



Taste masking in oral solid dosage forms

Title in Spanish: *Enmascaramiento de sabores en formas farmacéuticas sólidas orales*

Espada García, J. I.¹, Fernandes Tavares, D. F.¹, Fraguas Sánchez, A. I.², Aparicio Blanco, J.², Martín Sabroso, C.²; Torres Suárez, A.I.^{2,3*}

¹Tedec Meiji Farma, Ctra. M-300 Km 30,5, Alcalá de Henares, 28802 Madrid. ²Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid. ³Instituto Universitario de Farmacia Industrial, Universidad Complutense de Madrid

ABSTRACT: Despite being traditionally associated with oral liquid dosage forms, taste masking as critical attribute in the formulation of drug products has recently experienced a renaissance, mostly due to the development of oral solid dosage forms aimed at achieving disintegration either under *ex vivo* conditions or even more relevantly into the oral cavity. Not only does taste masking involve the neutralization of the potential unpleasant flavour inherent to the drug substance, but also seeks to achieve tasty flavour in the final drug product, since it has influence both to a sanitary extent (the higher the patient acceptance, the better the patient compliance) and to an economical extent (since the flavour of a marketed product can make the difference between commercial success or commercial failure). The purpose of this review is to outline the strategies likely to be applied in taste masking of oral solid dosage forms, to sort out and describe the major flavour-modifying agents in the pharmaceutical field, as well as to compile comprehensively testing techniques of the efficacy of the various taste masking strategies. Consequently, this review adds to the scope of taste masking a further dimension, serving thus as a proof-of-concept that much remains still to be said in this area.

RESUMEN: Aunque tradicionalmente ligado a formas farmacéuticas líquidas orales, el enmascaramiento del sabor como parámetro crítico en la formulación de medicamentos ha cobrado recientemente un nuevo auge en respuesta al desarrollo de formas farmacéuticas sólidas orales que persiguen una disgregación, bien *ex vivo*, bien en la cavidad bucal. El enmascaramiento no sólo comprende la neutralización del potencial sabor desagradable inherente al principio activo, sino también la obtención de un sabor agradable en la formulación final, con repercusión tanto a nivel sanitario, puesto que cuanto mayor sea la aceptación por parte del paciente, mayor será su adherencia al tratamiento; como a nivel económico, ya que el sabor del producto puede marcar la diferencia entre el éxito y el fracaso comercial. Mediante esta revisión se ponen de relieve las estrategias aplicables en el enmascaramiento de sabores de formas farmacéuticas sólidas orales, se clasifican y describen los principales excipientes correctores del sabor, así como se efectúa una compilación exhaustiva de las técnicas de evaluación de la eficacia de los distintos recursos empleados en el enmascaramiento del sabor desagradable. De esta forma, se amplía el ámbito de aplicación del concepto enmascaramiento del sabor, demostrándose que es un área del cual aún hay mucho por decir.

*Corresponding Author: galaaaa@farm.ucm.es

Received: Mars 3, 2015 Accepted: July 3, 2015

An Real Acad Farm Vol. 81, Nº 2 (2015), pp. 116-128

Language of Manuscript: Spanish

1. INTRODUCCIÓN

El sabor siempre ha sido una característica crítica para el desarrollo de formas farmacéuticas líquidas. Sin embargo, actualmente, debido a la expansión de formas farmacéuticas sólidas de disgregación previa a la administración o en la boca, el sabor se ha convertido en un parámetro crítico también en las formas sólidas (1,2). No sólo se trata de enmascarar un sabor desagradable, sino que además se debe aportar a la formulación un sabor agradable que aumente la aceptación del paciente (3).

Algunos ejemplos de formas farmacéuticas sólidas en las que obtener un sabor adecuado constituye un elemento crítico en la formulación son los comprimidos bucodispersables, masticables, sublinguales, dispersables,

solubles y efervescentes. En la Tabla 1 se valora la importancia del sabor en el desarrollo de distintos tipos de comprimidos. En estas formas farmacéuticas el sabor no sólo influye en la aceptación por parte del paciente, y por consiguiente, en el cumplimiento del tratamiento, sino también en aspectos de marketing del producto, ya que a veces una correcta elección del sabor del producto puede marcar la diferencia entre el éxito y el fracaso comercial (4-6). La tendencia, cada vez más, es realizar concienzudos estudios sobre el sabor de la formulación, tanto en el impacto inicial en la boca, como en el gusto durante la disgregación y en el sabor final. No se trata de que la formulación no sepa mal, sino que resulte agradable al paladar durante el tiempo que ésta se encuentra en la cavidad bucal (7).

Taste masking in oral solid dosage forms

Como se ha comentado anteriormente, los comprimidos bucodispersables y masticables se diseñan con el fin de que la disgregación se produzca en la cavidad bucal, bien de forma rápida y espontánea al entrar en contacto con la saliva, o bien debido a la acción mecánica de la masticación (8-10). Generalmente, como consecuencia de la disgregación del comprimido se produce la liberación del principio activo, que se podrá absorber tanto a nivel del epitelio bucofaringeo como gastrointestinal.

En los últimos años ha crecido el interés en el desarrollo de este tipo de comprimidos como una alternativa a los comprimidos convencionales (2). Estos comprimidos combinan las ventajas de las formas líquidas y de las formas sólidas orales, pues presentan la exactitud

en la uniformidad de dosificación características de forma sólidas, permitiendo además una fácil deglución como las formas líquidas (10).

En el desarrollo farmacéutico de estos comprimidos junto a los factores críticos de formulación característicos de formas farmacéuticas sólidas orales (velocidad de disolución, estabilidad al estado sólido y fluidez), hay que considerar los requisitos de sabor y sensación agradable en la boca (11,12).

En el caso de los comprimidos sublinguales, están diseñados para que la liberación y absorción del principio activo se produzca en la boca. Con el fin de evitar la deglución, resulta crítico en su formulación enmascarar el sabor del principio activo manteniendo la formulación final con un sabor neutro.

Tabla 1. Importancia del sabor en el desarrollo de distintos tipos de comprimidos.

Tipo de comprimido	Lugar de disgregación	Tiempo máximo de disgregación (RFE)	Importancia del sabor en la formulación
Convencional no recubierto	Estómago	15 minutos	(+)
Convencional recubierto	Estómago	60 minutos	(-)
Gastrorresistente	Estómago	60 minutos	(-)
Bucodispersable	Cavidad bucal	3 minutos	(++++)
Masticable	Cavidad bucal	-	(++++)
Sublingual	Cavidad bucal	-	(++++)
Dispersable	Ex vivo	3 minutos	(++)
Soluble	Ex vivo	3 minutos	(++)
Efervescente	Ex vivo	5 minutos	(++)

2. DESARROLLO DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS A PARTIR DE PRINCIPIOS ACTIVOS CON SABOR DESAGRADABLE

El farmacéutico formulador debe establecer una serie de criterios básicos que le lleven a conseguir un gusto adecuado de la forma farmacéutica que está desarrollando. En un intento de sistematizar el procedimiento de corrección del sabor de un principio activo, podemos dividir éste en tres etapas:

2.1. Análisis de las características del principio activo

En un primer acercamiento se debe evaluar las características organolépticas del principio activo aislado, como sabor, aroma característico o textura en la boca, obteniendo una impresión general del mismo. Hay cinco cualidades del sabor básicas (dulce, salado, ácido, amargo y umami o sabroso), percibidas por receptores especializados de la lengua y otras partes de la cavidad

bucal. Prácticamente todas las cualidades gustativas primarias se pueden percibir en todas las zonas de la lengua, pero hay regiones de máxima sensibilidad para cada una de ellas, siendo en el caso del sabor dulce la punta de la lengua, en el sabor amargo la parte posterior, en el umami la zona central, en el ácido la parte lateral y en el salado, tanto la punta como las regiones laterales (5,13).

