

Schlussbericht

der Forschungsstelle(n)

Nr.1 Institut für Pharm.Technologie und Biopharmazie der Heinrich Heine Universität Düsseldorf

zu dem über die



im Rahmen des Programms zur
Förderung der Industriellen Gemeinschaftsforschung und -entwicklung (IGF)

vom Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie
aufgrund eines Beschlusses des Deutschen Bundestages

geförderten Vorhaben **15980 / N**

Geschmacksmaskierung von Arzneimittel: Methode und Charakterisierung

(Bewilligungszeitraum: 01.03.2009 - 30.04.2011)

der AiF-Forschungsvereinigung

Arzneimittel Hersteller

Düsseldorf, den 30.05.2011
Ort, Datum

Prof. Dr. Peter Kleinebudde

Name und Unterschrift des/der Projektleiter(s)

an der Forschungsstelle(n)

Institut für Pharm. Technologie
und Biopharmazie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Universitätsstraße 1
D-40225 Düsseldorf

Gefördert durch:



Bundesministerium
für Wirtschaft
und Technologie

aufgrund eines Beschlusses
des Deutschen Bundestages

Zusammenfassung IGF-Vorhaben 15980 N

Geschmacksmaskierung von Arzneimitteln: Methoden und Charakterisierung

Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz, Prof. Dr. Peter Kleinebudde
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie

Das beantragte Projekt hatte folgende Ziele:

1. *Für ausgewählte Stoffe sollten beispielhaft Arzneiformen entwickelt werden, die eine ausreichende Geschmacksmaskierung aufweisen und die flexibel dosiert werden können. Es wurden sowohl flüssige wie feste Arzneiformen entwickelt. Die Verfahren zur Herstellung der Arzneiformen sollten sich auf andere Arzneistoffe übertragen lassen.*

Das Ziel wurde teilweise erreicht. Es konnten für die drei Modellarzneistoffe Chininhydrochlorid, Ibuprofen und Enzianextrakt erfolgreich Minitabletten hergestellt werden. Durch einen Überzug kann eine Geschmacksmaskierung zuverlässig erreicht werden. Die Festfettextrusion ergab für Chininhydrochlorid keine ausreichende Geschmacksmaskierung, wohl aber für Ibuprofen. In einem neu entwickelten „bottom-up“ Verfahren unter Verwendung der elektronischen Zunge wurde erfolgreich eine flüssige, geschmacksmaskierte Lösung von Chininhydrochlorid entwickelt. Für Ibuprofen wurde erfolgreich eine bekannte geschmacksmaskierte Formulierung mittels eines „top-down“ Ansatzes nachgestellt. Enzianextrakt wurde nicht weiter verfolgt, weil eine Testung über die elektronische Zunge aufgrund zu geringer Empfindlichkeit im relevanten Konzentrationsbereich nicht möglich war.

2. *Zur Charakterisierung der Güte der Geschmacksmaskierung wurden Messverfahren für eine elektronische Zunge entwickelt. Die Arzneiformen wurden entweder direkt (flüssige Arzneiformen) oder nach Freisetzung (feste Arzneiformen) mit der elektronischen Zunge getestet. Der Stellenwert einer elektronischen Zunge bei der Beurteilung der Geschmacksmaskierung sollte für die unterschiedlichen Arzneiformen und die unterschiedlichen Techniken der Geschmacksmaskierung ermittelt werden.*

Das Ziel wurde teilweise erreicht. Die Einsatzfähigkeit der elektronischen Zunge hängt stark von den Eigenschaften der verwendeten Arznei- und Hilfsstoffe ab. Grundlegende Arbeiten dienten der Qualifizierung der elektronischen Zunge. Für Chininhydrochlorid konnten sowohl flüssige wie feste Arzneiformen zuverlässig charakterisiert werden und die Güte der Geschmacksmaskierung dieser Arzneiformen bewertet werden. Für Enzianextrakt mit vorwiegend neutralen Inhaltsstoffen reicht die Empfindlichkeit der Zunge nicht für eine Bewertung aus. Ibuprofen steht mit einer pH-abhängigen Dissoziation und Löslichkeit und zwischen den beiden anderen Arzneistoffen.

