschmacksanalyse durch die elektronische Zunge bestätigte die Ergebnisse an exemplarischen Chargen.

Ibuprofen ist aufgrund seiner pH-abhängigen Löslichkeit und Dissoziation für eine Bestimmung mit der elektronischen Zunge weniger geeignet als Chininhydrochlorid. Trotzdem konnte mit Hilfe der elektronischen Zunge eine erfolgreich geschmacksmaskierte Formulierung nachgestellt werden.

### **Enzianextrakt**

Für den dritten Modellarzneistoff Enzianextrakt wurden zunächst Kalibrierungen an der elektronischen Zunge durchgeführt, um die Messmethode wiederholt zu validieren sowie adäquate Sensoren für die Datenauswertung zu ermitteln. Dabei stellte sich heraus, dass sich der Extrakt nur in sehr hohen Konzentrationen vermessen ließ, die für die Herstellung von flüssigen Arzneiformen nicht relevant sind, und die zudem den Sensormembranen Schaden zufügten. Des Weiteren ließ sich auch der isolierte Naturstoff Gentiopikrosid, welcher eine hohe Bitterkeit aufweist, nicht detektieren. Aus diesem Grund konnte die Entwicklung einer geschmacksmaskierten, flüssigen Darreichungsform auf Basis von Messungen mit der elektronischen Zunge nicht durchgeführt werden.

Es gelang dagegen, bis zu 90% beladene Minitabletten mit 2 mm und 1 mm Durchmesser zu entwickeln. Minitabletten beider Größe verfügten über robuste mechanische Stabilität kombiniert mit einer hohen Reproduzierbarkeit. Vor dem geschmacksmaskierenden Überzugsschritt wurde die Detektierbarkeit des Extrakts mittels der elektronischen Zunge untersucht. Anders als erwartet konnte der Extrakt durch die elektronische Zunge lediglich bei hohen Konzentrationen detektiert werden. Da der Geschmack nicht in sinnvollen Konzentrationen bestimmt werden konnte, wurde auf die Geschmacksmaskierung der Minitabletten und die Entwicklung von Lipidextrudaten verzichtet.

Enzianextrakt ist aufgrund seiner vorwiegend nichtionischen Bestandteile nicht in den für den Geschmack relevanten Konzentrationsbereichen mit Hilfe der elektronischen Zunge detektierbar. Extrem bittere Lösungen werden von der elektronischen Zunge noch nicht erfasst. Erst in wesentlich höheren Konzentrationsbereichen ergibt sich eine auswertbare Sensorantwort. Im Fall von nichtionischen Arzneistoffen sollte in jedem Fall Vorversuche durchgeführt werden, um die Bestimmungs- und Erfassungsgrenzen der elektronischen Zunge kennen zu lernen.

## Projektbezogene Veröffentlichungen

Woertz, K.; Tissen, C.; Kleinebudde, P.; Breitzkreutz J.

Rational development of taste masked oral liquids guided by an electronic tongue  
International Journal of Pharmaceutics (2010), 400, 114-123

Woertz, K.; Tissen, C.; Kleinebudde, P.; Breitzkreutz, J.

Predicting sweetness of oral liquids – Evaluation of a novel sensor with respect to pharmaceutical purposes

Poster auf dem 7<sup>th</sup> World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, 2010, Malta

Woertz, K.; Tissen, C.; Kleinebudde, P.; Breitzkreutz, J.

A comparative study on two electronic tongues for pharmaceutical formulation development  
Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis (2011), 55, 272-281

Wörtz, K.; Tißen, C.; Kleinebudde, P.; Breitzkreutz, J.

Development of a taste masked generic ibuprofen suspension – Top down approach guided by electronic tongue measurements

Journal of Pharmaceutical Sciences, DOI:10.1002/jps.22629

Tißen, C.; Wörtz, K.; Breitzkreutz, J.; Kleinebudde, P.

Development of mini-tablets with 1 mm and 2 mm diameter

International Journal of Pharmaceutics (2011) DOI: 10.1016/j.ipharm.2011.06.027

Tissen, C.; Woertz, K.; Breitzkreutz, J.; Kleinebudde, P.

Use of an electronic taste sensing system to evaluate the effect of formulation parameters on the dissolution of quinine hydrochloride

Poster auf dem 7<sup>th</sup> World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, 2010, Malta

Woertz, K.; Tissen, C.; Kleinebudde, P.; Breitzkreutz J.

Taste masking of liquid quinine hydrochloride formulations – Rational preclinical development guided by electronic tongues

Vortrag auf dem 7<sup>th</sup> World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, 2010, Malta

Tissen, C.; Woertz, K.; Breitzkreutz, J.; Kleinebudde, P.

The ability of an electronic tongue to detect paediatric drugs mixed with coating polymers

Poster auf der 2<sup>nd</sup> EUPFI Conference, 2010, Berlin

Tissen, C.; Woertz, K.; Breitzkreutz, J.; Kleinebudde, P.

Characterization of taste-masked quinine-HCl mini-tablets using an UV fiber optical probe and an electronic tongue

Poster auf dem Annual Meeting AAPS, 2010, New Orleans, USA

Woertz, K.; Tissen, C.; Kleinebudde, P.; Breitzkreutz, J.

Rational development of taste masked liquid formulations – novel top down and bottom up approaches based on an electronic tongue

Poster auf dem Annual Meeting AAPS, 2010, New Orleans, USA

Woertz, K.; Tissen, C.; Kleinebudde, P.; Breitzkreutz, J.  
An electronic tongue for comparative investigations of ibuprofen suspensions and rational development of a new generic formulation  
Poster auf dem Annual Meeting AAPS, 2010, New Orleans, USA

Woertz, K.; Tissen, C.; Kleinebudde, P.; Breitzkreutz, J.  
Rational development of a taste masked paediatric formulation guided by electronic tongues  
Poster auf der 2<sup>nd</sup> EUPFI Conference, 2010, Berlin

Woertz, K.; Tissen, C.; Kleinebudde, P.; Breitzkreutz, J.  
Adaptation of ICH guideline Q2 to bitterness analysis with an electronic tongue  
Poster auf 2<sup>nd</sup> PharmSci Fair, 2009, Nizza, Frankreich

Woertz, K.; Tissen, C.; Kleinebudde, P.; Breitzkreutz, J.  
Electronic tongues for taste assessment of pharmaceutical formulations – advantages and limitations  
Vortrag auf dem PSSRC Meeting 2009, Kopenhagen

Wörtz, K.; Tissen, C.; Kleinebudde, P.; Breitzkreutz, J.  
Suitability of an electronic tongue for taste prediction of bitter tasting drugs  
Poster of dem 5<sup>th</sup> German-Polish Symposium, New Challenges for Pharmaceutical Sciences, 2009, Poznan, Polen

Tissen, C.; Wörtz, K.; Breitzkreutz, J.; Kleinebudde, P.  
Influence of the mode of incorporation of a disintegrant on the dissolution behaviour of mini-tablets  
Poster of dem 5<sup>th</sup> German-Polish Symposium, New Challenges for Pharmaceutical Sciences, 2009, Poznan, Polen

Woertz, K.; Tissen, C.; Kleinebudde, P.; Breitzkreutz, J.  
Performance qualification of an electronic tongue based on ICH guideline Q2  
Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis (2010), 51, 497-506