

## SABORIZACIÓN DE PREPARACIONES LÍQUIDAS ORALES

### Introducción

La aceptación de un tratamiento está íntimamente relacionada con las propiedades organolépticas de los productos farmacéuticos. El color, sabor, olor y textura, entre otras, son características inherentes de la formulación que pueden alterarse para ofrecer una mejor experiencia en el uso de los medicamentos y facilitar el cumplimiento terapéutico (1, 2). Entre las diferentes formas farmacéuticas, las preparaciones líquidas orales, en particular las suspensiones y soluciones, se ven muy influenciadas por su palatabilidad debido al elevado contacto de los fármacos y excipientes con la mucosa oral (3). El peso de este valor en la aceptación se ve agravado en los pacientes pediátricos, los pacientes con limitaciones cognitivas y los animales. Entre estos grupos debe considerarse que existe una falta de racionalización sobre el beneficio de la medicación, por lo que es necesario estimular la administración con un gusto atractivo, especialmente en el caso de los tratamientos crónicos(4, 5).

Las diferencias intra e interindividuales en materia de preferencias de sabor hace difícil estandarizar esta compleja característica. Los diferentes pacientes poseen una percepción distinta de lo que es un gusto agradable o desagradable. Esta percepción puede variar a lo largo del tiempo, por lo que el mismo individuo puede tener una percepción diferente en función de su edad o estado de salud. Del mismo modo, la administración sucesiva del mismo sabor puede conducir a una “fatiga alimentaria” que resulte en insatisfacción o incluso en un rechazo del medicamento por parte del paciente (6, 7). Para la industria farmacéutica, la saborización

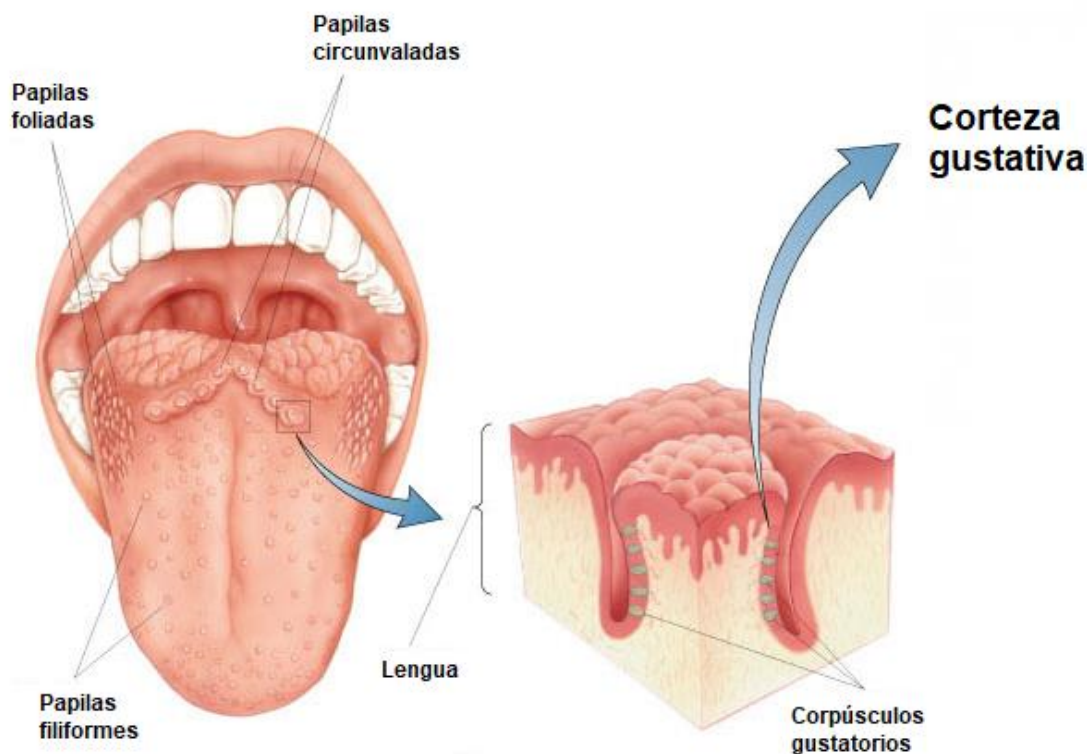
personalizada no es una opción, ya que los medicamentos se producen a una gran escala, y normalmente solo se define un único sabor. Sin embargo, la pequeña escala de producción de la formulación magistral permite el desarrollo de medicamentos alternativos con una palatabilidad adecuada al paciente y a los componentes administrados (4, 5, 8).