La Tabla 2 muestra las concentraciones umbrales de detección para el sabor dulce, amargo, ácido y salado (5,14).

Determinadas estructuras químicas se asocian con sabores característicos, como por ejemplo, las sales de ácidos orgánicos que tienen cierto carácter agrio, las lactonas, glucósidos, aminor y alcaloides que presentan sabor amargo o las estructuras terpénicas, como el mentol, eugenol, o eucaliptol, que muestran un cierto efecto refrescante y desensibilizante. En el caso de los azúcares, existe una correlación entre el número de grupos -OH y el poder edulcorante que presentan (5).

Tabla 2. Concentraciones umbrales de detección del sabor dulce, salado, ácido y amargo.

Cualidad Gustativa Primaria	Concentración umbral (%)
Dulce (Sacarosa)	0.5
Salado (Cloruro sódico)	0.25
Ácido (Ácido clorhídrico)	0.007
Amargo (Quinina)	0.00005

2.2. Enmascaramiento del sabor

Se trata de enmascarar el sabor de los principios activos con sabor desagradable, sin aportar a la formulación ningún sabor específico. Para ello se usan distintas técnicas que se desarrollan con más extensión posteriormente.

Se encuadra en la etapa de formulación, dentro del desarrollo farmacéutico del nuevo medicamento, donde se deben preparar al menos dos formulaciones con métodos de enmascaramiento distintos. Estas formulaciones “sin sabor” constituyen la línea por la que continuar el desarrollo y establecer el sabor adecuado.

Como se ha comentado, esta etapa es fundamental en el desarrollo de comprimidos sublinguales, en los que se prescinde, habitualmente, de la incorporación de saborizantes.

Una vez conseguido el enmascaramiento, es decir, un sabor neutro, se llega a la última fase.

2.3. Incorporación de excipientes con sabor agradable

Una vez se tiene una formulación con sabor neutro, la incorporación de edulcorantes, saborizantes y esencias en proporciones adecuadas aportan el sabor final deseado.

Hay veces que la etapa de enmascaramiento de sabores no resulta necesaria como tal, ya que la utilización de saborizantes específicos contrarresta con bastante éxito sabores desagradables específicos de algunos principios activos.

3. FACTORES A CONSIDERAR EN LA ELECCIÓN DEL SABOR FINAL DEL MEDICAMENTO

Para elegir el sabor final de una formulación se han de tener en cuenta múltiples factores, considerando la población diana a la cual se dirige nuestro producto y siguiendo las indicaciones del departamento de marketing del laboratorio. Algunos de estos factores son los siguientes:

3.1. Relacionados con el uso terapéutico del medicamento

- Indicación terapéutica: muchas indicaciones están asociadas a determinados sabores, como por ejemplo, los complejos multivitamínicos que se asocian a sabores cítricos, o los antigripales que se asocian con anís.

- Frecuencia de administración: en el caso de tratamientos crónicos, es importante no causar “cansancio” en el paciente con sabores demasiado marcados, pues esto podría llevar a una menor adherencia al tratamiento.

- Pacientes a los que va dirigido el producto: las preferencias en cuanto a sabor de la población a la que va dirigido el medicamento es otro factor a tener en cuenta, principalmente en niños y ancianos. En el caso de la población pediátrica, diversos estudios han demostrado que los niños tienen una mayor preferencia por sabores dulces y salados que los adultos, lo que probablemente, es un reflejo de los mayores requerimientos energéticos que necesitan durante los períodos de máximo crecimiento, pues muchos de los alimentos ricos en energía, como la leche materna o la fruta, presentan sabor dulce (13,15). En la población geriátrica hay que tener en cuenta que se produce una pérdida general de la agudeza del sabor (16), mostrando una preferencia por sabores cítricos y mentolados.

- La comercialización del medicamento como publicitario (EFP) o sujeto a prescripción médica es otro factor a tener en cuenta, ya que si es un medicamento publicitario el sabor va a ser clave para diferenciarlo del resto de productos similares y lograr que este tenga una mejor aceptación, pero si se trata de medicamentos sujetos a prescripción médica el sabor no va a ser tan importante a la hora de la elección por parte del paciente, aunque sí que puede llegar a condicionar la adherencia al tratamiento.

3.2. Relacionados con la composición del medicamento

- Sabor del principio activo a contrarrestar. Se puede establecer una posible relación entre el sabor del principio activo y el recomendado para la formulación, utilizándose para ello distintos correctores de sabor. Estos correctores se añaden en función del tipo de sabor de la sustancia activa (dulce, amargo, ácido o salado), ya que cada saborizante mejora un tipo concreto de sabor. En la Tabla 3 se recogen los principales correctores de sabor recomendados en función del sabor del principio activo.

El enmascaramiento del sabor es esencial en el caso de principios activos amargos, como por ejemplo macrólidos, penicilinas y antiinflamatorios no esteroideos (AINES), pues su sabor desagradable puede condicionar la adherencia al tratamiento. En humanos los receptores del sabor amargo están codificados por 25 genes diferentes

Taste masking in oral solid dosage forms

(17,18). Estos receptores son capaces de identificar una gran variedad de sustancias, desde iones hasta compuestos polifenólicos o pequeños péptidos, e incluso pequeños cambios en la estructura molecular de muchos compuestos, como la isomería D,L de los aminoácidos, puede modificar su sabor. Mientras que algunos receptores del sabor amargo están especializados en detectar unos pocos compuestos, como es el caso de la feniltiocarbamida que activa un solo receptor, otras sustancias activan múltiples receptores. Este es el caso de la quinina, que activa hasta 9 receptores diferentes del sabor amargo (17,19).

Sin embargo, hay casos más complejos en los que el sabor detectado inicialmente se ve sustituido por otro con el tiempo. Por ejemplo, ciertos antiácidos como el almagato dejan una sensación desagradable (de “tiza”) en

la boca, mientras que ciertas vitaminas dejan un gusto picante. En estos casos se pueden emplear dos sabores, uno primero durante la disgregación y un segundo que se mantenga más en el tiempo para evitar este regusto. Generalmente, la vainilla u otros sabores cremosos dan buenos resultados.

- Elementos de la propia formulación: Se debe tener en cuenta que ciertos constituyentes de la propia formulación van a potenciar los efectos de los saborizantes o edulcorantes que se encuentren en la misma. Es el caso de los polioles (manitol, sorbitol), que potencian el sabor refrescante de la hierbabuena o menta, de ciertos ácidos como el tartárico, que potencian el efecto de sabores cítricos o de la sacarina sódica, cuyo sabor metálico final puede potenciar el sabor de principios activos amargos.