Der Stellenwert der elektronischen Zunge kann durch das Projekt sowohl in Abhängigkeit vom verwendeten Arzneistoff als auch der zu testenden Arzneiform erheblich klarer eingeschätzt werden. Eine notwendigerweise differenzierte Bewertung macht eine Vorhersage zur Brauchbarkeit der elektronischen Zunge möglich. **Das Projekt hat wesentliche Fortschritte zum Verständnis der elektronischen Zungen in der Pharmazie gebracht.**

Projektübersicht

Projekt (Titel, Laufzeit):

Geschmacksmaskierung von Arzneimitteln: Methoden und Charakterisierung
05.2009 – 04.2011

Forschungsstelle / Projektleitung:

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie
Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz, Prof. Dr. Peter Kleinebudde

Problemstellung / Zielsetzung:

Ziel des Projektes ist die Entwicklung von flexibel dosierbaren, geschmacksmaskierten Arzneiformen, sowie die anschließende Charakterisierung der erreichten Geschmacksmaskierung mit einer elektronischen Zunge. Es sollen sowohl flüssige als auch feste Arzneiformen entwickelt werden, die als Modellarzneistoffe Chininhydrochlorid und Ibuprofen bzw. Enzianextrakt als pflanzliches Vielstoffgemisch enthalten.

Bereits bestehende Methoden der Geschmacksmaskierung sollen bei der Herstellung der verschiedenen Arzneiformen angewendet werden. Als feste flexibel dosierbare Arzneiformen sollen z.B. Matrixgranulate oder überzogene Minitabletten entwickelt werden, als flüssige Arzneiformen bieten sich Molekülkomplexe oder Suspensionen an.

Die Geschmacksmaskierung der entwickelten Arzneiformen soll entweder direkt oder nach Freisetzung mittels einer elektronischen Zunge evaluiert werden. Des Weiteren werden die Einsatzgrenzen der elektronischen Zunge bezüglich der verarbeiteten Arzneistoffe, der Arzneiformen und der angewendeten Techniken zur Geschmacksmaskierung getestet. Außerdem soll der Stellenwert der elektronischen Zunge bei der Entwicklung von geschmacksmaskierten Arzneiformen bestimmt werden.

1. Verwendung der Zuwendung und Ergebnisse im Berichtszeitraum:

1.1 Chininhydrochlorid

Die elektronische Zunge TS-5000Z der Firma Insent (Atsugi-Chi, Japan) wurde in Vorarbeiten ausführlich hinsichtlich analytischer Anforderungen untersucht und qualifiziert. Daraus entstand eine Veröffentlichung im *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* (Publikation 1). So wurde sichergestellt, dass die elektronische Zunge mit Hinsicht auf anerkannte Richtlinien geeignet ist, für die Entwicklung von Formulierungen im Rahmen des Projektes eingesetzt zu werden.

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 Indion234) sowie ein starker Ionenaustauscher (Amberlite IRP69) verwendet wurden. Die Bindung des Chinins an die Austauscherharze 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 α -Cyclodextrin, β -Cyclodextrin, Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin, Sulfobutylether- β -Cyclodextrin, γ -Cyclodextrin und Maltodextrin. Wie erwartet stellte sich bei den eingesetzten Substanzen keine Geschmacksmaskierung des Chininhydrochlorids ein. Die einzige Ausnahme stellte dabei das Sulfobutylether- β -Cyclodextrin dar. Die elektronische Zunge konnte diese Tatsache zuverlässig detektieren. Aus der Literatur war bekannt, dass zwar eine Komplexbildung des Chininhydrochlorids durch β -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- β -Cyclodextrin beruht vermutlich auf der ionischen Wechselwirkung zwischen den beiden Stoffen. Dies konnte mittels FT-IR Messungen bestätigt werden. Die Zusammenfassung dieser Arbeit wurde unter dem Titel "Rational development of taste masked oral liquids guided by an electronic tongue" beim *International Journal of Pharmaceutics* veröffentlicht (Publikation 2). Hierbei wurde neben der Möglichkeit der Geschmacksmaskierung von Chininhydrochlorid, ein Protokoll zur rationalen Formulierungsentwicklung mittels elektronischer Zunge, basierend auf einem neu entwickelten „Bottom-up“-Ansatz, beschrieben.

