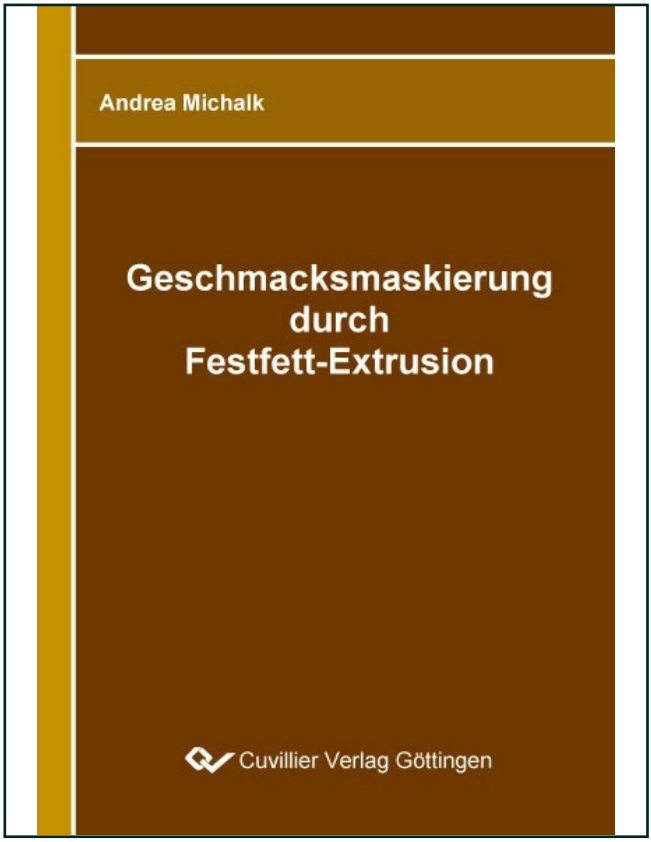
Andrea Michalk (Autor)

Geschmacksmaskierung durch Festfett-Extrusion



https://cuvillier.de/de/shop/publications/1616

Copyright:
Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentzsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen, Germany
Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: https://cuvillier.de

1 Einführung

1.1 Einleitung

Menschen wie auch Tiere haben verschiedene Sinne. Zu den fünf bekannten Sinnen zählen Sehen, Hören, Tasten, Riechen und Schmecken, wobei insbesondere letzterer bei der Nahrungsaufnahme wichtig ist. Jedoch gibt es Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Sinnen, die gerade bei der Geschmacksempfindung eine wichtige Rolle spielen. Redensarten wie „Das Auge isst mit." oder „Medizin, die schmeckt, hilft nicht." sind allgemein bekannt und spiegeln diese Wechselwirkungen umgangssprachlich wider.
Problematisch können die Konsequenzen aus dem Verhalten auf Basis des Geschmacksinns sein, wenn es um die Einnahme von Arzneimitteln geht. Oftmals führt ein unangenehmer Geschmack des Arzneimittels zu einem Nichteinhalt der Therapieregeln, worunter die Genesung leiden kann. Im schlimmsten Fall wird die Aufnahme des Arzneimittels sogar völlig verweigert. Besonders in der Tierhaltung ist dies ein bekanntes Problem, denn Tiere haben einen stärker ausgeprägten Geschmackssinn als Menschen. Demzufolge ist die Geschmacksmaskierung schlecht schmeckender Wirkstoffe ein wichtiger Aspekt in der Entwicklung von Arzneiformen, um eine effiziente Therapie nicht durch den Geschmack zu beeinträchtigen.
Die vorliegende Arbeit greift diese Thematik auf und beschäftigt sich mit der Maskierung bitterer Wirkstoffe, die durch eine galenische Methode erreicht werden soll. Die verwendeten, strukturell verschiedenen Modellwirkstoffe stammen alle aus dem tiermedizinischen Bereich, wenngleich sich die gefundene Methode nicht auf einen Einsatz in der Veterinärmedizin beschränkt.
Im folgenden ersten Kapitel werden zunächst eine Einführung zu Verfahrenstechniken und geschmacksmaskierten Arzneiformen, die in der Fachliteratur beschrieben sind, sowie ein Überblick über Geschmackstests gegeben. Im zweiten Kapitel werden die eingesetzten Materialien und angewandten Methoden beschrieben. Dieses Kapitel wurde dem Ergebnis- und Auswertungsteil vorangestellt, da einige Methoden von den Arzneibuchbestimmungen und üblichen Verfahren abweichen bzw. für die Untersuchungen neu entwickelt wurden. Es schließen sich die Ergebnisse und Auswertungen sowie eine Zusammenfassung der Arbeit mit einem Ausblick auf die weitere Entwicklung an.

