

102



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

DESARROLLO DE UNA TÉCNICA DE ENMASCARAMIENTO DEL SABOR
AMARGO DE UN MACROLÍDO

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

ALBERTO MENDOZA MARTÍNEZ



FACULTAD DE QUÍMICA



EXÁMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA

MÉXICO, D. F. 2002.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO.

Presidente	Prof. Joaquín Pérez Ruelas.
Vocal	Prof. Gabriel Rene Guzmán Martínez.
Secretario	Prof. Honoria Fuentes Sixtos.
Primer Suplente	Prof. Samuel Enoch Estrada Soto.
Segundo Suplente	Prof. Eduardo Jiménez Leyva.

Sitio donde se desarrolló el tema:

Laboratorios Senosiain S.A. de C.V., Lago Silverio No. 177 Col. Anáhuac 11320 México D.F.

ASESOR DE TESIS

I.Q. Joaquín Pérez Ruelas.

Supervisor Técnico de Tesis

Q.F. Luis Fernando Poot López.

Sustentante

Alberto Mendoza Martínez.

DEDICATORIAS

Esta tesis se la dedico especialmente a mis padres Norberto Mendoza Pasaran y María de la Luz Martínez Silva quienes con cariño y amor me enseñaron a ser un hombre de bien.

A mi esposa Laura González Zamudio quien me apoyó en mis estudios durante todo el tiempo que estuvimos juntos como novios y como esposos.

A mi abuelita María Silva García que me enseñó el enorme corazón que tiene.

A la memoria de mi abuelito Jesús Martínez Vázquez quien fue un padre para mí.

A mi hermana Angélica por su gran ayuda y comprensión, que durante toda la vida me a otorgado.

Esta dedicatoria es para todos aquellos amigos, compañeros de escuela, aquellos grandes amigos de la infancia y a mi familia por formar parte de lo que soy.

AGRADECIMIENTOS

Le agradezco al Ingeniero Joaquín Pérez Ruelas (coordinador de la sección de tecnología farmacéutica) por ser mi asesor durante la realización de la tesis para obtener el título de Químico Farmacéutico Biólogo.

A los Laboratorios Senosiain S.A. de C.V. por aportar la tecnología en el desarrollo de la tesis de enmascaramiento del sabor amargo de un macrófido.

Mi mas grato agradecimiento al Ingeniero Luis Fernando Poot López por depositar su confianza al asignarme el proyecto, a Gustavo Barranco Hernández por dirigirme en mi trabajo y al departamento de Desarrollo Analítico por las diferentes determinaciones realizadas al producto obtenido.

Al laboratorio de Control Analítico dirigido por la maestra María Luisa García Padilla por la utilización del equipo en el desarrollo de la tesis, en especial ala maestra Georgina Margarita Maya Ruiz y la maestra María Teresa Buentello Rodríguez por su valiosa ayuda e incondicional apoyo.

A todos aquellos que me motivaron a estudiar para ser una persona de bien y para que lograra mis metas.

CONTENIDO

	Página
INTRODUCCION	1
OBJETIVO	4
CAPITULOS	
1 GENERALIDADES	6
1.1 LOS ANTIBIOTICOS	7
1.2 SABOR	20
1.3 ENMASCARAMIENTO DEL SABOR	33
2 DESARROLLO EXPERIMENTAL	45
2.1 RESUMEN	46
2.2 MATERIAS PRIMAS	47
2.3 MATERIALES Y EQUIPOS	48
2.4 METODOS	49
3 RESULTADOS	62
3.1 RESULTADOS	63
4 ANALISIS DE RESULTADOS	72
4.1 ANALISIS DE RESULTADOS	73
5 CONCLUSIONES Y PROPUESTAS	76
5.1 CONCLUSIONES Y PROPUESTAS	77
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	79

INTRODUCCION

INTRODUCCION.

Los antibióticos o agentes antimicrobianos son sustancias obtenidas de bacterias u hongos, o bien, obtenidas de síntesis química y se emplean en el tratamiento de infecciones. ^(1,9)

La elección de uno u otro antibiótico en el tratamiento de una infección depende del microorganismo (obtenido por cultivo o supuesto por la experiencia), de la sensibilidad del microorganismo (obtenida por un antibiograma o supuesta por la experiencia), la gravedad de la enfermedad, la toxicidad, los antecedentes de alergia del paciente y el costo. En infecciones graves puede ser necesario combinar varios antibióticos. ^(9,20).