Mit Chininhydrochlorid wurden geschmacksmaskierte, multipartikuläre feste Arzneiformen entwickelt. Dabei konnten erfolgreich mechanisch stabile 2,0mm 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 2,0mm Minitabletten mit einem glatten, gleichmäßigen Filmüberzug versehen werden. Die Geschmacksmaskierung innerhalb der ersten 300s Freisetzung wurde mit einer faseroptischen UV/VIS-Sonde und der elektronischen Zunge getestet. Durch beide analytische Methoden konnte eine erfolgreiche Geschmacksmaskierung von bis zu 100s 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. Die Untersuchungen zu den Minitabletten mit Chininhydrochlorid sowie den beiden anderen Stoffen wurden im *International Journal of Pharmaceutics* zur Publikation eingereicht (Publikation 6).

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.

Die Arbeiten wurden von Frau Wörtz und Frau Tißen durchgeführt. Für die Herstellung der Minitabletten wurden die beiden Stempelsätze mit Mehrfachstempelwerkzeugen von 1mm und 2mm Durchmesser benutzt. Die Bewertung der Geschmacksmaskierung wurde mit der elektronischen Zunge durchgeführt.

1.2 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- β -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 μm 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 um 11 mV von denen des Originators. Die Ergebnisse der Entwicklung dieser Arzneizubereitung wurden in

einer Publikation zusammengefasst, die vom *Journal of Pharmaceutical Sciences* angenommen wurde (Publikation 4).

Für Ibuprofen wurden sowohl geschmacksmaskierte Minitabletten als auch Lipidmatrixextrudate entwickelt. Dabei konnten 2mm und 1mm 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 2mm Minitabletten mit einem magensaftresistenten Filmpolymer in einem Wirbelschichtgerät überzogen. Dafür wurde auf Grundlage eines Polymer screenings 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. Das ist für KMU, die sich auf Generika spezialisieren, eine erfolgversprechende Strategie zur Entwicklung von flüssigen Arzneiformen auch für andere Arzneistoffe.

Die Arbeiten wurden von Frau Wörtz und Frau Tißen durchgeführt. Für die Herstellung der Minitabletten wurden die beiden Stempelsätze mit 1mm und 2mm Durchmesser benutzt. Die Charakterisierung der Geschmacksmaskierung wurde mit der elektronischen Zunge durchgeführt.

1.3 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 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.

Die Arbeiten wurden von Frau Wörtz und Frau Tißen durchgeführt. Für die Herstellung der Minitabletten wurden die beiden Stempelsätze mit 1mm und 2mm Durchmesser benutzt. Die Charakterisierung der Geschmacksmaskierung wurde mit der elektronischen Zunge durchgeführt.

Anhand aller im Projekt durchgeführten Messungen sowie Messungen weiterer Arzneistoffe wurde ein Vergleich der beiden kommerziell erhältlich elektronischen Zungen durchgeführt. Dabei stellte sich die im Projekt eingesetzte elektronische Zunge, das Insent System „TS-5000Z“, als der zweiten elektronischen Zunge, der „Astree 2 e-tongue“, überlegen dar. Das bestätigt die bei der Beantragung des Projekts getroffene Entscheidung. Zwar besitzt die „Astree2“ eine ausführlichere Software zur Datenauswertung sowie einfach zu handhabende Sensoren, jedoch stellten sich die Daten als schlechter reproduzierbar dar und weniger Arzneistoffe konnten detektiert werden. Diese vergleichende Untersuchung wurde beim *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* veröffentlicht (Publikation 3).

Weiterhin wurde eine Übersichtsarbeit zu pharmazeutischen Anwendungen der elektronischen Zungen im *International Journal of Pharmaceutics* zur Publikation angenommen (Publikation 5).

2. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Die im Projektantrag beschriebenen Arbeitsschritte wurden vollständig bearbeitet. Bezüglich der Entwicklung geschmacksmaskierter Arzneiformen sowie deren Charakterisierung durch die elektronische Zunge sind für die drei Modellsubstanzen unterschiedliche Ergebnisse erzielt worden. Die elektronische Zunge lieferte die besten Ergebnisse für Chininhydrochlorid, verwendbare Ergebnisse für Ibuprofen nach Adaption der Messmethode, aber keine sinnvollen Ergebnisse für Enzianextrakt. Für Chininhydrochlorid und Ibuprofen wurden erfolgreich geschmacksmaskierte Arzneiformen entwickelt. In Absprache mit dem projektbegleitenden Ausschuss wurden die Strategien zur Entwicklung der

Formulierungen in Abhängigkeit vom Modellarzneistoff angepasst. Dabei wurden erstmals sowohl systematische Arbeiten zur Validierung der Messergebnisse mit der elektronischen Zunge, als auch unterschiedliche, rationale Strategien (top-down vs. bottom-up) zur Entwicklung von geschmacksmaskierten Formulierungen erarbeitet. Die Forschungsarbeiten sind für die am Projekt beteiligten Unternehmen von großem Interesse und stellen eine Stärkung der Wettbewerbsposition dar.

Projektbezogene Veröffentlichungen:

Publikationen

1. K. Wörtz, C. Tißen, P. Kleinebudde & J. Breitzkreutz
Performance qualification of an electronic tongue based on ICH guideline Q2
J. Pharm. Biomed. Anal. **51** (2010) 497-506.
2. K. Wörtz, C. Tißen, P. Kleinebudde & J. Breitzkreutz
Rational development of taste masked liquid formulations guided by an electronic tongue.
Int. J. Pharm. **400** (2010) 114-123.
3. K. Wörtz, C. Tißen, P. Kleinebudde & J. Breitzkreutz
A comparative study on two electronic tongues for pharmaceutical formulation development.
J. Pharm. Biomed. Anal. **55** (2011) 272-281.
4. K. Wörtz, C. Tißen, P. Kleinebudde & J. Breitzkreutz
Development of a taste masked generic ibuprofen suspension – Top down approach guided by electronic tongue measurements.
J. Pharm. Sci. (angenommen)
5. K. Wörtz, C. Tißen, P. Kleinebudde & J. Breitzkreutz
Taste sensing systems (electronic tongues) for pharmaceutical applications.
Int J. Pharm. (angenommen)
6. C. Tißen, K. Wörtz, J. Breitzkreutz & P. Kleinebudde
Development of mini-tablets with 1 mm and 2 mm diameter.
Int. J. Pharm. (eingereicht)

Konferenzbeiträge

1. K. Wörtz, C. Tißen, P. Kleinebudde & J. Breitzkreutz
Suitability of an electronic tongue for taste prediction of bitter tasting drugs
5th German-Polish Symposium, New Challenges for Pharmaceutical Sciences, 2009, Poznan, Polen
2. C. Tißen, K. Wörtz, J. Breitzkreutz & P. Kleinebudde
Influence of the mode of incorporation of a disintegrant on the dissolution behaviour of mini-tablets
5th German-Polish Symposium, New Challenges for Pharmaceutical Sciences, 2009, Poznan, Polen
3. K. Wörtz, C. Tißen, P. Kleinebudde & J. Breitzkreutz
Adaptation of ICH guideline Q2 to bitterness analysis with an electronic tongue
2nd PharmSciFair, 2009, Nizza, Frankreich