Tabla 3. Sabores recomendados en función del sabor del principio activo.

Sabor base del principio activo	Sabor recomendado
Dulce	Fresa, uva, frutas del bosque, miel, vainilla
Ácido	Cítricos, anís, mora, frambuesa, regaliz, cereza
Amargo	Anís, menta, café, chocolate, cereza, naranja
Salado	Melón, mezcla de cítricos, canela, nuez, sirope de caramelo
Alcalino	Menta, crema, vainilla, natillas.
Metálico	Lima, uva, frambuesa, menta

4. TÉCNICAS DE NEUTRALIZACIÓN DE SABORES

En los últimos años se han desarrollado un importante número de técnicas empleadas para el enmascaramiento de sabores. Este aumento en el número de técnicas ha ido estrechamente ligado con el auge de las formulaciones en las que el sabor es un punto crítico. A continuación se pasa a describir las principales:

4.1. Formación de diferentes sales y derivados

En este método se busca una modificación química en la molécula de principio activo con la que se obtenga una mejora sustancial en su sabor. Al tratarse de un cambio en la estructura del principio activo, se tendrán que realizar exhaustivos estudios de preformulación, ya que otras características críticas para el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas orales, como la velocidad de disolución o la fluidez, pueden verse modificadas por el cambio químico.

4.2. Uso de aminoácidos e hidrolizados de proteínas

La combinación de aminoácidos, sus sales o ambos consigue sobre todo con ciertos antibióticos, como por

ejemplo la penicilina, enmascarar su marcado sabor amargo. Los aminoácidos más usados con este fin suelen ser: alanina, taurina, ácido glutámico y en especial, glicina. Se cree que el mecanismo por el que estos aminoácidos mejoran el sabor de la formulación está en su alta afinidad por los receptores del gusto, bloqueando la actividad del principio activo sobre ellos (20).

4.3. Incorporación de excipientes absorbentes

Los principios activos con un sabor desagradable pueden ser enmascarados si se adsorben con sustratos que los aíslan de las papilas gustativas de la cavidad bucal, permitiendo su liberación una vez se encuentran en el estómago o en el intestino. Un ejemplo de esto es el hidrobromuro de dextrometorfano, de reconocido sabor amargo, que se adsorbe con un sustrato de trisilicato de magnesio enmascarando su sabor (21,22). Este complejo de sustrato y principio activo generalmente se comercializa en forma de polvo micronizado. Como adsorbentes encontramos sustancias muy diferentes, entre las que se encuentran: bentonita, gel de sílice o los silicatos de magnesio y aluminio (22-24). La formación del adsorbato generalmente implica disolver el principio activo junto con el sustrato en un disolvente, evaporando posteriormente el

solvente y dejando como residuo el principio activo adsorbido a la superficie del sustrato. Las principales variables del proceso a tener en cuenta son: la elección del sustrato y del solvente, las condiciones de mezclado de ambos, la temperatura y el grado de evaporación. Todos estos parámetros deben ser optimizados para obtener el resultado deseado.

4.4 Incorporación de resinas de intercambio iónico

Esta técnica posee algunas similitudes con la anterior. El sustrato empleado es una resina de naturaleza iónica (catiónica o aniónica), que posee afinidad por el principio activo, un electrolito que presenta carga contraria (22). Teóricamente esta unión de la molécula a enmascarar con la resina de carga opuesta es lo suficientemente fuerte como para mantenerse durante la disgregación del comprimido en la cavidad bucal.

No solo se ha utilizado para enmascarar sabores indeseados del principio activo, sino que también permite mejorar la estabilidad de un principio activo en formulaciones dispersables (22,25). Un ejemplo de esto son las formulaciones de complejos vitamínicos, en las que al pH de la cavidad bucal la vitamina B12 se encuentra unida a una resina de intercambio iónico para evitar su degradación ácida en presencia de vitamina C, aumentando así la estabilidad de la formulación. De esta manera, se consiguen dos objetivos en la formulación, enmascarar un sabor desagradable a la par que aumentar la estabilidad del medicamento.

4.5 Granulación por vía húmeda

Este es el primer y más simple método que se emplea a la hora de intentar enmascarar el sabor de un principio activo que se somete a granulación (22). Se suele emplear una solución aglutinante en la cual se encuentran polímeros como la povidona, polimetacrilatos o derivados de celulosa (HPMC, HPMCP), así como ciertos mucílagos, que al ser granulados junto con el principio activo y por el propio mecanismo de la granulación crean una fina película que recubre el principio activo y aumentan la viscosidad tras la disgregación. Por ambos motivos disminuye la superficie de contacto del principio activo con los receptores del gusto (26).

4.6 Aplicación de recubrimientos

En el caso de comprimidos destinados tanto a la disgregación *ex vivo* como en la cavidad bucal no tiene sentido tratar de enmascarar sabores desagradables mediante un recubrimiento del comprimido entero, ya que la eliminación de dicho recubrimiento habría de producirse como muy tarde a nivel de la cavidad bucal, perdiendo así las propiedades de enmascaramiento del sabor precisamente al nivel al cual se destinaba su uso. Sin embargo, en el caso de comprimidos bucodispersables y masticables (de entre los mencionados los únicos que por definición pueden retardar la presencia del principio activo en solución a segmentos del tubo digestivo posteriores a la cavidad bucal), sí se puede plantear la aplicación de

recubrimientos a los gránulos resultantes de la disgregación de los mismos. Con este fin se contempla el empleo de pellets recubiertos o de minigránulos. La forma más habitual de efectuar estos recubrimientos es mediante la incorporación de un recubrimiento polimérico pH-dependiente, aprovechando las propiedades de disolución diferencial de numerosos polímeros comerciales a distintos pHs. La situación ideal contempla la presencia del recubrimiento a nivel de la cavidad bucal, así como la posterior liberación completa del principio activo a niveles posteriores del tubo digestivo para no alterar la biodisponibilidad, hecho que condiciona la selección del material polimérico de recubrimiento. De entre los polímeros que presentan una solubilidad pH dependiente los más utilizados en tecnología farmacéutica son los derivados del ácido metacrílico, disponibles bajo el nombre comercial de Eudragit®. Insoluble al pH de la saliva, pero soluble al pH del estómago se encuentra Eudragit® E, polímero de recubrimiento insoluble a pHs superiores a 5. En el caso de principios activos que se degradan a pH ácido, su liberación deberá retardarse aún más mediante el empleo de un segundo recubrimiento insoluble al pH gástrico (éste es el caso del Eudragit® L, polímero de recubrimiento insoluble a pHs inferiores a 6) (5).

4.6.a Pellets

Se pueden elaborar pellets recubiertos utilizando polímeros insolubles al pH de la saliva pero solubles al pH del estómago. Normalmente el recubrimiento se aplica mediante la técnica del lecho fluido, bien sobre pellets obtenidos previamente por extrusión, o más frecuentemente en una última etapa de la elaboración de pellets por formación de capas a partir de un núcleo inerte, y se obtiene una mayor eficacia en el enmascaramiento del sabor.