La vía de administración puede ser oral (cápsulas, sobres), tópica (colirios, gotas, etc.) o inyectable (intramuscular o intravenosa). Las infecciones graves suelen requerir la vía intravenosa. ⁽⁹⁾

Los macrólidos son un grupo de antibióticos que desempeñan un papel importante en el tratamiento de distintas enfermedades infecciosas. Actualmente ocupan aproximadamente del 10 al 15% del total de los antibióticos orales existentes en el mercado. La aparición de macrólidos con indicaciones terapéuticas más amplias, así como el marcado aumento de su empleo, justifica la continua búsqueda de nuevos productos no sólo con una mayor biodisponibilidad sino también con una reducción a la incidencia de efectos adversos. ⁽¹¹⁾

Los macrólidos así como algunos antibióticos son moléculas que se utilizan contra un amplio espectro de microorganismos, pero presentan ciertos problemas en su formulación; debido a que la mayor parte ellos tienen sabor desagradable, se utilizan diferentes técnicas para enmascarar el sabor, ya sea en la forma farmacéutica o en materia prima. ⁽⁸⁾

En las formas farmacéuticas sólidas se evita el sabor desagradable recubriendo con una capa esto evita que al administrar el medicamento se perciba un mal sabor. No obstante las formas farmacéuticas sólidas presentan ciertos problemas en su administración, especialmente en niños o en personas con problemas de deglución, por lo que las presentaciones líquidas por ejemplo jarabes, suspensiones, etc. son más adecuadas para su ingestión en este tipo de pacientes.

Sin embargo, en ciertos principios activos que tienen un sabor desagradable, cuando se presentan en formas farmacéuticas líquidas, no basta el jarabe de azúcar ni tampoco los edulcorantes o aromatizantes para ocultar este problema.

Los macrólidos son principios activos que por lo regular presentan sabores extremadamente amargos y aún pequeñas cantidades disueltas, pueden ser percibidas en forma desagradable en los medicamentos; consecuentemente, se ha buscado enmascarar el sabor de los macrólidos formando partículas finas, las cuales son revestidas, recubiertas o selladas con un agente que evita la disolución del fármaco hasta después de que las partículas han sido ingeridas. De esta forma, se mantienen las propiedades farmacocinéticas deseadas así como la integridad fisicoquímica del macrólido.⁽¹³⁾

OBJETIVO

OBJETIVO

- **Desarrollar una formulación con el propósito de enmascarar el sabor amargo de un macróido usando 2 polímeros diferentes (denominados A y B); considerando las variables que pueden afectar al proceso de fabricación y determinando cual de ellas es la óptima; para evitar que exista una disolución del fármaco hasta después de que haya sido ingerido.**

De esta forma se pretende obtener un granulado (principio activo recubierto) que se pueda utilizar en la elaboración de cualquier forma farmacéutica para que esta tenga una mayor aceptación.

CAPITULO 1

GENERALIDADES

CAPITULO 1

GENERALIDADES

1.1 LOS ANTIBIOTICOS

Cuando se revisa la literatura, es impresionante la magnitud a la cual se ha expandido el arsenal de antibióticos en los últimos años. Desde que el término antibiótico fuera propuesto hace más de 50 años por Waksman, descubridor de la estreptomycin, basado en el concepto de "antibiosis" de Vuillemin (1889) para describir cómo sustancias producidas por algunos seres vivos tenían efectos deletéreos sobre otros organismos; ahora contamos con más de 15 derivados de la penicilina, y más de 15 derivados de las cefalosporinas para escoger. Como contraparte, el espectro de microorganismos ha ido no sólo ampliándose, si no que también, han ido variando sus patrones de resistencia. ^(10,20)

El resultado global es que los antibióticos constituyen actualmente los agentes terapéuticos más empleados en todo el ámbito de la medicina, por ejemplo, se estima que un 25 - 60 % de pacientes hospitalizados reciben uno o más antibióticos. La presión de la industria farmacéutica, la manera como los médicos reciben información sobre nuevos principios activos, la enseñanza sobre su uso en la Universidad, la confianza muchas veces ciega de que el último fármaco y el más caro es el mejor, y la falta de interés por los médicos en los costos de salud, han condicionado a que el uso de antibióticos se constituya en un problema real e importante. Como resultado, se estima que alrededor del 50 % de pacientes no hospitalizados reciben tratamiento de antibióticos de manera inadecuada. Las implicaciones económicas para los sistemas de salud son impresionantes: \$ 18 mil millones de dólares en 1990 en EUA. ^(10,20)

Por definición tenemos que los antibióticos, o agentes antimicrobianos, son sustancias que se emplean en el tratamiento de infecciones. Los antibióticos actúan a través de 2 mecanismos principales: matando los microorganismos existentes (acción bactericida), e impidiendo su reproducción (acción bacteriostática). ^(1,9,21)

CLASIFICACION DE LOS ANTIBIOTICOS. ^(9,10,21)

Existen muchas clasificaciones de antibióticos, sin embargo, probablemente la de mayor utilidad en la práctica diaria es la diferenciación entre antibióticos bactericidas y bacteriostáticos que a continuación se enlistan (tabla 1):

Clasificación de los antibióticos (tabla 1).