1.2 Bitterer Geschmack und Methoden der Geschmacksmaskierung

1.2.1 Evolutionäre Gründe der Erkennung bitteren Geschmacks

Geschmack ist eine Wahrnehmung, die aus der Kombination von Rezeptorantworten auf Zunge, Mund, Rachen und Nase resultiert. Die Rezeptoren leiten Signale in das zentrale Nervensystem weiter, welches sie in Geschmacksnuancen differenziert.

Geschmacksrezeptoren gehören zu der Klasse der Chemorezeptoren. Sie besitzen Zellen mit einer Pore, die für eine Stimulation der Zelle verantwortlich ist. Das unterschiedliche Empfinden von Geschmacksintensitäten beruht auf der Anzahl der von einem Individuum ausgebildeten Rezeptoren. Der Speichel spielt insofern eine wichtige Rolle für die Entstehung von Geschmack, als dass er als Lösungsmittel dient.

Die Erkennung bitteren Geschmacks ist angeboren und ruft Abwehrreaktionen hervor. Der Grund liegt höchstwahrscheinlich in der Tatsache, dass viele schädliche Stoffe wie sekundäre Metaboliten aus Pflanzen, ranzige Fette, anorganische Ionen und synthetische Chemikalien bitter schmecken. Es wird vermutet, dass während der Evolution die Erkennung bitteren Geschmacks als Schutzmechanismus des Körpers entwickelt wurde, um das Schlucken schädlicher Stoffe zu verhindern. Gegen diese Hypothese spricht, dass ca. 20% der Menschenpopulation keinen bitteren Geschmack empfindet. Des Weiteren lassen sich manche Geschmacksrichtungen nicht immer trennen, zum Beispiel werden saurer und bitterer Geschmack oft gemeinsam empfunden, wie etwa beim Verzehr einer Grapefruit oder Limone [Woods, 1998].

Genetische Untersuchungen zur Aufklärung der Empfindung bitteren Geschmacks führten zur Entdeckung der Genfamilie TAS2R, die in ca. 30 Varianten beim Menschen vorkommt. Um die Geschmacksempfindung besser verstehen zu können, gingen Meyerhof et al. [2005] folgenden zwei Fragen auf den Grund: Sind alle Rezeptoren der Familie TAS2R wahre Bitterrezeptoren und wie können Menschen, die nur wenige Gene dieser Rezeptoren aufweisen, so viele Nuancen bitteren Geschmacks unterscheiden? Dabei wurde als Grundbedingung angenommen, dass wahre Bitterrezeptoren nur auf bittere Stoffe reagieren, jedoch keine Reaktion bei nicht bitteren Stoffen zeigen. Das Ergebnis der Studie war, dass alle verwendeten Rezeptoren auf diverse bittere Stimuli reagierten. Die Tatsache, dass nicht nur ein Bitterrezeptor auf jeweils ein bitteres Stimulans reagierte, könnte als Erklärung dienen, warum die geringe Anzahl an Bitterrezeptoren für den Menschen ausreichend ist, um ein weites Spektrum bitteren Geschmacks zu erkennen.

1.2.2 Gründe für eine Geschmacksmaskierung

Um einen therapeutischen Effekt zu erzielen, kann oftmals die Einnahme von Medikamenten über einen längeren Zeitraum notwendig sein. Daher ist es wichtig, Arzneiformen mit einem ansprechenden oder neutralen Geschmack zu entwickeln, um die korrekte Einnahme zu erleichtern. Anderenfalls kann eine Abneigung gegen die Einnahme die Bereitschaft des Patienten zur Einhaltung der Therapieregeln verringern und das Therapieziel dadurch gefährden.

Während ein erwachsener Patient möglicherweise durch motivierende Maßnahmen zur Einhaltung der Therapieregeln angehalten werden kann, ist dagegen bei Kindern [Breitkreutz, 2005] und Tieren [Martinez et al., 2002] eine Verweigerungshaltung nur schwer zu beseitigen. Daher ist es wichtig, technologische Maßnahmen zu entwickeln, die unangenehmen Geschmack reduzieren bzw. maskieren können.