La personalización del sabor se obtiene a través de la utilización de compuestos que alteran o corrigen diversos aspectos de la formulación, y para ello se utilizan combinaciones de azúcares y edulcorantes, aromas y otros aditivos para obtener un sabor satisfactorio. De este modo, es responsabilidad del farmacéutico formulador conocer la psicofisiología y la neurofisiología del sabor, las necesidades de corrección de los diferentes fármacos y excipientes y las diferentes sustancias utilizadas para potenciar y corregir el sabor de la formulación (5, 8).

## **Psicofisiología y neurofisiología del sabor**

El sabor es una percepción compleja que implica diversos estímulos. En esencia, puede describirse como la combinación de dos sentidos, el gusto y el olfato, pese a que otros sentidos, como el tacto y la vista, puedan influir en la percepción del sabor. El gusto y el olfato son captados, respectivamente, por la mucosa oral y la mucosa nasal, donde se genera un estímulo que se recibe e interpreta en el córtex gustativo del cerebro (9). Este estímulo es resultado del contacto y la reacción química de un compuesto con los receptores de los corpúsculos gustativos. Estas estructuras proteicas se localizan en las vellosidades papilares de la superficie de la lengua, las papilas gustativas (filiformes, circunvaladas y fungiformes), estando ausentes en las papilas foliadas (Figura 1). Pese a encontrarse en menor concentración, los corpúsculos gustativos pueden aparecer en otras localizaciones de la cavidad oral y faringe (10, 11).

Generalmente, los niños poseen una mayor cantidad de estos receptores gustativos, ya que su número disminuye con la edad. Esto contribuye a la mayor exigencia de los pacientes pediátricos en términos de palatabilidad de los medicamentos (4, 12).



*Figura 1: Lengua y papilas gustativas con detalle de los corpúsculos gustativos.*

Normalmente se acepta la existencia de 5 tipos de sabores: dulce, salado, ácido, amargo y umami. La captación de estos sabores corresponde a diferentes receptores, y esta capacidad de percepción se distribuye de forma heterogénea en la superficie de la lengua (Figura 2). La estructura química del compuesto permite la estimulación de los diferentes receptores y la percepción de diferentes sabores (11, 13, 14):

- El sabor dulce es inducido por una serie de sustancias con diferentes características químicas. Los azúcares, polialcoholes, aldehídos alcohólicos, cetonas, ésteres, amidas, proteínas pequeñas, aminoácidos o conjuntos de aminoácidos (p. ej., aspartamo), imidas (p. ej., sacarinas)

y sulfamatos (ciclamatos), entre otros, son capaces de inducir este sabor; sin embargo, la relación entre la estructura y el sabor es imprevisible. De forma general, la acción de estas sustancias se produce a través de la inducción enzimática a nivel apical de la enzima adenilciclasa, lo que aumenta la concentración de AMPc y, en consecuencia, la inhibición de los canales de potasio, lo que conduce a la despolarización de la célula;

- El sabor salado se obtiene frecuentemente a partir de sustancias inorgánicas o de bajo peso molecular. Las sales ionizadas, los cationes y los aniones son capaces de penetrar en la célula e inducir la despolarización. El ion de sodio ( $\text{Na}^+$ ) proveniente principalmente del cloruro de sodio es el principal responsable de este sabor, que llega al interior de la célula a través de los canales de sodio. Otras sales responsables de este efecto son el cloruro de amonio, el salicilato de sodio y el bromuro de potasio;