4.6.b Microencapsulación

Se trata de un método de recubrimiento de partículas o gotas de líquido con los mencionados materiales poliméricos o grasas que al recubrir el principio activo evitan el contacto de éste con las papilas gustativas, enmascarando así cualquier sabor desagradable (27-30). Las microcápsulas presentan un tamaño que puede oscilar entre 5 y 5000 µm. Existen numerosos métodos para la elaboración de estas micropartículas, pero las técnicas de coacervación y de atomización son las más utilizadas para administración por vía oral.

Las microcápsulas no solamente van a enmascarar el sabor desagradable del principio activo, sino que minimizan cualquier incompatibilidad que pueda existir entre este y otros constituyentes de la formulación. Este método se puede usar con múltiples principios activos de características muy dispares. Los materiales que se emplean más frecuentemente a la hora de formar las microcápsulas son carboximetilcelulosa, alcohol polivinílico, acetoftalato de celulosa, etilcelulosa, gelatina, gelatina-acacia y algunos tipos de ceras. La elección de

uno u otro depende de las necesidades particulares de cada formulación. Estas microcápsulas una vez obtenidas se mezclan con excipientes típicos para la obtención de comprimidos por compresión directa, es decir, diluyentes, lubricantes, disgregantes, edulcorantes... (22). El comprimido se disgrega en la boca y quedan libres las micropartículas.

Un aspecto crítico de esta técnica de enmascaramiento, es que durante la compresión la fuerza ejercida por los punzones puede provocar la ruptura de la cubierta de las microcápsulas y, por tanto, una disminución en su eficacia a la hora de enmascarar sabores. Además, el tiempo que la forma farmacéutica permanece en la boca hasta que se disgrega, así como una masticación excesiva de aquella pueden conllevar la pérdida de la cubierta y la aparición del sabor desagradable, especialmente con principios activos muy amargos. Otro aspecto que se debe tener en cuenta es la textura que deben presentar los comprimidos bucodispersables y masticables una vez se disgreguen en la cavidad bucal. En este punto, juega un papel fundamental el tamaño de las microcápsulas: en general tamaños de partícula que pasan por un tamiz de luz de malla menor de 200 μm se consideran adecuados ya que tamaños mayores podrían dar lugar a una sensación granulosa dentro de la boca o a que se produjera una ruptura mecánica por la masticación.

Otros puntos que hacen de esta técnica útil para el enmascaramiento de sabores son la reproducibilidad una vez optimizada la técnica, la existencia de un amplio abanico de polímeros de recubrimiento y el fácil control del tamaño de las partículas obtenidas.

Esta técnica puede ser empleada, por ejemplo, para el enmascaramiento del sabor de ciertos antibióticos como la dicloxacilina sódica o las tetraciclinas. Se obtienen las micropartículas mediante la técnica de atomización, utilizando como recubrimiento una mezcla de etilcelulosa junto con ceras disueltas en cloruro de metileno. El antibiótico micronizado se suspende en esta solución. La mezcla se atomiza en una cámara donde circula aire caliente que produce la evaporación del solvente, obteniéndose un producto con unas características adecuadas para su posterior compresión junto con los excipientes apropiados. También se emplea en el caso del recubrimiento de vitaminas liposolubles como la vitamina A y D, o hidrosolubles como tiamina, riboflavina, niacina y piridoxina. Para recubrir éstas últimas se emplea una variante de la técnica de atomización descrita anteriormente: la atomización/solidificación, en la que se utilizan ácidos grasos en forma de monoglicéridos y diglicéridos fundidos. En general la proporción de ácido graso y vitamina suele ser de 3 a 1. Se debe estudiar la posible influencia de este recubrimiento en la biodisponibilidad del principio activo, siendo esto último una prioridad frente a la mejora del sabor obtenida. Además de los ácidos grasos anteriormente citados, diversas formulaciones han empleado también polietilenglicoles (PEG) de pesos moleculares comprendidos entre 4000 y 20000. En general estos PEG

poseen mejores características físicas y de estabilidad.

4.7 Empleo de ciclodextrinas

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos que presentan una cavidad central lipófila y un exterior hidrófilo. Gracias a este interior lipófilo pueden formar complejos de inclusión con un alto número de sustancias (31). Esta capacidad de formar complejos tiene diversas aplicaciones en tecnología farmacéutica, como por ejemplo el enmascaramiento de sabores (32). Sin embargo, el uso de ciclodextrinas queda restringido a principios activos que formen complejos con una elevada constante de unión o alta estabilidad, debido a que una baja estabilidad del complejo podría causar una rápida liberación del principio activo en la cavidad bucal resultando un método de enmascaramiento ineficiente (31-33).

La β -ciclodextrina es la más empleada para la formación de complejos de inclusión. Se ha utilizado por ejemplo como técnica de enmascaramiento de numerosos fármacos como la hexetidina, levosulpirida y el zipeprol (22).

5. EXCIPIENTES CORRECTORES DEL SABOR

Una vez enmascarado el sabor del principio activo, el sabor final de la formulación dependerá de la incorporación de excipientes que pueden ser de dos tipos: diluyentes dulces y saborizantes.

5.1 Diluyentes dulces

Los diluyentes son los excipientes mayoritarios en la formulación de comprimidos. En el caso de principios activos con alta potencia pueden llegar a representar el 90% del peso final del comprimido. Por este motivo es muy importante el sabor del diluyente a la hora de desarrollar comprimidos que se disgregan antes de su ingestión, especialmente, en el caso de comprimidos bucodispersables y masticables, ya que al disgregarse deben dejar un sabor y una sensación agradable en la boca. Por ello, ciertos azúcares (sobre todo los polioles) son los candidatos ideales para realizar la función de diluyentes, ya que producen una sensación refrescante y dulce en contacto con los receptores del gusto.

Al ser el diluyente, como se ha comentado anteriormente, el componente mayoritario de la formulación, es importante a la hora del desarrollo de una formulación de comprimidos conocer también sus características de compresibilidad y su relación con los tiempos de disgregación. Estos factores son especialmente importantes en el desarrollo de comprimidos bucodispersables, ya que junto con el sabor y textura agradable han de presentar tiempos de disgregación en la cavidad bucal inferiores a 3 minutos, y preferiblemente inferiores a 1 minuto si se quieren desarrollar los denominados “fast dissolving/disintegrating tablets”.

Otra característica deseable en estos diluyentes es una alta solubilidad en medio acuoso, ya que permite por un lado, la rápida penetración del medio de ataque hacia el

interior de comprimido y su posterior disgregación/disolución, y por otro, da lugar a un residuo muy pequeño o nulo tras la disgregación en la boca, mejorando la sensación al paladar. En la Tabla 4 se

encuentran recogidos los principales diluyentes utilizados en la elaboración de comprimidos, clasificados en función de su solubilidad en agua.

Tabla 4. Diluyentes empleados en la elaboración de comprimidos.

