

ETH Dissertation Number 21069

Structure optimization for targeted delivery of iron compounds in fortified food systems and supplements

A dissertation submitted to
ETH Zurich

for the degree of
Doctor of Sciences

presented by

Christina Käppeli

Msc ETH of Food Science
born August 28, 1984
citizen of Switzerland

accepted on the recommendation of
Prof. Dr.-Ing. E.J. Windhab, examiner
Dr. William Hanselmann, co-examiner
Prof. Dr. Michael Zimmermann, co-examiner

2013

Abstract

Iron deficiency is the most common and widespread nutritional health problem in the world. It affects not only a large number of children and women in developing countries, but is also prevalent in industrialized countries. Food fortification and iron supplementation can be effective strategies to combat iron deficiency. However, food fortification with iron is still a challenge. Water-soluble, highly bioavailable compounds like ferrous sulfate (FeSO_4), often cause adverse sensory changes during manufacturing and storage of food. Poorly soluble compounds like ferric phosphate (FePO_4), do not interact with food components but show much lower bioavailability (Hurrell, 2002). Furthermore, iron supplementation is problematic too. Often it is recommended to take it on an empty stomach, which can lead to side effects like nausea and epigastric discomfort. Another problem with routine iron supplementation is that it can cause an increase risk of severe illness and death in people with bacterial infections. A variety of preparations are nowadays available delaying the solubilization of iron in the gastrointestinal tract (Singh and Kim, 2000; Talukder and Fassihi, 2004).

The goal of this thesis was to optimize the structure of iron compounds in fortified food or supplements trying to minimize negative sensorial impact and control release of iron.

In a first step the influence of iron compounds on a food matrix was investigated, especially the sensory aspects were considered. As food matrix rice was chosen, since it is an important staple food. Five different iron compounds were tested: Ferric pyrophosphate, ferric phosphate of different production methods with different sizes (commercial, flame spray pyrolysis produced and milled) and ferrous sulfate. Extruded rice grains were produced using a co-rotating twin-screw extruder, containing 0.5 g Fe/100 g. The resulting grains were evaluated by color and texture measurements and iron loss by washing out. All the rice grains have a measurable texture and consistency after cooking and iron losses during rising were less than 3%, except for FeSO_4 . Nevertheless, also the water-insoluble iron compounds lead to discoloration of the rice grain. The slightest color change was observed with ferric pyrophosphate and milled FePO_4 .

The second considered aspect was the microstructure. This part of the thesis deals with the encapsulation of water-soluble iron for targeted delivery. The goal was to develop a supplementation which shows slow release of iron to obtain a high iron absorption, less side-effects and reduced amount of non-transferrin-bound iron (NTBI). Considering the sedimentation/flotation velocity of a particle, focus was laid on density difference and size of these compounds to enhance its floating behavior. Fat- and hydrocolloid based compounds were investigated. Fat based compounds were chosen due to the density and the delayed fat digestion in the stomach. Small and large fat cylinder capsules containing FeSO_4 showed delayed iron release in in-vitro experiments. However, in-vivo studies showed no convincing delayed results. Finally, hydrodynamically balanced sustained release capsules were produced, adapted from a patent of Sheth and Tossounian (1978). The hydrocolloid gelatinize in contact with gastric juice, leading to a density less than one, which supports the buoyancy state. First in-vitro experiments showed promising results.

The last part of this thesis deals with the nanostructure of the iron compound. Recent research at the ETH Zürich demonstrates that nanoparticles of FePO_4 made by flame spray pyrolysis (FSP) with typical particle diameter below 20 nanometers have a solubility and bioavailability similar to FeSO_4 (Rohner et al., 2007). Goal was to investigate if such nanoparticles are produceable in a micro media milling (MMM) process (top-down processing), with similar bioavailability and test their sensory behavior in different food matrices. After determine the optimum milling conditions, FePO_4 particles were produced having dissolutions rates comparable to FSP produced particles and FeSO_4 . The finding from Hilty (2011) were confirmed that not only the size and SSA, but also the morphology are important determinants of the iron dissolution. Furthermore, the milled FePO_4 did not provoke any color change in the tested food matrices. Thus, micro media milled FePO_4 produced particles could be considered as an alternative fortificant for other iron salts.

Zusammenfassung

Eisenmangel gehört zu den häufigsten Mangelerscheinungen weltweit. Er betrifft nicht nur Kinder und schwangere Frauen in Entwicklungsländern, sondern auch in den Industrieländern ist er ein ernst zu nehmendes Problem. Lebensmittelanreicherung und Nahrungsergänzungen können effektive Strategien sein um diesen Mangel zu bekämpfen. Die Anreicherung von Lebensmittel mit Eisen ist aber immer noch eine Herausforderung. Wasserlösliche, gut bioverfügbare Eisensalze wie Eisensulfat (FeSO_4) führen oft zu einer sensorischen Veränderung welche vom Konsumenten nicht akzeptiert wird. Eisensalze welche jedoch schlecht löslich sind, wie Eisenphosphat (FePO_4), verändern zwar die sensorischen Eigenschaften weniger, sind aber häufig auch schlechter bioverfügbar (Hurrell, 2002). Leider hat auch die Nahrungsergänzung ihre Probleme. Oft wird empfohlen sie auf nüchternen Magen einzunehmen, was unerwünschte Nebenwirkungen hervorrufen kann, wie Magen-Darm Probleme. Ein weiteres Problem mit regelmässiger Eisenaufnahme ist, dass durch ungebundenes Eisen (NTBI) im Blut ein erhöhtes Risiko der Verbreitung von bakteriellen Infektionen besteht. Deshalb, wurden diverse Eisenpräparate entwickelt, welche die Eisenfreisetzung verlangsamen (Singh and Kim, 2000).