- El sabor ácido (agrio) es inducido por sustancias de carácter ácido, y su intensidad es proporcional a la concentración de  $\text{H}^+$ . La presencia de este protón de hidrógeno bloquea la entrada de potasio a través de los canales de potasio, lo que lleva a la célula a un estado de despolarización;

- El sabor amargo se obtienen a partir de una serie de sustancias químicas, normalmente orgánicas. Las sustancias orgánicas de cadena larga nitrogenadas o que contienen alcaloides, bases libres y amidas presentan mayores posibilidades de inducir este sabor. Otros compuestos polihalogenados, las tiocarbamidas y los compuestos tioalifáticos también se asocian frecuentemente con este estímulo. Estos compuestos conducen a la liberación del ion de calcio y a la despolarización celular. Varios fármacos presentan un sabor amargo característico, como por ejemplo la cafeína, la ranitidina, la codeína, el clorhidrato de prometazina y el clorhidrato de difenhidramina;

- El sabor umami, descubierto más recientemente, es inducido especialmente por aminoácidos, siendo el glutamato y el aspartato los más utilizados a nivel industrial. Pese a que todavía no se ha esclarecido por completo, el mecanismo de acción de estos aminoácidos parece estar relacionado con la activación de la proteína G y con la elevación resultante del ion de calcio, lo que origina la despolarización celular necesaria para la activación sensorial.

La estimulación sensorial de estos receptores del gusto tan solo contribuye parcialmente a la percepción del sabor. La estimulación olfativa del epitelio de la mucosa nasal y la estimulación del nervio trigémino detectada a través de receptores sensoriales mecanorreceptores y termorreceptores, que permiten la identificación de la textura y la temperatura, también son responsables de la percepción del sabor. De este modo, es importante que la formulación farmacéutica final presente compuestos volátiles (aromáticos) atractivos y una textura (p. ej., viscosidad) adecuada (5, 11).



Figura 2: Distribución de la percepción de los sabores en la superficie de la lengua.

## **Personalización de la saborización de medicamentos individualizados**

Pese a la importancia que tiene el sabor de los medicamentos en la aceptación del tratamiento, y de los diversos trabajos desarrollados por el sector y la comunidad científica para entender la relación entre la aceptación y el sabor, su selección en la formulación continúa en buena medida siendo determinada por una estrategia de prueba y error. El sabor agradable es una cuestión personal y depende de diversos factores (5, 15). Más allá de los gustos personales, los distintos fármacos y excipientes requieren estrategias de saborización específicas. En términos globales, la técnica más habitual en la manipulación magistral para la generación de un sabor agradable, consiste en la utilización de aromas afrutados, azúcares naturales y otros edulcorantes. A pesar de su aceptación general, para muchos pacientes o en el caso de algunos principios activos esta estrategia podría ser inadecuada (3, 14, 16).

Generalmente, el sabor dulce se considera deseable en comparación con el amargo, aunque esto no es cierto en todos los casos. Los pacientes pediátricos prefieren normalmente los sabores dulces y afrutados, mientras que los pacientes adultos toleran los sabores amargos y cítricos. Los pacientes adultos asocian con frecuencia el sabor amargo a un reflejo de la potencia del medicamento (2, 4). La utilización de sabores fuertes puede ser beneficiosa para enmascarar fármacos de sabor desagradable. Sin embargo, en los tratamientos crónicos existe la posibilidad de que se experimente con mayor facilidad una “fatiga de sabor”, por lo que debe considerarse la utilización de sabores más suaves. Existen diversas técnicas para la personalización del sabor, e idealmente este debería ser rápidamente identificable, carecer de sabor residual (regusto) y no generar sensaciones bucales desagradables (5, 8, 17).

## Técnicas para corregir el sabor amargo

A pesar de que no existe una metodología ideal para la saborización de las formulaciones, se han identificado varias estrategias. Normalmente, se utiliza una combinación de varias estrategias para obtener el sabor más aceptable para el paciente, empleando compuestos saborizantes (edulcorantes, aromas, ácidos orgánicos, etc.), formas químicas del fármaco específico, desensibilizantes, la alteración de los excipientes y modificaciones físicas del vehículo, entre otras. La elección debe estar condicionada por la edad del paciente, sus preferencias personales, sus posibles alergias, el efecto terapéutico (efecto placebo sensorial) y las características inherentes a la formulación de base (5, 17).