SOLUBLES	INSOLUBLES
Lactosa	Sulfato cálcico
Sacarosa	Fosfato cálcico dibásico
Manitol	Sulfato cálcico tribásico
Dextrosa	Almidón
Sorbitol	Almidones hidrolizados
Fructosa	Celulosa microcristalina
Cloruro sódico	Celulosas "floc"

Atendiendo a las características particulares que necesita la formulación de comprimidos bucodispersables mediante compresión (ya sea por compresión directa o granulación por vía húmeda), es decir una adecuada resistencia a la fractura frente a una rápida disgregación, buena solubilidad y un gusto adecuado al paladar, los diluyentes que presentan mejores características son:

5.1.a. Manitol

Es el diluyente dulce más utilizado en formulaciones masticables y en comprimidos bucodispersables. Se trata de un poliol que se presenta en forma de sólido pulverulento, sin olor y sabor dulce, con un poder edulcorante de 0,5 y una entalpía de disolución negativa, por lo que al disolverse da sensación de frescor en la boca (34). Se trata de un azúcar no cariogénico y con un bajo valor calórico, por lo que se puede emplear en niños y en personas con problemas dentarios.

Es prácticamente inerte y no higroscópico, y se utiliza tanto en compresión directa como en granulación por vía húmeda (35), ya que se comercializan formas tanto granulares como con menor tamaño de partícula. El Pearlitol 200SD es un ejemplo de manitol como excipiente de compresión directa y el Pearlitol C de granulación por vía húmeda. En general, cuando se granula suele necesitar mayor cantidad de solución aglutinante que otros azúcares como la lactosa o sacarosa.

Sus propiedades de flujo no son demasiado buenas y suele necesitar altas cantidades de lubricante, que pueden aumentar los tiempos de disgregación, y de antiadherentes. Presenta buenas propiedades plásticas, de manera que se obtienen elevados valores de resistencia a la rotura a partir de moderadas presiones de compresión.

5.1.b. Sorbitol

Es un isómero óptico del manitol, bastante empleado

en la formulación de comprimidos masticables y bucodispersables. Posee un poder edulcorante ligeramente mayor que el manitol de 0,6, y también es refrescante (34), aportando su disolución una sensación agradable en la cavidad bucal como efecto de su calor negativo de solución. No presenta propiedades cariogénicas, pudiéndose por lo tanto emplear también en niños. Se comercializa en distintas formas aptas para granulación por vía húmeda y/o compresión directa (34).

Presenta una mayor higroscopicidad y solubilidad que el manitol. Esta higroscopicidad puede alterar mucho sus propiedades de flujo, pudiendo dar problemas de adherencia a los punzones de la máquina de comprimir.

5.1.c. Sacarosa

Es un disacárido formado por α -glucopiranososa y β -fructofuranosa utilizado fundamentalmente como diluyente. Destaca por su alto poder edulcorante, siendo de hecho uno de los edulcorantes más utilizados no sólo a nivel farmacéutico. Posee propiedades aglutinantes cuando se utiliza para procesos de granulación por vía húmeda (34).

Los intentos de uso por compresión directa siempre han sido infructuosos, pero existen en el mercado distintas modificaciones que han mejorado sus características. Un ejemplo de estas modificaciones sería el Di-Pac (97% sacarosa y 3% dextrinas modificadas), que posee buena capacidad de flujo, aunque esta propiedad puede verse modificada por la humedad ambiental, que se debe considerar como un factor crítico cuando se utilice este derivado de sacarosa por compresión directa. En efecto, cuando la humedad ambiental es mayor del 50 %, además de empeorar su fluidez, la compresibilidad de la formulación puede verse seriamente comprometida, debido a que el agua puede formar películas alrededor de los cristales de sacarosa e impedir la formación de fuerzas

interparticulares durante la compresión.

Otro tipo de sacarosa modificada es Mannitab, compuesta por sacarosa y un 4% de azúcar invertido, junto con una pequeña cantidad de almidón y estearato magnésico. Esta sacarosa modificada se caracteriza por tener un efecto refrescante en contacto con la boca en comparación con otras (35).

5.1.d. Lactosa

Es un disacárido formado por β -D-galactopiranososa y β -D-glucopiranososa. Es el azúcar contenido en la leche y uno de los diluyentes más empleados (34). Posee un menor poder edulcorante y una menor solubilidad en comparación con otros azúcares empleados como diluyentes.

La principal forma comercializada es la α -lactosa monohidrato, que como diluyente para compresión se encuentra en forma cristalina para granulación, o bien en forma “spray-dried”, utilizada en procesos de compresión directa debido a su excelente fluidez y compresibilidad. Ambas existen con distintos tamaños de partícula. Si se utiliza para compresión directa posee la ventaja de su alta densidad y de que su compresibilidad no se ve afectada por los lubricantes. Es relativamente no higroscópica. Su contenido en agua es del 5%, pero es agua estructural al tratarse de la forma hidratada, y si esta agua se retira la lactosa pierde compresibilidad. La lactosa presenta muy pocas incompatibilidades y se puede usar con casi todos los tipos de principios activos, aunque se debe tener en cuenta que puede dar lugar a reacciones de Maillard cuando se emplea junto con compuestos que presentan grupos amino, produciéndose pardeamiento del comprimido (34). Esto no ocurre con tanta intensidad en la α -lactosa monohidrato en forma cristalina en comparación a la “spray-dried”.

Como modificación de la lactosa “spray-dried” surgió la lactosa FastFlo, que consiste en agregados de microcristales de α -lactosa monohidrato. Este tipo de lactosa presenta unas muy buenas características de compresibilidad y fluidez, que la hacen muy útil para compresión directa. A igualdad de fuerza de compresión con la lactosa FastFlo se obtienen durezas 3 o 4 veces superiores a las obtenidas con la lactosa “spray-dried”.

La lactosa también se puede presentar en forma anhidra. Se encuentra en forma cristalina y su capacidad de flujo viene marcada por su alto contenido en finos, por lo que se recomienda el uso de algún deslizante junto con ella. Posee una compresibilidad similar a la lactosa FastFlo y además se mantiene más estable en el tiempo conservada en recipiente hermético.

En condiciones de elevada humedad relativa la lactosa anhidra puede captar agua formando el compuesto hidratado provocando un incremento de su volumen. Por ejemplo, a una temperatura de 45° C con una humedad relativa del 70 % la lactosa anhidra puede incrementar hasta un 15 % de su volumen original. La lactosa anhidra posee excelentes propiedades de disolución, tan buenas o incluso mejores que la forma monohidratada.

5.1.e. Dextrosa

La dextrosa o D-(+)-glucosa es un monosacárido que se presenta en forma de polvo cristalino o granular blanquecino o sin color, sin olor y sabor dulce. Es ampliamente utilizado en tecnología farmacéutica como edulcorante (34), con un poder edulcorante de 0,74. Posee propiedades aglutinantes cuando se utiliza para procesos de granulación por vía húmeda y se emplea también como diluyente en la elaboración de comprimidos, tanto por granulación por vía húmeda como por compresión directa. Aunque sus propiedades como diluyentes son comparables a las de la lactosa, los comprimidos que contienen dextrosa requieren una mayor proporción de lubricante para su elaboración y presentan una menor friabilidad y una mayor dureza. Por sus propiedades ligeramente reductoras se utiliza en la elaboración de comprimidos de principios activos sensibles a la oxidación. Hay que tener en cuenta que puede dar lugar a pardeamiento del comprimido cuando se emplea junto a compuestos que presentan grupos amino por la reacción de Maillard (34).