1.2.3 Technologische Verfahrensmöglichkeiten

1.2.3.1 Einleitung

Aus wirtschaftlichen und produktionstechnischen Gründen sollte es idealerweise einen Prozess für die Geschmacksmaskierung geben, der einfach, reproduzierbar, kostengünstig, allgemein anwendbar und gut zu steuern ist. In der Realität jedoch wurde ein universeller Prozess noch nicht gefunden. Je nach der Intensität des bitteren Geschmacks und der gestellten Anforderung gibt es eine Vielzahl an Möglichkeiten in der pharmazeutischen Technologie, Geschmack zu maskieren. Einerseits kann die chemische Veränderung der Struktur zu einer Geschmacksmaskierung führen, was Hussain et al. [1988] für bukkale Arzneiformen der Opioidanalgetika bewiesen. Jedoch ist diese Methode nur spezifisch anwendbar und findet daher keine Berücksichtigung in dieser Arbeit. Technologische Verfahrensmöglichkeiten, die zu geschmacksmaskierten Arzneiformen führen, sind beispielsweise der Zusatz geschmacksmaskierender Hilfsstoffe, das Überziehen der fertigen Arzneiform, die Komplexierung von Wirkstoffen mit Polymeren zu Ionenaustauscherharzen und die Einbettung der Wirkstoffe in Einschlusskomplexe oder Matrices. Eine Übersicht nebst Querverweisen zu entsprechenden Literaturstellen geben Roy [1994] und Sohi et al. [2004]. Nähere Beispiele zu den verschiedenen technologischen Verfahrensmöglichkeiten werden in Abschnitt 1.2.4 erläutert.

1.2.3.2 Zusatz geschmacksmaskierender Hilfsstoffe

Eine verbreitete und einfache Variante, Geschmack zu maskieren, stellt der **Zusatz von Geschmacksstoffen, Süßungsmitteln und Aminosäuren** dar. Deren Anwendung ist jedoch nicht immer zielführend, da sich insbesondere intensiv bittere sowie sehr gut wasserlösliche Stoffe durch diese Zusätze nur schlecht überdecken lassen. Eine Übersicht über Arten und Funktion von Geschmacksstoffen gibt Bienz [1996].
Die Geschmacksmaskierung erfolgt hierbei durch Modifizierung des Geschmackes, so dass die Arzneiform von den Geschmacksrezeptoren in der Mundhöhle akzeptiert wird. Bevor die Entscheidung, welche Geschmacksstoffe verwendet werden, getroffen wird, müssen Daten darüber gesammelt werden, welche Eigenschaften der zu maskierende Stoff hat, für welche Zielgruppe das Medikament entwickelt werden soll und welcher Anteil des Wirkstoffes überhaupt geschmeckt wird. Im Entwicklungsprozess wird in mehreren Schritten die Auswahl an Geschmacksstoffen eingeengt, bis eine optimale Zusammensetzung der Arzneiform mit den gewünschten Eigenschaften und der erforderlichen Stabilität gefunden wird.

In der jüngsten Vergangenheit wurde Adenosinmonophosphat (AMP) von der Food and Drug Administration (FDA) als „generally recognized as safe“ eingestuft. Der **Zusatz von AMP** eröffnet interessante Möglichkeiten für eine Geschmacksmaskierung, denn AMP verhindert die Reizleitung zwischen Zunge und Gehirn. Würde dieser Weg unterbrochen, kann kein bitterer Geschmack empfunden werden. Es bleibt abzuwarten, welche Vorteile zukünftig durch die Einstufung der FDA zu erwarten sind und welchen Einsatz AMP in der Geschmacksmaskierung von Nahrungsergänzungsmitteln findet [Hargreaves, 2006].

Der **Zusatz von ätherischen Ölen** mit alkoholischen Strukturen kann alternativ zur Geschmacksmaskierung eingesetzt werden, wie Hussein und Bareclon [1991] mit geringsten Mengen Borneol oder Fenchon nachwiesen. Sie maskierten ätherische Öle, die selbst einen bitteren Geschmack haben können und oftmals in Mundspüllösungen, Erfrischungs- oder anderen Zahnpflegeprodukten Einsatz finden. Die Maskierung erfolgt zum einen durch die Veränderung der Bitterstoffwahrnehmung, denn durch den zusätzlichen Stoff wird eine Konkurrenz an den Bitterrezeptoren geschaffen. Belegt dabei der weniger bittere Stoff den Rezeptor, wird kein intensives Bittergefühl empfunden und die Arzneiform akzeptabler. Zusätzlich verhindert der entstehende, kühlende Effekt die Wahrnehmung von unerwünschtem Geschmack.