Das Ziel dieser Doktorarbeit war die Optimierung der Struktur von Eisenkomponenten in angereicherten Lebensmitteln und Nahrungsergänzungen um die oben erwähnten Nachteile zu umgehen.

Zuerst wurde der Einfluss der Eisenverbindungen auf die Lebensmittelmatrix und die dazugehörigen sensorischen Veränderungen untersucht. Als Beispiel wurde extrudierter Reis verwendet. Fünf verschiedene Eisenverbindungen wurden getestet: Eisen(III)-Pyrophosphat, FePO_4 aus drei verschiedenen Produktionsmethoden mit unterschiedlicher Grösse (Kommerziell erhältliches, Flammen Spray Pyrolyse produziertes und gemahlene FePO_4) und FeSO_4 . Extrudierte Reiskörner mit einem Eisengehalt von 0.5 g/100 g wurden mit einem Doppelschnecken-Extruder produziert. Bei diesen Körnern wurde anschliessend die Farbe, die Textur und der Eisenverlust durch Abwaschen beurteilt. Alle angereicherten Körner hatten durch das Kochen eine messbare Textur und einen Eisenverlust von weniger als 3%. Leider führten die schlecht löslichen Eisenverbindungen aber zu einer Farbveränderung. Die schwächste Veränderung in der Farbe wurde mit Eisen(III)-Pyrophosphat und gemahlenem FePO_4 erreicht.

In einem weiteren Teil der Arbeit wurde die Optimierung der Mikrostruktur für Eisenergänzungen untersucht. Das Ziel war ein Präparat herzustellen, welches Eisen verzögert an den Körper abgibt, um so die unerwünschten Nebenwirkungen zu verhindern und die Menge an NTBI zu reduzieren. Dabei wurde das Gesetz von Stokes angewendet, welches den Dichteunterschied und die Grösse als Hauptfaktor für eine hohe Auftriebsgeschwindigkeit definiert. Fett- und Hydrokolloid basierende Präparate wurden untersucht. Fett wurde gewählt, da es eine niedrige Dichte aufweist und die Verdauung im Magen verlangsamt stattfindet. Kleine und etwas grössere Fett-Eisen-Zylinder Kapseln wurden produziert, welche eine verlangsamte Eisenfreisetzung in in-vitro Versuchen aufzeigten. Leider konnte dieser Trend in einer Menschenstudie nicht bestätigt werden. Darum wurden auch Hydrokolloid basierende Kapseln untersucht, basierend auf einem von Hoffman La Roche patentiertem Präparat (Sheth and Tossounian, 1978). Dieses Präparat weist die Eigenschaft auf, dass es in Kontakt mit Magensäure zu quellen beginnt und sich vergrössert und dadurch eine Dichte kleiner als eins aufweist, welches den Auftrieb massgebend erhöht. Unsere ersten Versuche mit ähnlich aufgebauten Präparaten zeigten vielversprechende Resultate. Darum wird nun in einem Folgeprojekt diese Form von langsam freisetzten Eisenpräparaten weiter untersucht.

Der Haupt- und letzte Teil der Arbeit befasst sich mit der Optimierung der Struktur der Eisenverbindung. Rohner et al. (2007) konnte aufzeigen, dass nanostrukturiertes FePO_4 , welches mittels Flammen Spray Pyrolyse (FSP) hergestellt wird, eine Löslichkeit und Bioverfügbarkeit aufweist wie FeSO_4 . Unser Ziel war es nun zu untersuchen, ob solche nanostrukturierten Partikel auch mittels Feinvermahlung mit Rührwerkskugelmöhlen hergestellt werden können und damit auch die Löslichkeit und Bioverfügbarkeit verbessert werden kann. Zudem sollten die sensorischen Eigenschaften in verschiedenen polyphenolhaltigen Lebensmitteln bestimmt werden. Mittels verschiedenen Untersuchungen konnten die optimalen Mahlbedingungen festgelegt werden, um FePO_4 Partikel herzustellen, welche eine Eisenlöslichkeit in 0.1M HCl aufweisen wie die FSP produzierten Partikel und FeSO_4 . Die Feststellungen von Hilty (2011) konnten bestätigt werden; dass nicht nur die Grösse und die spezifische Oberfläche, sondern auch die Struktur einen Einfluss auf die Eisenlöslichkeit hat. Zudem führen die gemahlene FePO_4 Partikel zu keiner sichtbaren Farbveränderung der getesteten Lebensmittel. Somit kann der Top-Down Prozess als gute Alternative zum FSP Prozess betrachtet und auch als vielversprechende Verbindung für die Lebensmittelanreicherung gewertet werden.