5.1.f. Fructosa

La fructosa, también llamada levulosa o azúcar de la fruta, es un monosacárido que se presenta en forma de polvo cristalino blanquecino o sin color, sin olor y un intenso sabor dulce (34). Es considerado el azúcar natural más dulce, con un poder edulcorante de 1,7. Es higroscópica y absorbe cantidades significativas de agua en condiciones de humedad relativa superiores al 60%. Se utiliza en tecnología farmacéutica como saborizante y edulcorante.

Aunque resulta eficaz para enmascarar sabores desagradables, comprimidos con dureza y friabilidad adecuadas sólo se pueden obtener por compresión directa a bajas velocidades. Sin embargo, la mezcla de fructosa cristalina y sorbitol en proporciones 3:1 permite obtener comprimidos por compresión directa con propiedades adecuadas. La fructosa junto con una pequeña cantidad de almidón (Advantose FS 95) está comercializada como excipiente de compresión directa (34).

Al igual que la dextrosa y la lactosa puede dar lugar a pardeamiento en los comprimidos que contienen grupos amino por la reacción de Maillard (34).

5.2. Saborizantes

Los saborizantes, aquellos compuestos capaces de actuar sobre el sentido del gusto reforzando o modificando el sabor de otros, se pueden dividir en dos grupos: artificiales y naturales. La mayoría de los saborizantes son edulcorantes de alta intensidad que presentan la ventaja de no ser cariogénicos.

Los saborizantes artificiales, tales como sucralosa, aspartamo y sacarina, se han utilizado en combinación con azúcares tales como lactitol, maltitol y sorbitol para mejorar no sólo el sabor sino aumentar también la sensación agradable. Recientemente, los edulcorantes de origen vegetal como la stevia y la glicirricina han surgido

como una alternativa viable a los edulcorantes artificiales (22, 36). Por ejemplo, la glicirricina se extrae de la raíz de *Glycyrrhiza* y es 50-60 veces más dulce que la sacarosa, y la stevia (extracto vegetal de *Stevia rebaudina*), se ha

utilizado con éxito para enmascarar el sabor del ibuprofeno. En la Tabla 5 se detallan los edulcorantes más utilizados en tecnología farmacéutica.

Tabla 5. Principales edulcorantes utilizados en tecnología farmacéutica.

Tipo	Poder edulcorante	Origen	Termoestabilidad a temperaturas de secado	Estabilidad frente a cambios de pH
Sacarina	300	Síntesis	Termolábil	Estable
Aspartamo	160-200	Síntesis	Termolábil	Sensible
Neotame	10000	Síntesis	Termolábil	Sensible
Acesulfamo potásico	200	Síntesis	Termolábil	Estable
Ciclamato⁽¹⁾	30	Síntesis	Termoestable	Estable
Sucralosa	600	Semisíntesis	Termolábil	Estable
Neohesperidina dihidrocalcona	1500	Semisíntesis	Termolábil	Estable
Stevia	300	Natural	Termolábil	Sensible
Glicirricina	50	Natural	Termoestable	Sensible
Taumatín	2000	Natural	Termolábil	Estable

⁽¹⁾Prohibido por la FDA

A nivel de formulación los saborizantes generalmente se emplean en concentraciones que oscilan entre el 0,1 y el 3%. Se suelen añadir a la formulación en el paso previo a la adición del lubricante, ya que la mayoría se alteran si se ven sometidos a operaciones que suponen un aumento importante de temperatura como el secado tras una granulación húmeda. Antes de su incorporación se tamizan para evitar la formación de aglomerados y asegurar una óptima distribución del saborizante en la mezcla. En la mayoría de los casos resulta conveniente realizar una

premezcla con el resto de la fórmula o sólo con el diluyente para facilitar el mezclado. También se puede incorporar sobre los gránulos disuelto previamente en etanol.

En algunos casos, la incorporación de un saborizante puede neutralizar directamente el sabor amargo del principio activo en una formulación. Por ejemplo, se ha enmascarado el sabor de la lamivudina mediante el uso de una mezcla de limón, naranja y café. La Tabla 6 recoge ejemplos de la utilización de diferentes agentes saborizantes.

Tabla 6. Ejemplos de aplicaciones de diversos saborizantes en tecnología farmacéutica.

Saborizante (s)	Fármaco(s)	Porcentaje de saborizante(s)
Sucralosa y ácidos (ej. ácido cítrico)	Paracetamol, guaifenesina y hidrobromuro de dextrometorfano	50 a 300 mg de sucralosa en 100 ml de excipiente líquido base
Sucralosa	Aminoácidos (ej L-alanina y L-aspartico, a excepción de arginina), hidrolizados de proteínas y proteínas.	Sucralosa del 0.001 al 15% (p/p) del total
Sucralosa	Hemostáticos	Sucralosa del 0.01 al 15% (p/p) del total
Saborizantes artificiales (aspartamo, acesulfamo potásico, ciclamato, sacarina y sucralosa)	Levofloxacino	2.5 a 5g de levofloxacino 70-90% (p/v) de saborizantes por cada 100 ml de formulación
Mentol y edulcorantes (ej ácido glizirricico, sacarina, aspartamo o sucralosa)	Aspirina o paracetamol	Mezcla de 1 parte de mentol y 0.2-10 (p/p) parte de edulcorantes
Glicirricina y acesulfamo potásico	Minerales (potasio, calcio, magnesio, hierro, cromo, cobre y zinc)	0.0005-0.25% (p/v) de saborizante por 1% (p/v) de minerales

6. TÉCNICAS DE EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE LAS ESTRATEGIAS DE ENMASCARAMIENTO DEL SABOR

En la actualidad, la Real Farmacopea Española no define parámetros ni recoge ensayos de evaluación de la eficacia de los recursos empleados como enmascaradores del sabor desagradable. Ante este hecho surge la cuestión de con qué criterio se pueden comparar recursos de enmascaramiento entre sí, si no se dispone de procedimientos estandarizados de evaluación de los mismos. En un intento por subrayar la necesidad de estandarizar métodos de evaluación, en este apartado se describen las principales técnicas, tanto *in vivo* como *in vitro*, desarrolladas hasta la fecha.

6.1. Técnicas de evaluación *in vivo*

6.1.a. Evaluación gustativo-sensorial en humanos (*Taste trials*)

Es el método más empleado en la actualidad. Este ensayo se realiza en individuos sanos que tras retener en la cavidad bucal durante un cierto tiempo la forma farmacéutica sólida oral en cuestión (4), deben evaluar su experiencia sensorial. Para evaluar perfiles temporales del enmascaramiento del sabor, se repite la operación anterior a distintos tiempos. En un intento por estandarizar la subjetividad a la hora de clasificar el sabor experimentado se emplean distintas escalas:

- Escalas numéricas, en las que el cero a menudo se asocia con ausencia total de percepción sensorial y el valor más alto de la escala con la máxima intensidad de sabor apreciable,
- Escalas de símbolos, representados generalmente por “-”, “+”, “++”, “+++”... Se asocia normalmente el símbolo “-” a la ausencia de percepción sensorial y el mayor número de “+” de la escala a la intensidad máxima.

