ISSN 0720–1230

dragoco bericht

für geschmackstoffe verarbeitende industrien

1/1993

Bundesrepublik Deutschland
Dragoco Gerberding & Co. GmbH
D-3450 Holzminden
Telefon: (05531) 7040
Telex: 965336
Fax: (05531) 704391

Österreich
Dragoco, Fabrik für Riech- und Geschmackstoffe,
Ges.m.b.H., Mellergasse 4, A-1235 Wien
Telefon: (0222) 867615 Serie
Telex: 131831
Fax: (0222) 861225

Schweiz
Dragoco AG
Rotfluhstraße 91
CH-8702 Zollikon
Telefon: (01) 3921440
Fax: (01) 3921448

38. Jahrgang in **deutscher**, englischer, französischer u. spanischer Sprache. Gesamtaufl. 12.000
Herausgeber: DRAGOCO, Gerberding & Co. GmbH, D-3450 Holzminden
Redaktion: Katja Seibicke/Marlies Knirsch
Grafische Gestaltung: K. Cohnen
Druck: Hüpke & Sohn, D-3450 Holzminden

Bildnachweis:
Karl Cohnen (Dragoco): Titelbild, S. 3, 4, 10, 25, 28, 36, 39
S. Kercher, Hamburg: S. 20
Prof. Dr. Ahmed Askar, Suez Canal University, Ismailia, Ägypten: S. 35, 37, 38
Stefan Gleditz, Bielefeld: S. 44
Dragoco-Archiv: S. 40, 41, 42, 43

Nachdruck (auch auszugsweise), Wiedergabe und Übersetzung nur nach Genehmigung unter Quellenangabe.
Die in den veröffentlichten Beiträgen enthaltenen Theorien, technischen Hinweise und Rezepturen sind für uns ohne Verbindlichkeit.
Gedruckt auf 100% chlorfrei.

INHALT Seite

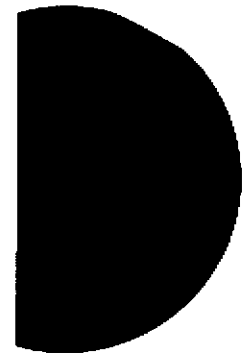
Die Kennzeichnung von Aromen in den Vereinigten Staaten 5
Klaus Bauer

DRAGOCO Gemüseextrakte – Saison für das ganze Jahr 20

Die Aromatisierung pharmazeutischer Präparate 22
Günter Matheis

Honig im alten Ägypten 34
Hans Treptow und Ahmed Askar

Von uns – über uns 40



Die Aromatisierung pharmazeutischer Präparate

Günter Matheis*

Einleitung

Die Akzeptanz pharmazeutischer Präparate wird, wie bei Lebensmitteln[1], wesentlich von Geruch und Geschmack beeinflußt. Dies gilt ganz besonders für Kinder, aber auch für Erwachsene. Wir alle verbinden unangenehme Kindheitserinnerungen mit dem Begriff „eine Medizin einnehmen", man denke nur an eine Lebertrankur zur Winterzeit. Kindern fällt es verständlicherweise schwer, die unangenehmen Empfindungen einfach zu unterdrücken. Daher hat man schon frühzeitig versucht, einige Präparate der Kinderheilkunde attraktiver zu gestalten. So haben z.B. viele von uns in der Kindheit Wurmtabletten mit Schokolade vermischt eingenommen.

Erwachsene geben gerne vor, daß diese unangenehmen Eindrücke für sie nicht von Belang sind und sind stolz auf ihre Fähigkeit, diese zu überwinden. Die Energie zur Überwindung ist indessen nicht unbedingt erforderlich, wenn die Präparate sensorisch attraktiv sind. Insbesondere bei Senioren, die häufig mehr pharmazeutische Präparate einnehmen als der Erwachsene mittleren Alters, kann ein ansprechendes Präparat ein auf die Psyche positiv wirkendes Stimulans sein und damit den Heilprozeß fördern.

Die Aromenindustrie bietet eine breite Palette von Produkten an, mit denen nahezu jedes Präparat sensorisch attraktiv gestaltet werden kann. Wie dabei vorgegangen wird, soll der vorliegende Artikel kurz skizzieren.