El sabor amargo de los principios activos y de algunos excipientes constituye el principal desafío de los farmacéuticos formulistas, ya que es el sabor con menor aceptación y el que se presenta con mayor frecuencia. Existen varios factores que influyen en su intensidad, y en consecuencia este sabor puede inhibirse mediante diversas técnicas (3).

La amargura de un fármaco puede inhibirse mediante la estimulación de otro sabor, ya que existe una interacción conocida entre el sabor amargo y los sabores dulce, salado y ácido(3). La utilización de azúcares o edulcorantes artificiales es el método más utilizado, aunque muchas veces resulta insuficiente. La inducción a niveles marginales de un sabor salado permite enmascarar algunos sabores amargos, utilizando bajas concentraciones de cloruro de sodio (0,3 % a 0,5 %). Del mismo modo, el uso de ácidos orgánicos como el ácido cítrico (0,3 % a 2 %), el ácido málico, el ácido fumárico y el ácido tartárico (0,1 % a 0,3 %), permite reducir el sabor amargo. Además, estos ácidos pueden potenciar los aromas afrutados. La utilización de un antagonista competitivo para los



receptores gustativos que resulte menos amargo que el fármaco también puede servir para reducir la amargura de la formulación. Los aditivos de base como la vainilla o el glutamato monosódico pueden combinarse con otras estrategias primarias para obtener un sabor residual más agradable (5, 17).

Las variantes técnicas de personalización del sabor pueden agruparse del siguiente modo (5, 14, 17):

- *Superposición*: el enmascaramiento es la técnica más utilizada para la saborización magistral. Esta técnica consiste en la utilización de agentes químicos de sabor más intenso que el sabor original. Normalmente, se utilizan aromas y edulcorantes que estimulan el olfato mediante la presencia de compuestos volátiles agradables (aromas naturales, aromas artificiales o mezclas) y el sabor dulce mediante azúcares naturales (p. ej., sacarosa, glucosa y fructosa) o compuestos artificiales (p. ej., sorbitol, glicerina, sacarina, aspartato y ciclamato de sodio) (3). A diferencia de lo que sucede con los azúcares naturales, los edulcorantes artificiales en dosis elevadas pueden generar sabores residuales desagradables (sabor metálico o amargo). Así, en lugar de emplear una concentración superior de un único componente, cuando se necesita obtener una estimulación del sabor dulce más potente deben emplearse combinaciones de estos edulcorantes en concentraciones reducidas (14, 18, 19). El uso de aditivos salados y acidificantes en concentraciones marginales son opciones alternativas o concomitantes al uso del sabor dulce (3, 14);

- *Físicas*: con frecuencia se recurre a alteraciones físicas del vehículo para enmascarar el sabor. La insolubilidad del fármaco en el vehículo permite que presente una menor disponibilidad para reaccionar con los receptores gustativos. De este modo, la alteración del pH a valores que favorecen el estado no ionizado en vehículos acuosos o la selección de un vehículo



con una solubilidad contraria a la del fármaco permiten su precipitación y la formación de una suspensión. En este caso, debe realizarse la adición de agentes suspensores que permitan obtener una dispersión homogénea de las partículas en el momento de la administración. El aumento de la viscosidad del vehículo permite reducir el contacto del fármaco con las papilas gustativas. Sin embargo, esta viscosidad no debe conducir a la retención del fármaco en la mucosa oral. La emulsificación de aceites, la administración oral en frío, la encapsulación en vectores y la utilización de preparaciones efervescentes también favorecen la palatabilidad (8, 14);

- *Químicas*: la complexación, la adsorción o la modificación química del fármaco permiten reducir o inhibir completamente su sabor desagradable. Esta técnica está rara vez disponible en el contexto magistral. Sin embargo, la utilización de sales específicas pueden mejorar el sabor debido a la insolubilidad del vehículo o a la menor estimulación de los receptores gustativos (p. ej., el benzoato de metronidazol tiene un sabor más agradable que su forma básica) (8, 14).