4. K. Wörtz, C. Tißen, P. Kleinebudde & J. Breitzkreutz
Electronic tongues for taste assessment of pharmaceutical formulations – Advantages and limitations
3rd PSSRC Meeting, 2009, Kopenhagen
5. C. Tissen, K. Woertz, J. Breitzkreutz & P. Kleinebudde
Use of an electronic taste sensing system to evaluate the effect of formulation parameters on the dissolution of quinine hydrochloride
7th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Malta 8-11 March 2010
6. K. Woertz, C. Tissen, P. Kleinebudde & J. Breitzkreutz
Taste masking of liquid quinine hydrochloride formulations – Rational preclinical development guided by electronic tongues
7th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Malta 8-11 March 2010
7. K. Woertz, C. Tissen, P. Kleinebudde & J. Breitzkreutz
Predicting sweetness of oral liquids – Evaluation of a novel sensor with respect to pharmaceutical purposes
7th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Malta 8-11 March 2010
8. K. Woertz, C. Tissen, P. Kleinebudde & J. Breitzkreutz
Rational development of a taste masked paediatric formulation guided by electronic tongues
Formulating better medicines for children, 2nd EUPFI Conference, Berlin 2010
9. C. Tissen, K. Woertz, J. Breitzkreutz & P. Kleinebudde
Ability of an electronic tongue to detect pediatric drugs mixed with coating polymers
Formulating better medicines for children, 2nd EUPFI Conference, Berlin 2010
10. C. Tissen, K. Woertz, J. Breitzkreutz & P. Kleinebudde
Characterization of taste-masked quinine-HCl mini-tablets using an UV fiber optical probe and an electronic tongue
Annual Meeting AAPS, 2010, New Orleans, USA
11. K. Woertz, C. Tissen, P. Kleinebudde & J. Breitzkreutz
Rational development of taste masked liquid formulations – Novel top down and bottom up approaches based on an electronic tongue
Annual Meeting AAPS, 2010, New Orleans, USA
12. K. Woertz, C. Tissen, P. Kleinebudde & J. Breitzkreutz
An electronic tongue for comparative investigations of ibuprofen suspensions and rational development of a new generic formulation
Annual Meeting AAPS, 2010, New Orleans, USA

Programm FAH-Informationsveranstaltung

FAH-Informationsveranstaltung

Geschmacksmaskierung als Verfahren zur sensorischen Aufwertung von Arzneimitteln

Viele pharmazeutische Wirkstoffe weisen einen unangenehmen Geschmack auf, der so stark sein kann, dass eine Einnahme der entsprechenden flüssigen und festen Arzneimittel seitens der Patienten verweigert wird. Hiervon betroffen sind sowohl chemisch-definierte Wirkstoffe wie beispielsweise Chinin und Ibuprofen als auch pflanzliche Wirkstoffe wie Enzianextrakt.

Um die Compliance bei erwachsenen Patienten und insbesondere Kindern bezüglich einer Einnahme von unangenehm empfundenen Arzneimittel zu verbessern, empfiehlt sich eine Geschmacksmaskierung der Präparate, wobei die hierfür zu nutzenden Verfahren in Abhängigkeit von den Darreichungsformen und deren Charakteristika zu variieren sind. Die Erfassung der Geschmacksveränderung ist mittels konventioneller und moderner Verfahren möglich. Unter den modernen Methoden ist insbesondere die Nutzung von „Elektronischen Zungen“ zu nennen, da diese ähnlich wie die menschliche Zunge mit einer Vielzahl an substanzspezifischen Elektroden arbeiten. Durch die Geschmacksmaskierung werden gegebenenfalls viele Eigenschaften von Wirkstoffen verändert, so dass diese Technologie Auswirkungen auf die Arzneimittelzulassung hat. Entsprechend sollte eine avisierte Geschmacksmaskierung bereits bei der Arzneimittelentwicklung berücksichtigt werden. Im Vergleich hierzu stellt die Integration einer geschmacklichen Veränderung in bereits bestehende Präparate im Zuge einer „Line Extension“ eine Vermarktungschance dar, jedoch sind hierbei die regulatorischen Anforderungen zu beachten.

Möglichkeiten zur Geschmacksmaskierung bei festen und flüssigen arzneilichen Darreichungsformen mit Chinin, Ibuprofen und Enzianextrakt sowie der Einsatz einer elektronischen Zunge zur Erfassung der geschmacklichen Veränderungen wurden in einem vom Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie (BMWi) über die AiF Arbeitsgemeinschaft industrieller Forschungsvereinigungen als Projektträger unterstützten Forschungsvorhaben erarbeitet. Die Untersuchungsergebnisse lassen erkennen, ob durch die gewählten Formulierungsansätze eine Geschmacksmaskierung bei den genannten sehr bitteren Wirkstoffen möglich ist und ob eine elektronische Zunge hilfreich und geeignet ist zur Bewertung der einzelnen Stoffe sowie der fertigen Arzneiformen.