Vorgänge in Nase, Mund und Rachen bei der Einnahme pharmazeutischer Präparate

Zuvor sollen noch die Sinneseindrücke erwähnt werden, die bei der Einnahme der Präparate wahrgenommen werden. Es handelt sich dabei prinzipiell um dieselben Vorgänge, wie sie kürzlich für den Verzehr von Lebensmitteln im DRAGOCO Bericht beschrieben wurden[2]. Eine noch ausführlichere Darstellung ist in Vorbereitung[3]. Die Abb. 1 und 2 fassen die sensorischen Eindrücke zusammen.

Abb. 2 zeigt, daß man unter Aroma im Deutschen sowohl einen angenehmen Geruchseindruck als auch ein Produkt der Aromenindustrie versteht (letzteres heißt im Angelsächsischen nicht „aroma" sondern „flavo(u)ring"). Im folgenden wird das Wort Aroma im Sinne einer Zubereitung zur Aromatisierung von pharmazeutischen Präparaten gebraucht.

Auswahl der Aromen

Sollen pharmazeutische Präparate aromatisiert werden, ist eine Reihe von Faktoren zu berücksichtigen. Beispiele hierfür sind in Abb. 3 aufgelistet. Hier zeigt sich schon, daß allgemeine Regeln nur schwer abzuleiten sind. Nahezu jedes Präparat muß individuell betrachtet werden.

* Dr. G. Matheis, Leiter Produktsicherheit Aromen, DRAGOCO, D-3450 Holzminden

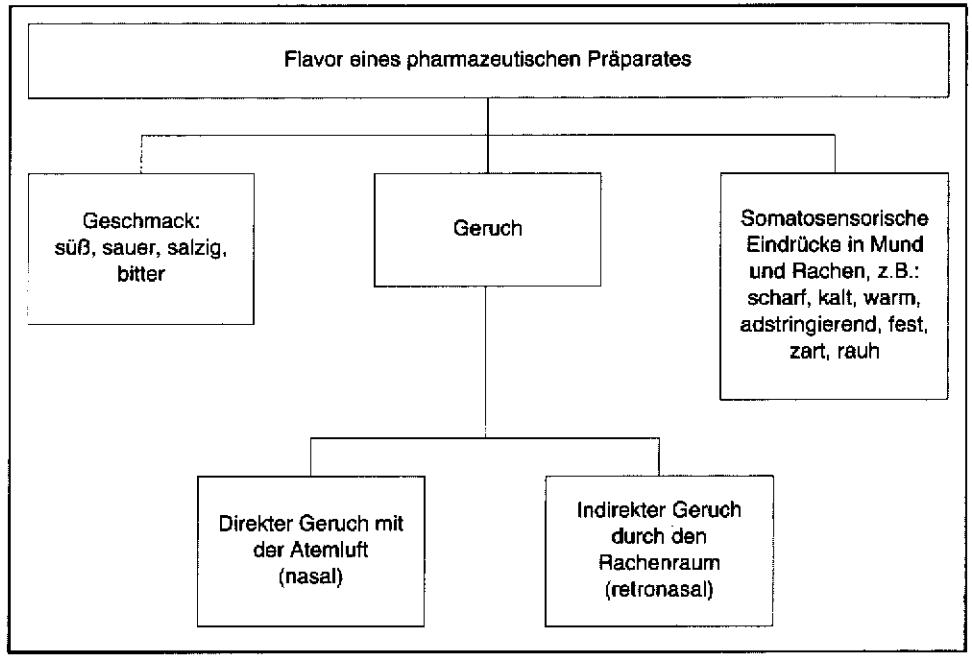


Abb. 1 Flavor eines pharmazeutischen Präparates

Bezeichnung		Definition
Deutsch	Angelsächsisch	
Geschmack	Taste	Sinneseindruck, der von den Geschmacksrezeptoren wahrgenommen wird[a]
Geruch	Odo(u)r	Sinneseindruck, der von den Geruchsrezeptoren wahrgenommen wird (direkt durch die Nase und retronasal)
Aroma	Aroma	Angenehmer Geruchseindruck
Aroma	Flavo(u)ring	Mehr oder weniger komplexes Gemisch aus aromatisierenden Stoffen
Flavo(u)r	Flavo(u)r	Zusammenwirken der Sinneseindrücke Geschmack, Geruch und Somatosensorik im Mundraum (Tastsinn, Schmerz-, Kälte- und Wärmeempfindungen)

[a] Umgangssprachlich wird unter Geschmack gewöhnlich mehr verstanden

Abb. 2 Zusammenfassung der Definitionen von Geschmack, Geruch, Aroma und Flavor[1]