- Escala visual analógica, consistente en una línea de 100 mm de longitud sobre la que el sujeto debe situar la sensación gustativa experimentada tomando como referencia el hecho de que un extremo se marque como la ausencia de sabor, y el opuesto como intensidad máxima de sabor.

- Escala descriptiva, denominada así puesto que a lo largo de la escala aparecen descriptores cualitativos de intensidad del sabor entre los cuales el sujeto debe situar su experiencia sensorial.

6.1.b. Test de preferencia en animales

Esta técnica *in vivo* evalúa la conducta animal ante distintos estímulos sensoriales gustativos, según muestren preferencia o aversión por determinados sabores (37). Los estudios realizados hasta la fecha han incluido ratas, ratones, gatos y perros (38).

6.1.c. Métodos electrofisiológicos

Estos métodos evalúan los perfiles de respuesta en términos de potenciales de acción desencadenados al poner a un animal anestesiado en contacto con la forma farmacéutica. Para ello, se precisa la implantación de electrodos a nivel de los nervios implicados en las aferencias gustativas. Tras la exposición al estímulo gustativo, se efectúa un lavado de la lengua para que las papilas recuperen las condiciones basales (38).

6.2. Técnicas de evaluación *in vitro*

6.2.a. Ensayos de disolución

El fármaco ha de estar disuelto en la saliva para desencadenar una respuesta sensorial a nivel de las papilas gustativas: éste es el fundamento sobre el que se asienta el empleo de los ensayos de disolución como técnica de evaluación de enmascaramiento de sabores desagradables.

De este modo, si durante el tiempo de residencia del medicamento en la cavidad bucal se consiguen mantener los niveles de fármaco disuelto por debajo de la concentración umbral necesaria para provocar el sabor desagradable en cuestión, se considera efectivo el recurso de enmascaramiento. Es un método indirecto, pues no contribuye a la evaluación del sabor *per se* del medicamento. Los ensayos de disolución han de llevarse a cabo en condiciones que simulen la cavidad bucal, pero además deben realizarse en al menos otras condiciones que garanticen la liberación y consiguiente absorción completa del fármaco en algún otro punto del tracto gastrointestinal, pues de lo contrario, aunque eficaz, el recurso de enmascaramiento alteraría las características biofarmacéuticas del preparado (38).

6.2.b. Activación *in vitro* de proteínas G

Los receptores sensoriales de las papilas gustativas se encuentran acoplados a proteínas G, que desencadenando una cascada de segundos mensajeros, conducen a la transducción de la señal química en señal nerviosa que posibilita en último término la percepción del sabor. De este modo, se puede evaluar la activación *in vitro* de las proteínas G asociadas mayoritariamente con estos receptores del sentido del gusto (transducina y gustducina) al contacto con un determinado estímulo (38,39).

6.2.c. Lenguas electrónicas (e-tongues)

Ante la necesidad de desarrollar sistemas automatizados de medida del sabor, surgen las lenguas electrónicas, sistemas para análisis de líquidos basados en una matriz de sensores de respuesta cruzada que reproducen de forma artificial el sabor al emular la vía aferente fisiológica de transducción (38). Este planteamiento hace necesario el tratamiento de datos para integrar las distintas señales y relacionarlas con su significado analítico. Así, las lenguas electrónicas están provistas de:

- muestreador automático, que inyecta secuencialmente las soluciones de calibración y lavado;
- matriz de sensores químicos de diferente selectividad, pues cada componente de la formulación interacciona con la membrana receptora generando una señal distinta, siendo la integración de éstas la que configura la respuesta del sensor;
- un transductor capaz de transformar la señal química en otro tipo de señal integrable por el software asociado;
- un sistema de procesamiento de la señal obtenida para el tratamiento de datos y obtención de resultados. Las lenguas electrónicas pueden clasificar sabores tanto cualitativa (obteniendo el patrón de algún sabor) como cuantitativamente (analizando algún compuesto determinado). Una forma de correlacionar ensayos *in vitro/in vivo* consiste en calibrar estos sistemas con los resultados de un *taste trial*.

Entre los sensores químicos utilizados en el diseño de matrices de lenguas electrónicas se encuentran principalmente sensores electroquímicos -entre ellos los potenciométricos (los más utilizados) y los voltamperométricos-, aunque alternativamente pueden emplearse sensores ópticos (provistos de una membrana con un indicador que altera sus propiedades ópticas en presencia de la muestra) o másicos (basados en el efecto piezoeléctrico) (38).

Entre las lenguas electrónicas comerciales, disponibles hoy en día, cabe destacar un modelo japonés desarrollado por Toko y formado por ocho sensores potenciométricos de una matriz polimérica con membranas lipídicas dispersadas en ella, que fue la primera lengua electrónica, y el modelo Astree® de AlphaMOS (Francia), de tipo potenciométrico con siete electrodos de distintas especificidades basados en el efecto de campo sensible a iones (40).

La Tabla 7 recoge la aptitud de cada técnica para la evaluación de los diferentes tipos de formas farmacéuticas sólidas orales recogidos en esta revisión.

7. CONCLUSIONES

El auge experimentado por formas farmacéuticas sólidas orales que persiguen una disgregación bien *ex vivo*, bien en la cavidad bucal ha vuelto a situar al enmascaramiento del sabor en primer plano como parámetro crítico en la formulación de medicamentos, ampliando su ámbito de aplicación más allá de las formas farmacéuticas líquidas orales. Este parámetro tiene relevancia no sólo a nivel comercial sino también a nivel clínico, pudiendo llegar a condicionar la adherencia a un tratamiento.

Este hecho adquiere una relevancia especialmente significativa en cierta población diana, principalmente geriátrica y pediátrica, donde la aceptación de un medicamento viene marcada en mayor medida por sus características organolépticas.

Justificada de este modo la relevancia del tema abordado, es necesario concluir que se deben destinar más recursos a la profundización tanto en las estrategias de enmascaramiento del sabor desagradable como en los excipientes empleados para tal fin y en la evaluación de otros nuevos que pudiesen incorporarse al arsenal terapéutico como coadyuvantes.

Asimismo, es más que notoria la falta de consenso en las técnicas de evaluación de la eficiencia de los recursos de enmascaramiento, a pesar de ser un procedimiento empleado desde hace décadas con formas farmacéuticas líquidas orales. Sin embargo, un análisis exhaustivo de las técnicas actualmente disponibles nos lleva a concluir que tal falta de armonización se puede deber en parte a que cada tipo de forma farmacéutica puede o no ser apta para una determinada técnica en función de su fundamento subyacente.

Tabla 7. Relación entre técnicas de evaluación del enmascaramiento de formas farmacéuticas sólidas orales, donde (+) apto, (-) no apto, (-/+) apto pero sin reproducir fielmente la forma de administración.

	Taste trial	Test de preferencia en animales	Modelos electrofisiológicos	Velocidad de disolución	Activación <i>in vitro</i> de proteínas G	Lengua electrónica
Convencional no recubierto	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)
Convencional recubierto	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)
Gastrorresistente	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)
Sublingual	(+)	(-)	(+)	(-)	(-/+)	(-/+)
Bucodispersable	(+)	(-/+)	(+)	(+)	(-/+)	(-/+)
Masticable	(+)	(-)	(-)	(+)	(-/+)	(-/+)
Soluble	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)
Efervescente	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)
Dispersable	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)

8. AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Ministerio de Educación, Cultura y Deporte la concesión de la ayuda para contratos predoctorales de Formación del Profesorado Universitario a Juan Aparicio Blanco (Referencia FPU13/02325).