Den skizzierten Themenkomplex möchte die Forschungsvereinigung der Arzneimittel-Hersteller e.V. (FAH) in der Informationsveranstaltung „Geschmacksmaskierung von Verfahren zur sensorischen Aufwertung von Arzneimitteln“ adressieren. Damit setzt die FAH ihre erfolgreiche Serie von Seminaren zu wichtigen Aspekten der Arzneimittelherstellung mit dem Ziel fort, das Verständnis und die Kommunikation zwischen Wissenschaft, Industrie und den zuständigen Behörden zu verbessern und zu intensivieren.

Ort und Termin der Veranstaltung:
Forschungszentrum caesar, Ludwig-Erhard-Allee 2, 53175 Bonn
Mittwoch, 6. April 2011, um 10:00 Uhr

Moderation der Veranstaltung:
Dr. Joachim Herrmann, Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG

Kontakt

Für Fragen steht Frau Dr. Birgit Grohs, Tel.: +49(0)228/18486991, Fax.: +49(0)228/18486999, E-Mail: birgit.grohs@fah-bonn.de, zur Verfügung.

Teilnahmegebühr (inklusive Kaffeepause und Mittagsimbiss)

allgemein: 350,00 € zzgl. Mehrwertsteuer

für Mitglieder der FAH e.V.: 200,00 € zzgl. Mehrwertsteuer

Bei Teilnahme jeder weiteren Person der gleichen Firma reduziert sich deren Gebühr auf 200,00 € zzgl. Mehrwertsteuer (allgemein) bzw. auf 100,00 € zzgl. Mehrwertsteuer (für Mitglieder der FAH e.V.).

Mitarbeiter von Behörden, Universitätsangehörige: 70,00 € zzgl. Mehrwertsteuer

Stornierungen können nur bis 14 Tage vor der Veranstaltung (Eingang der Stornierung) gegen eine Bearbeitungsgebühr von 50,00 € zzgl. Mehrwertsteuer gewährt werden. Bei späteren Abmeldungen wird die gesamte Teilnahmegebühr fällig.

Änderungen von Programm und Referenten behalten wir uns vor.

Zeit (mit Diskussion)	Thema	Referenten
10:00 - 10:15 Uhr	Begrüßung	<i>Dr. Joachim Herrmann</i> Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG
10:15 - 10:35 Uhr	Bedeutung der Geschmacksmaskierung in der pharmazeutischen Entwicklung von <ul style="list-style-type: none"> - pädiatrischen Darreichungsformen - oralen Darreichungsformen - flüssigen Darreichungsformen 	<i>Dr. Joachim Herrmann</i> Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG
10:35 - 11:05 Uhr	Regulatorische Auswirkung der Geschmacksmaskierung von Arzneimitteln <ul style="list-style-type: none"> - Auswirkungen der Geschmacksmaskierung im Modul 3 je nach Antragsart - Auswirkungen auf die Zulassungsdokumentation je nach Art der Geschmacksmaskierung - Verwendbarkeit von geschmacksmaskierenden Hilfsstoffen - Stabilität von geschmacksmaskierten Arzneimitteln - Nutzung der Geschmacksmaskierung im Zuge der Line Extension 	<i>Dr. Andreas Grummel</i> Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
11:05 - 11:35 Uhr	Erfolgreiche Strategien zur Geschmacksmaskierung <ul style="list-style-type: none"> - Anatomische und physiologische Grundlagen - Sinnestäuschung - Komplexierung - Physikalische Barrieren 	<i>Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz</i> Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
11:35 - 11:50 Uhr	Diskussion	
11:50 - 12:50 Uhr	Mittagessen	
12:50 - 13:20 Uhr	Elektronische Zunge - ein modernes Verfahren zur Erfassung der Geschmacksmaskierung <ul style="list-style-type: none"> - Aufbau - Messprinzip und Sensoren - Datenauswertung - Anwendungsgebiete - Anwendung für pharmazeutische Zwecke (Qualifizierung, Untersuchung von NCEs, Formulierungsentwicklung, Untersuchung von Fertigarzneimitteln/ Vergleich zu Wettbewerbern, Qualitätskontrolle) 	<i>Katharina Wörtz</i> Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
13:20 - 13:50 Uhr	Vergleich elektronischer Zungen <ul style="list-style-type: none"> - Übersicht zu bekannten elektronischen Zungen - Messprinzipien - Qualifizierung - Pharmazeutische Anwendungen 	<i>Prof. Dr. Peter Kleinebudde</i> Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
13:50 - 14:05 Uhr	Diskussion	
14:05 - 14:20 Uhr	Kaffeepause	
14:20 - 14:50 Uhr	Geschmacksmaskierung von flüssigen Arzneiformen <ul style="list-style-type: none"> - Rationale Formulierungsentwicklung auf Basis von E-tongue-Messungen: à „Bottom up“ - Untersuchung von Fertigarzneimitteln und Entwicklung eines generischen Produkts: à „Top down“ 	<i>Katharina Wörtz</i> Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
14:50 - 15:20 Uhr	Geschmacksmaskierung von festen Arzneiformen durch den Aufbau einer Geschmacksbarriere <ul style="list-style-type: none"> - Einbettung in Lipidmatrices durch Extrusion - Überzogene Minitabletten mit 1 und 2 mm Durchmesser - Bewertung der Arzneiformen mittels E-tongue-Messungen 	<i>Corinna Tißen</i> Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
15:20 - 16:00 Uhr	abschließende Diskussion	