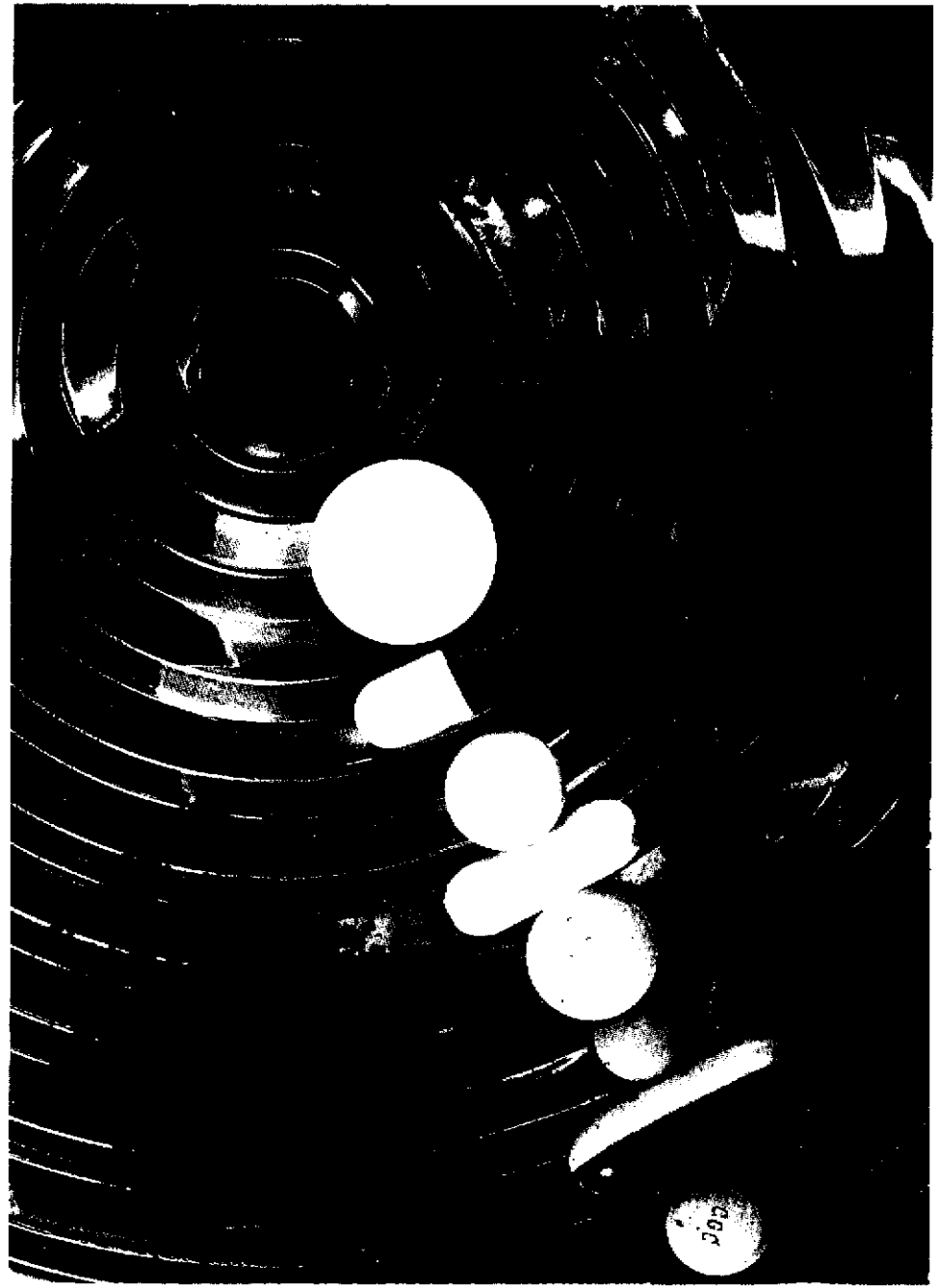
Faktor	Beispiele	
Aufbau	Dragee Kapsel Kaubonbon Komprimat Ölig Ölige Suspension Öl-in-Wasser-Emulsion	Pulver Tablette Tropfenpräparat Wäßrig Wäßrig-alkoholisch Wäßrige Suspension
Eigengeruch	Geruchlos	Unangenehm
Eigengeschmack	Bitter Geschmacklos Salzig	Sauer Süß
Eigene somatosensorische Eindrücke in Mund und Rachen	Adstringierend Alkalisch	Brennend Metallisch
Zielgruppe	Erwachsene	Kinder
Einnahmevorschrift	In Fruchtsaft In Kakao	In Wasser Auf Zucker
Potentielle Wechselwirkungen von Aromastoffen mit Präparatinhaltsstoffen		
pH-Wert		
Aromatisierungskosten		