Eine weitere Möglichkeit, Geschmack zu verbessern, stellt der **Zusatz von Phospholipiden** dar. Es konnte mittels Lösungen verschiedener Geschmacksstoffe

nachgewiesen werden, dass Phospholipide nur bitteren Geschmack maskieren, andere Geschmacksrichtungen dagegen nicht beeinflussen [Katsuragi et al., 1997, Takagi et al., 2001]. Oftmals finden Phospholipide in Rezepturen Einsatz, die auf einer Lipidbasis beruhen [Suzuki et al., 2003, Suzuki et al., 2004]. Jedoch wurde in weiteren Studien belegt, dass der Zusatz von Phospholipiden die Kristallinität von Lipiden beeinflusst, was eine Instabilität der Arzneiform während der Aufbewahrung bzw. Lagerung nach sich ziehen kann. Daher ist eine praktische Anwendbarkeit stets zu prüfen [Schubert, 2005].

1.2.3.3 Überziehen von Arzneiformen

Eine in der Fachliteratur viel beschriebene Art der Geschmacksmaskierung ist das Überziehen von Arzneiformen. Die Vorteile eines Überzugs sind neben einer Regulierung der Wirkstofffreisetzung vielfältig, zum Beispiel der Schutz vor Umwelteinflüssen, eine bessere Schluckbarkeit, eine stärkere Widerstandsfähigkeit gegen mechanische Beanspruchung, der Schutz des Wirkstoffes vor Magensäure oder der Schutz der Schleimhäute vor dem Wirkstoff [Baggot und Brown, 1998]. Die hierzu verwendeten Materialien können unterschiedlichen Ursprungs und Aufbaus sein. Häufige Verwendung finden Fette, Prolamine, Zucker oder Polymere wie Cellulosederivate.

Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen pH-Werte in Mund und Magen gibt es die Möglichkeit der Regulierung einer Wirkstofffreigabe, um schlechten Geschmack zu maskieren. Das Prinzip einer Freisetzungssteuerung kann neben einer Wirkstoff-einbettung in Matrices durch das Überziehen von Arzneiformen erreicht werden. Überzugsverfahren sind in Lehrbüchern der pharmazeutischen Technologie beschrieben [Bauer et al., 2002, Voigt, 2006].

Das Überziehen von Arzneiformen stellt eine Variante der Geschmacksmaskierung dar, die mit einem zusätzlichen Herstellungsschritt verbunden ist. Dadurch entsteht ein Mehraufwand für die Entwicklung und Produktion einer Arzneiform. Dabei sind Zeit- und Energiekosten entscheidende Faktoren, des Weiteren muss die Reproduzierbarkeit gewährleistet sein und ein Scale-up-Verfahren für jeden Herstellungsschritt durchgeführt werden.

1.2.3.4 Mikroverkapselung

Die Mikroverkapselung ist ein Verfahren zur Umhüllung feiner Flüssigkeitstropfen oder Feststoffteilchen. Die Größe der hergestellten Mikrokapseln liegt bei 1-500µm. Durch Auswahl geeigneter Umhüllungsmaterialien können Mikrokapseln hergestellt werden, die dicht, permeabel oder semipermeabel sind.

Die Herstellung von Mikrokapseln erfolgt über Koazervation, die einen Entmischungsvorgang stark solvatisierter Kolloide in zwei flüssige Phasen darstellt. Dabei kann die Phasentrennung aufgrund verschiedener Vorgänge wie Aussalzen, Temperatur- oder pH-Wert-Änderung (einfache Koazervation) oder durch Zugabe entgegengesetzt geladener Polymere (komplexe Koazervation) ausgelöst werden. Suspendierte Pulverteilchen oder Flüssigkeitströpfchen werden dabei von den Kolloidteilchen umhüllt und durch Temperatursenkung eine Verfestigung der Hülle erreicht [Bauer et al., 2002, Voigt, 2006].
Prinzipiell kann mittels Mikroverkapselung eine Arzneiform hergestellt werden, die eine kleine Teilchengröße aufweist. Zu bedenken sei jedoch der Aufwand der Lösungsmittelrückgewinnung oder die starke Sensitivität des Prozesses und der in vivo Wirkstofffreigabe gegenüber den Einflussfaktoren Temperatur, pH-Wert und Qualität der eingesetzten Polymere [Martinez et al., 2002].