- *Fisiológicas*: esta técnica se basa en la utilización de compuestos desensibilizantes del sentido del gusto, y normalmente cuentan con una baja aceptación por parte de los pacientes pediátricos. Los compuestos como el mentol (0,003 % a 0,015 %), la esencia de anís, la capsaicina y los agentes acidificantes inducen una fuerte respuesta sensorial, normalmente anestésica, refrescante o ácida, que oculta otros sabores (3, 14).

Sugerencias de aromas para diferentes sabores primarios (14):

Dulce: vainilla, tutifruiti, uva, mora, fresa y frambuesa;

Salado: almendra, canela, naranja, frambuesa, cereza y lima;

# ACTUALIZACIÓN MAGISTRAL

Amargo: anís, café, chocolate, menta, limón, lima, naranja, melocotón, cereza y frambuesa;

Salado y amargo: canela y naranja;

Oleoso: menta, anís y hierbabuena;

Metálico: melocotón, cereza, frambuesa y uva.

**Referencias bibliográficas:**

1. Mennella JA, Beauchamp GK. Optimizing Oral Medications for Children. *Clinical therapeutics*. 2008;30(11):2120-32.
2. Cabaleiro J. Flavoring meds for children and adults so it goes down easy! *Home healthcare nurse*. 2003;21(5):295-8.
3. Niazi SK. *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations: Uncompressed Solid Products (Volume 2 of 6)*: Taylor & Francis; 2004.
4. Mennella JA, Spector AC, Reed DR, Coldwell SE. The bad taste of medicines: overview of basic research on bitter taste. *Clin Ther*. 2013;35(8):1225-46.
5. Allen LV, Association AP. *The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding*: American Pharmacists Association; 2012.
6. Mennella JA, Bobowski NK. The sweetness and bitterness of childhood: Insights from basic research on taste preferences. *Physiology & behavior*. 2015;152(Pt B):502-7.
7. Behrens M, Meyerhof W. Bitter taste receptors and human bitter taste perception. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 2006;63(13):1501-9.
8. Prista LVN, Alves AC, Morgado RMR. *Tecnologia farmacêutica: II volume: Fundação Calouste Gulbenkian*; 1995.
9. Kikut-Ligaj D, Trzcielinska-Lorych J. How taste works: cells, receptors and gustatory perception. *Cellular & molecular biology letters*. 2015;20(5):699-716.
10. Roper SD. Taste buds as peripheral chemosensory processors. *Seminars in cell & developmental biology*. 2013;24(1):71-9.
11. *How does our sense of taste work? : IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care)*; 2011.
12. Cowart BJ. Development of taste perception in humans: sensitivity and preference throughout the life span. *Psychological bulletin*. 1981;90(1):43-73.
13. Vandenbeuch A, Kinnamon SC. Glutamate: Tastant and Neuromodulator in Taste Buds. *Advances in Nutrition*. 2016;7(4):823S-7S.
14. de Oliveira Ferreira A. *Guia prático da farmácia magistral*: Pharmabooks; 2008.
15. Pawar S, Kumar A. Issues in the formulation of drugs for oral use in children: role of excipients. *Paediatric drugs*. 2002;4(6):371-9.
16. Mennella JA, Reed DR, Mathew PS, Roberts KM, Mansfield CJ. "A spoonful of sugar helps the medicine go down": bitter masking by sucrose among children and adults. *Chemical senses*. 2015;40(1):17-25.
17. Troy DB, Remington JP, Beringer P. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
18. Riera CE, Vogel H, Simon SA, le Coutre J. Artificial sweeteners and salts producing a metallic taste sensation activate TRPV1 receptors. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2007;293(2):R626-34.
19. Chattopadhyay S, Raychaudhuri U, Chakraborty R. Artificial sweeteners – a review. *Journal of Food Science and Technology*. 2014;51(4):611-21.