Abb. 3 Beispiele für Faktoren, die bei der Aromatisierung pharmazeutischer Präparate eine Rolle spielen

Vor dem Einsatz von Aromen sollte versucht werden, eventuell vorhandenen unangenehmen Eigengeschmack oder -geruch durch Zusätze von Geschmacksstoffen und/oder anderen Stoffen abzuschwächen. Beispiele hierfür sind in Abb. 4 aufgeführt. Man kann aber auch den Eigengeschmack des Präparates bewußt mit in die Aromatisierung einbeziehen. Einem bitteren Präparat kann z.B. zusammen mit einem

Eigengeschmack oder -geruch	Abschwächung durch
Bitter	Zusatz von Kochsalz allein oder zusammen mit Zucker und/oder Süßstoff
Sauer	Zucker und/oder Süßstoff
Unangenehmer Geruch	Neutral schmeckende und neutral riechende Verdickungsmittel (ein Teil der flüchtigen Aromastoffe wird gebunden, so daß sie nicht mehr für die Geruchsrezeptoren zur Verfügung stehen)

Abb. 4 Beispiele für Abschwächung von Eigengeschmack und -geruch pharmazeutischer Präparate



der Aromastoffe, der reagiert hat, für den Geruch verloren. Ein Beispiel hierfür ist die Reaktion flüchtiger Aldehyde mit Aminogruppen von Proteinen, Peptiden und Aminosäuren (Abb. 9), die zu Schiff'schen Basen führt. Letztere reagieren weiter zu

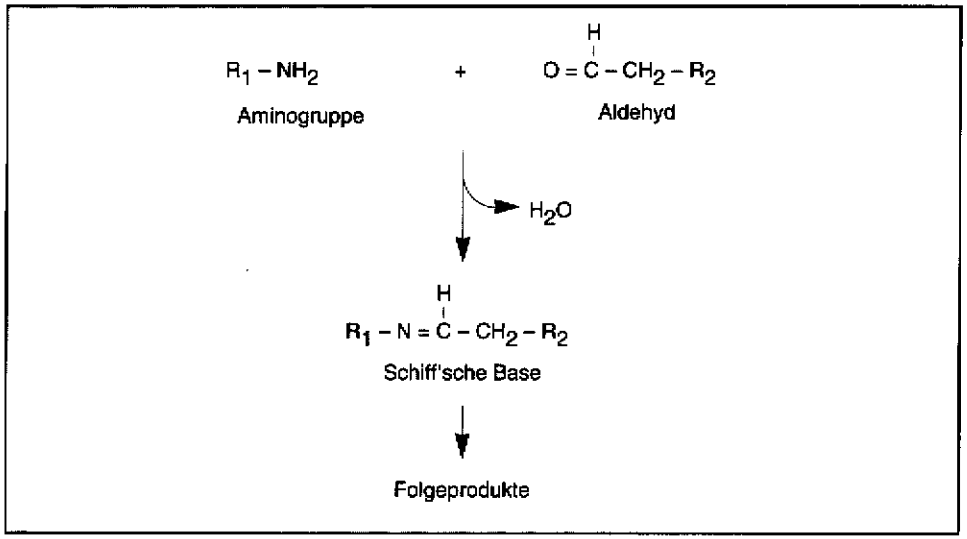


Abb. 9 Bildung einer Schiff'schen Base aus Aldehyd und Aminoverbindung

einer Reihe von Folgeprodukten. Bekannt ist die Reaktion von Hexanal (Aldehyd C_6) mit Aminogruppen in Sojaprotein und Casein[9]. Aber auch weniger flüchtige Aromastoffe, wie z. B. Vanillin[10], gehen solche Reaktionen ein.

