

# 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  $\alpha$ -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 Komplexbildung 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. 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.