9. REFERENCIAS

- Fu Y, Yang S, Jeong SH, Kimura S, Park K. Orally fast disintegrating tablets: developments, technologies, taste-masking and clinical studies. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 2004; 21: 433-76.
- Parul BP. Fast Dissolving Drug Delivery Systems: An Update. *Pharmaceutical Reviews* 2006;4.
- Sohi H, Sultana Y, Khar RK. Taste masking technologies in oral pharmaceuticals: recent developments and approaches. *Drug Dev Ind Pharm* 2004; 30: 429-48.
- Gittings S, Turnbull N, Roberts CJ, Gershkovich P. Dissolution methodology for taste masked oral dosage forms. *J Control Release* 2014; 173: 32-42.
- Joshi S, Petereit HU. Film coatings for taste masking and moisture protection. *Int J Pharm* 2013; 457(2):395-406.
- Douroumis D. Orally disintegrating dosage forms and taste-masking Technologies 2010. *Expert Opin Drug Deliv* 2011; 8: 665-75.
- Shishu, Bhatti A, Singh T. Preparation of tablets rapidly disintegrating in saliva containing bitter taste-masked granules by compression method. *Indian J Pharm Sci* 2007;69:80-4.
- Bandari S, Mittapalli RK, Gannu R, Rao YM. Orodispersible tablets: An overview. *Asian J Pharm* 2008; 2:2-11.
- Shukla D, Chakraborty S, Singh S, Mishra B. Mouth Dissolving Tablets I: An Overview of Formulation Technology. *Sci Pharm* 2009; 77:309-326.
- Shukla D, Chakraborty S, Singh S, Mishra B. Mouth Dissolving Tablets II: An Overview of Evaluation Techniques. *Sci Pharm* 2009; 77:327-341.
- Yapar EA. Orally Disintegrating Tablets: An Overview. *J.App.Pharm.Sc* 2014; 4:118-125.
- Douroumis D. Practical approaches of taste masking technologies in oral solid forms. *Expert Opin Drug Deliv* 2007; 4: 417-426.
- Mennella JA, Beauchamp GK. Optimizing oral medications for children. *Clin Ther* 2008; 30:2120-32.
- Guyton C, Hall JE. *The Chemical Senses – Taste and Smell Textbook of Medical Physiology*. 11th ed. Hong Kong: W.D. Saunders Company 2007.
- Mennella JA, Spector AC, Reed DR, Coldwell SE. The bad taste of medicines: overview of basic research on bitter taste. *Clin Ther* 2013; 35:1225-46.
- Mojet J, Christ-Hazelhof E, Heidema J. Taste perception with age: generic or specific losses in threshold sensitivity to the five basic tastes?. *Chem*

- Senses 2001; 26:845-60.
17. Coupland JN, Hayes JE. Physical approaches to masking bitter taste: lessons from food and pharmaceuticals. *Pharm Res* 2014;31:2921-39.
 18. Shi P, Zhang J. Contrasting modes of evolution between vertebrate sweet/umami receptor genes and bitter receptor genes. *Mol Biol Evol* 2006; 23:292–300.
 19. Meyerhof W, Batram C, Kuhn C, Brockhoff A et al. The molecular receptive ranges of human TAS2R bitter taste receptors. *Chem Senses* 2010;35:157–70.
 20. Ley JP. Masking bitter taste by molecules. *Chem. Percept* 2008; 1:58–77.
 21. Mackles L, Chavkin L. Tasteless forms of basic drugs prepared by absorption in situ. United states patent U.S. 5811131. 1998.
 22. Patil V, Tambe V, Pathare B, Dhole S. Modern taste concealing techniques in pharmaceuticals: a review. *WJPPS* 2014, 3: 293-316
 23. Patell MH. Taste masking pharmaceutical agents. United States patent US 4916161. 1990.
 24. Mackles L, Chavkin L. Aerosol foam with adsorbate and container containing same United States patent US 4,889,709. 1989.
 25. Eichmann ML. Drug resin complexes stabilized by chelating agents. United States patent U.S. 5980882. 1999.
 26. Appelgren C, Eskilson C. A novel method for the granulation and coating of Pharmacologically active substances. *Drug Dev Ind Pharm* 1990; 16: 2345-51.
 27. Xu J, Bovet LL, Zhao K. Taste masking microspheres for orally disintegrating tablets. *Int J Pharm* 2008; 359: 63-9.
 28. Bruschia ML, Cardoso MLC, Lucchesi MB, Gremiao MPD. Gelatin microparticles containing propolis obtained by spray-drying technique: preparation and characterisation. *Int J Pharm* 2003; 264: 45–55.
 29. Kajiyama A, Tamura T, Mizumoto T, Kawai H, Takahashi T. Quick disintegrating tablet in buccal cavity and manufacturing method thereof. United States patents US 6656492. 2003.
 30. Hashimoto Y, Tanaka M, Kishimoto H. Preparation, characterisation and taste-masking properties of polyvinylacetal diethylaminoacetate microspheres containing trimebutine. *J Pharm Pharmacol* 2002; 54: 1323-8.
 31. Patel AR, Vavia PR. Preparation and evaluation of taste masked famotidine formulation using drug/beta-cyclodextrin/polymer ternary complexation approach. *AAPS PharmSciTech* 2008;9: 544-50.
 32. Arima H, Higashi T, Motoyama K. Improvement of the bitter taste of drugs by complexation with cyclodextrins: applications, evaluations and mechanisms. *Ther Deliv* 2012;3: 633-44.
 33. Rajewski RA, Stella VJ. Pharmaceutical applications of cyclodextrins II: In vivo drug delivery. *J Pharm Sci* 1996, 85:1142–69.
 34. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of pharmaceutical excipients. 6th ed. United Kingdom and United States of America: Pharmaceutical Press 2009.
 35. Kuno Y, Kojima M, Ando S, Nakagimi H. Evaluation of rapidly disintegrating tablets by phase transition of sugar alcohols. *J Control Release* 2005;105:16-22.
 36. Chase GD, Gennaro AR, Gibson MR. Pharmaceutical Necessities. In Remington's Pharmaceutical sciences. 16th ed. Pennsylvania: Mack publishing company; 1980.
 37. Tordoff MG, Bachmanov AA. Mouse taste preference tests: why only two bottles? *Chem Senses* 2003; 28: 315–24.
 38. Anand V, Kataria M, Kukkar V, Saharan V, Choudhury PK. The latest trends in the taste assessment of pharmaceuticals. *Drug Discov Today* 2007;12: 257-65.
 39. Ming D, Ruiz-Avila L, Margolskee RF. Characterization and solubilization of bitter-responsive receptors that couple to gustducin. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1998; 95: 8933–38.
 40. Mifsud JC, Lucas Q. Alpha M.O.S. Apparatus and method for characterizing liquids. United States patent US 6290838. 2003.