Kooperation zwischen Galeniker und Aromenfachmann

Den bisherigen Ausführungen kann entnommen werden, daß es der Erfahrung und des Einfühlungsvermögens eines Fachmannes bedarf, um herauszufinden, welches Aroma sich zur Aromatisierung eines bestimmten Präparates am besten eignet. Es ist daher empfehlenswert, daß der Aromaexperte vom Galeniker so früh wie möglich zur Beratung herangezogen wird. Eine vertrauensvolle Zusammenarbeit zwischen Aromenfachmann und Galeniker ist dabei Voraussetzung. Das kann so weit gehen, daß dem Aromaexperten nicht nur die ungefähre, sondern die exakte Zusammensetzung des Präparates bekanntgegeben wird. Selbst die Originalzutaten sollten zur Verfügung gestellt werden. Nur so ist gesichert, daß Wechselwirkungen flüchtiger Aromabestandteile mit den anderen Präparatinhaltsstoffen real untersucht werden können. Es müssen nachteilige Reaktionen zwischen Füll-, Träger- und Wirkstoffen einerseits und flüchtigen Aromastoffen andererseits vermieden werden (das gilt natürlich auch für nichtflüchtige Aromastoffe). Reversible und irreversible Reaktionen mit Wirkstoffen sind möglich, wenn der Wirkstoff beispielsweise Peptid-, Aminosäure-, Purinalkaloid- oder phenolische Strukturen aufweist (vgl. Abb. 8).

Die Verträglichkeit der Aromen mit Präparatbestandteilen muß auch im Lagertest ermittelt werden. Eine grobe Übersicht kann man sich durch Streßtests bei erhöhten Temperaturen[11] verschaffen.

Beispiele für die Aromatisierung pharmazeutischer Präparate

Obwohl bereits Erwähnung fand, daß allgemeine Regeln sehr schwer ableitbar sind, sollen hier Beispiele für häufig anzutreffende Geschmacks- und Geruchsrichtungen angegeben werden. In Präparaten auf dem deutschen Markt finden sich häufig folgende Aromen: Orange, Zitrone, Banane, Karamel, Erdbeere, Himbeere, Kakao, Kirsche, Mandarine, Portwein, Sahne und Vanille. Abb. 10 zeigt, welche Aromen sich nach der Erfahrung unseres Unternehmens bei starkem Eigengeschmack oder -geruch von Präparaten besonders eignen. Abb. 11 zeigt unsere Aromenempfehlungen in Abhängigkeit des Präparatetyps. Es muß jedoch betont werden, daß für zahlreiche Präparate Aromenmischungen zusammengestellt werden, die in Abb. 11 nicht aufgeführt sind, da sie keine definierte Aromarichtung wiedergeben (z.B. Zitrone/Pfefferminze, Sahne/Karamel, Sahne/Kokosnuß oder Curaçao/Orange).

Schlußbetrachtungen

Die pharmazeutische Industrie hat seit langem erkannt, daß eine gute Aromatisierung die Akzeptanz ihrer Präparate erhöht. Die Anzahl der Produkte, die zur Aromatisierung dienen können, ist sehr groß. In der Praxis hat sich eine Vorklassifizierung in die Kategorien Fruchtaromen, würzige Aromen, Dessertaromen und Aromen für alkoholhaltige Präparate bewährt. Die wichtigsten Fruchtaromen sind Zitrus-, Rotfrucht- und exotische Fruchtaromen. Bedeutende würzige Produkte sind Nelken-, Zimt-, Kümmel-, Pfeffer-, Zwiebel- und Knoblaucharomen. Zu den Dessertaromen zählen

Eigengeschmack oder -geruch des Präparates	Beispiele für geeignete Aromen (Dosierung: 0,005 – 0,5%)
Süß	Dessert- und Gewürzaromen
Sauer	Fruchtaromen
Bitter	Kakao-, Wein-, Likör- und Gewürzaromen
Salzig	Anis-, Pfefferminz- und würzige Aromen
Alkalisch	Pfefferminz-, Anis- und Bananenaromen
Metallisch	Wein-, Pfefferminz- und Fruchtaromen
Brennend	Gewürzaromen
Unangenehmer Geruch	Pfefferminz-, Krauseminz-, Gewürz- und exotische Fruchtaromen

Abb. 10 Vorschläge zur Aromatisierung von pharmazeutischen Präparater bei starkem Eigengeschmack oder -geruch