1.2.3.5 Ionenaustauscherharze

Der Einsatz von Ionenaustauscherharzen stellt eine weitere Verfahrenstechnik für die Geschmacksmaskierung dar, solange der freigegebene Anteil an Wirkstoff im Mund gering bleibt [Hughes, 2004]. Ionenaustauscherkomplexe bzw. Resinate funktionieren auf der Basis einer elektrostatischen Bindung zwischen ionischem Wirkstoff und ionischen Gruppen des Hilfsstoffs. Gebräuchlich sind dafür Ausgangsstoffe auf der Basis synthetischer Polymerharze, die ein räumlich vernetztes und dadurch unlösliches, quellfähiges Grundgerüst aufweisen. Während der Passage im Körper wird der Wirkstoff je nach der Bindungsart durch Kationen oder Anionen aus dem physiologischen Elektrolythaushalt ersetzt und daher für den Organismus verfügbar.
Eine allgemeine Anwendbarkeit ist jedoch für viele Wirkstoffe aufgrund der nötigen Ionisierbarkeit nicht gegeben und die Bindekapazität eines Ionenaustauscherharzes begrenzt. Des Weiteren ist nicht auszuschließen, dass sich bei längerer Therapiedauer der Elektrolythaushalt des Patienten [Voigt, 2006] und dadurch die Wirkstofffreigabe in vivo verändert [Martinez et al., 2002].

1.2.3.6 Granulierung

Durch eine Granulierung werden Pulverteilchen in Granulatkörner überführt, die eine gröbere Struktur haben. Dieser Schritt kann technologisch erforderlich sein, um eine Weiterverarbeitung zu Tabletten zu erleichtern, denn eine bessere Fließfähigkeit und dadurch eine konstante Tablettenmasse werden erreicht. Darüber hinaus kann die Dosiergenauigkeit einer Vormischung oder des Granulates als eigenständige Arzneiform

verbessert werden. In Lehrbüchern der pharmazeutischen Technologie sind die verschiedenen Herstellungsprinzipien beschrieben [Bauer et al., 2002, Voigt, 2006].
In dieser Arbeit wird lediglich auf die Feucht-, Schmelz- und Trockengranulierung eingegangen, da durch Anwendung verschiedener Hilfsstoffe bzw. deren Applikationsmöglichkeiten eine Geschmacksmaskierung erreicht wird.
In der Feuchtgranulierung erfolgt zuerst das Aggregieren der Partikel durch Anlösen einer Komponente mittels eines Lösungsmittels oder durch Verwendung einer Klebstofflösung. Anschließend erfolgt das Desaggregieren der Masse anhand verschiedener Methoden. Die Produkte unterscheiden sich in ihrem Aussehen und ihren physikalischen Eigenschaften wie Korngröße und Porosität. Dem Desaggregierungsprozess folgt eine Trocknung zum Endprodukt.
Die Schmelzgranulierung basiert auf der Adhäsion, die von dem geschmolzenen oder erweichten Hilfsstoff auf die anderen Bestandteile der Formulierung ausgeübt wird. In der Regel werden dafür Schnellmischer verwendet. Die erhaltenen Granulate sind dicht gepackt, hart und ein Sandeffekt im Mund ist nicht auszuschließen [Kidokoro et al., 2003].
Die Trockengranulierung bzw. Kompaktierung hat den Vorteil, dass das Gut weder mit Lösungsmitteln bearbeitet noch Energie für die Trocknung aufgebracht werden muss. Dieser Prozess benötigt daher einen geringeren Zeitaufwand, kann jedoch aufgrund von lokalen Erwärmungen für thermolabile Stoffe nicht geeignet sein. Die Granulierung erfolgt bei dieser Methode durch eine Kompaktierung des Pulvers. In einem zweiten Schritt erfolgt das Desaggregieren der Granulatkörner [Voigt, 2006].

1.2.3.7 Extrusion

Die Extrusion ist ein Verfahren, bei dem eine plastisch verformbare Masse durch eine Düse mit definierter Öffnung gepresst wird. Dabei kann die plastische Verformung der Masse entweder durch Zugabe von Feuchtigkeit (Feuchtextrusion) oder durch Einsatz thermoplastisch verformbarer Hilfsstoffe und Wärme (Festfett-Extrusion, Schmelzextrusion) erreicht werden. Eine Extrusion kann mittels verschiedener Geräte durchgeführt werden, beispielsweise mit einem Kolben-, Lochmantel- oder Schneckenextruder. Letztere können wiederum in Einschnecken- und Zweischneckenextruder unterschieden werden [Thommes, 2006].
Das Produkt sind spaghettiförmige Stränge, die im Anschluss entweder direkt hinter den Düsen geschnitten oder mit entsprechenden Vorrichtungen gemahlen werden. Die übliche Methode der Weiterverarbeitung ist ein Rundungsprozess, um sphärische Partikel (Pellets) mit einer engen Größenverteilung zu erhalten. Im Fall einer Feuchtextrusion ist zusätzlich eine Trocknung der Partikel nötig. Das Extrusionsprodukt zeichnet sich durch eine dichte Packung aus.