Gewerbliche Schutzrechte

Im Rahmen des Projekts sind keine gewerblichen Schutzrechte erworben worden. Eine Anmeldung ist auch nicht beabsichtigt.

Transferkonzept

Bereits abgeschlossenen Transfermaßnahmen

Maßnahme	Ziel	Rahmen	Datum/ Zeitraum
Projektbegleitender Ausschuss (PA)	Die Forschungsergebnisse werden im PA ausführlich diskutiert.	Vorstellung der erzielten Ergebnisse und Diskussion des weiteren Vorgehens	Juli 2009, März 2010, November 2010
Homepage der FAH	Eine schnelle Verfügbarkeit der Ergebnisse wird durch die Bereitstellung im Netz sichergestellt.	Während der Laufzeit des Forschungsvorhabens werden ausgewählte Ergebnisse auf der Homepage der FAH vorgestellt.	Seit Projektbeginn
Veröffentlichung	Ergebnistransfer in die Wirtschaft und Wissenschaft	Einreichen von Manuskripten mit wichtigen Teilergebnissen bei Fachzeitschriften (siehe Publikationsliste)	seit Projektbeginn
Veröffentlichung	Ergebnistransfer in die Wirtschaft und Wissenschaft	Vorstellung von Ergebnissen auf nationalen und internationalen Tagungen und Kongressen (siehe Publikationsliste)	seit Projektbeginn
Weiterbildung/ Transfer der Projektergebnisse in die Industrie über eine Informationsveranstaltung der Forschungsvereinigung der Arzneimittel-Hersteller e.V. (FAH)	Weiterbildung von Mitarbeitern pharmazeutischer Unternehmen	FAH- Informationsveranstaltung „Geschmacksmaskierung als Verfahren zur sensorischen Aufwertung von Arzneimitteln“ (siehe beigefügtes Programm)	6. April 2011
Transfer der Projektergebnisse in die Industrie durch Forschungsvereinigung	Ergebnistransfer in die Wirtschaft	Zusammenfassende Darstellung als Kurzbeschreibung und Verbreitung durch die FAH	2. Quartal 2011

Geplante spezifische Transfermaßnahmen nach der Projektlaufzeit

Maßnahme	Ziel	Rahmen	Datum/ Zeitraum
Veröffentlichung	Ergebnistransfer in die Wirtschaft und Wissenschaft	Einreichen eines weiteren Manuskripts mit Teilergebnissen bei einer Fachzeitschriften	2./3. Quartal 2011

Die im Transferkonzept aufgeführten Maßnahmen wurden bis auf die Einreichung eines weiteren Manuskripts alle durchgeführt. Die FAH-Informationsveranstaltung hatte mit über 30 Teilnehmern weit über die im projektbegleitenden Ausschuss vertretenden Firmen hinaus eine Breitenwirkung. Zahlreiche Anfragen aufgrund der Publikationen, Vorträge und der Informationsveranstaltung wurden inzwischen in der Forschungsstelle bearbeitet.