Arzneimitteltyp	Geeignete Aromen
Analgetica und Antipyretica	Zitrone, Orange, Mandarine
Antibiotica	Aprikose, Pfefferminze, Erdbeere, Himbeere, Kirsche, Nougat, Schwarze Johannisbeere, Orange, Grapefruit, Schokolade, Zitrone, Mandarine
Antihistaminica	Kokosnuß, Sahne, Schokolade, Himbeere
Antacida	Banane, Aprikose, Krauseminze, Tutti Frutti, Sahne, Karamel
Barbiturate	Zitrone, Orange, Himbeere, Portwein, Karamel, Pfefferminze, Krauseminze, Kirsche
Eisenpräparate	Orange, Ananas, Nuß, Weinbrand, Sherry, Kräuterlikör, Himbeere, Schwarze Johannisbeere, Kirsche, Tutti Frutti
Eiweißhydrolysate	Gewürzaromen
Hefepräparate	Kräuteraromen, Gewürzaromen, Cola, Orange, Zitrone
Hustenmittel	Himbeere, Kirsche, Banane, Orange, Kakao, Karamel, Aprikose, Anis
Laxativa	Banane, Anis, Orange, Sahne, Karamel
Leberpräparate	Aprikose, Schwarze Johannisbeere, Schokolade
Verdauungspräparate	Anis, Kräuterbitter, Rum, Maraschino, Gewürzaromen
Vitaminpräparate	Orange, Zitrone, Kirsche, Himbeere, Honig, Erdbeere, Banane, Schokolade

Abb. 11 Vorschläge zur Aromatisierung pharmazeutischer Präparate im Hinblick auf den Arzneimitteltyp

Vanille, Kakao, Karamel, Sahne, Nuß, Kaffee und Honig. Besonders geeignet für alkoholhaltige Präparate sind Rum-, Wein-, Weinbrand- und Likörarornen.

Einen besonderen Stellenwert hat das Pfefferminzaroma mit seinem Hauptbestandteil Menthol, das die bekannte, angenehm kühlende Wirkung im Mundraum erzeugt. Bei höherer Dosierung werden die Geschmacksnerven zu einem gewissen Grad betäubt, was zur Überdeckung eines besonders unangenehmen oder bitteren Geschmacks förderlich ist.

Abschließend sei betont, daß die Aromatisierung so dosiert und adaptiert werden muß, daß ein Arzneimittel weiterhin ein Arzneimittel bleibt und nicht der Eindruck eines Genußmittels erweckt wird. Letzteres kann bei Kindern zu Naschlust und bei Erwachsenen zu „Süchtigkeit" führen.

Literatur

1. Matheis, G.: *Geschmack, Geruch, Aroma und Flavor.* DRAGOCO Bericht: In Vorbereitung
2. van Eijk, T., 1992: *Kakao- und Schokoladenaroma und die Aromatisierung von Fettglasuren.* DRAGOCO Bericht **37**, 3 – 24
3. Heath, H. B. und Reineccius, G. A., 1986: *Flavor Chemistry and Technology.* Avi Publishing, Westport, CT
4. Szejtli, J., 1982: *Cyclodextrins and their Inclusion Complexes.* Akadeiai Kaido, Budapest
5. Reineccius, G. A. und Risch, S. J., 1986: *Encapsulation of Artificial Flavors by β-Cyclodextrin.* Perfumer and Flavorist **11**, 1, 3 – 6
6. Asche, W., 1991: *Cyclodextrine – „Zuckertüten" mit vielfältigem Nutzen.* BioEngineering **7**, 27 – 29
7. Solms, J. und Guggenbuehl, B., 1990: *Physical Aspects of Flavor Applications in Food Systems.* In: Flavor Science and Technology (Bessière, Y. und Thomas, A. F., Hrsg.). John Wiley, New York, S. 319 – 335
8. Overbosch, P., Afterof, W. G. M. und Haring, P. G. M., 1991: *Flavor Release in the Mouth.* Food Rev. Intern. **7**, 137 – 184
9. Maier, H. G., 1985: *Bindung flüchtiger Aromastoffe an Lebensmittelbestandteile.* Vortrag auf der 43. Diskussionstagung des Forschungskreises der Ernährungsindustrie
10. Dhont, J. H., 1975: *Reaction of Vanillin with Albumin.* Proc. Intern. Symp. Aroma Res. Zeist. Pudoc, Wageningen, S. 193 – 194
11. Labuza, T. P. und Schmidl, M. K., 1985: *Accelerated Shelf-Life Testing of Foods.* Food Technol. **39**, 57 – 64, 134

Anmerkung

Geänderte Fassung eines Vortrages, gehalten auf dem Kurs „Orale Liquida: Lösungen, Suspensionen und Brausetabletten" der Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik (APV) vom 10. bis 12.2.1992 in Bonn.