Bactericidas

- Beta-lactámicos
(Penicilinas y cefalosporinas).
- Glicopéptidos
(Vancomicina, teicoplanina).
- Aminoglucósidos
(Grupo estreptomina).
- Quinolonas
(Grupo norfloxacino).
- Polimixinas.

Bacteriostáticos

- Macrólidos
(Grupo eritromicina).
- Tetraciclinas.
- Cloramfenicol.
- Clindamicina, Lincomicina.
- Sulfonamidas.

En general, los antibióticos bacteriostáticos son agentes de amplio espectro, así como los antibióticos bactericidas suelen ser de espectro reducido. Algunas particularidades a tener en cuenta incluyen: algunas cepas de *Listeria monocytogenes* y de *Streptococcus faecalis* pueden mostrar tolerancia al imepenem; como se sabe, la asociación sulfametoxazol-trimetoprim (cotrimoxazol) es bactericida. Además algunos antibióticos bacteriostáticos a grandes dosis se comportan como bactericidas y se ha demostrado que el cloramfenicol es bactericida cuando se emplea contra *Streptococcus pneumoniae* (neumococo), *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* (Rahal & Simberkoff, 1979).

MECANISMO DE ACCION DE LOS ANTIBIOTICOS. ^(9,10,20,21)

Existen diversas maneras mediante las cuales los agentes antimicrobianos combaten a los agentes infecciosos (tabla 2). El conocimiento general del mecanismo de acción no solo es útil biológicamente, si no que es imprescindible para entender los mecanismos de resistencia respectivos.

Mecanismo de Acción de los Antibióticos (tabla 2).

MECANISMO DE ACCION DE LOS ANTIBIOTICOS
PARED CELULAR: Penicilinas Cefalosporinas Vancomicina
SINTESIS PROTEICA: Aminoglucósidos (30S) Tetraciclina (30S) Cloramfenicol (50S) Eritromicina (50S) Lincomicina (50S)
SINTESIS DEL ADN: Acido nalidixico Acido oxolínico Fluoroquinolonas Griseofulvina
SINTESIS DEL RNA: Rifamicinas Etambutol
METABOLISMO DEL ACIDO FOLICO: Sulfonamidas Trimetoprim Pirimetamina
DETERGENTES DE SUPERFICIE: Polimixina Anfotericina-B
ENZIMAS CELULARES: Nitrofurantoina Metronidazol Azoles

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIBIOTICOS. (9,10,20)

- Alergia. Muchos antibióticos producen erupciones en la piel y otras manifestaciones de alergia (fiebre, artritis, etc.), en un pequeño número de personas predisuestas.
- Disbacteriosis. Al eliminar también bacterias de la flora normal (de presencia deseable en el tubo digestivo) pueden producir dolor y picor en la boca y lengua, diarrea, etc.

- **Sobrecrecimientos.** Algunos antibióticos eliminan unas bacterias pero permiten crecer otras bacterias u hongos.
- **Resistencias.** Las bacterias intentan hacerse resistentes rápidamente a los antibióticos, y la administración continua o repetida de antibióticos para enfermedades menores favorece la aparición de estas resistencias.
- **Toxicidad.** Los antibióticos pueden dañar los riñones, el hígado y el sistema nervioso, y producir todo tipo de alteraciones en los glóbulos de la sangre.

ANTIBIOTICOS BETA-LACTAMICOS.

PENICILINAS: ^(9,10,21)

Las penicilinas son los antibióticos más antiguos, y siguen siendo los de primera elección en muchas infecciones. Actúan rompiendo la pared bacteriana.

Existen muchos tipos de penicilina:

1. **Penicilina G.** Se utiliza por vía intravenosa (penicilina G sódica), intramuscular (penicilina G procaína, penicilina G benzatina), u oral (penicilina V). Es de primera elección en infecciones como las causadas por estreptococos o en la sífilis, muchas bacterias, sin embargo, la inactivan produciendo una enzima (beta-lactamasa).
2. **Penicilinas resistentes a la beta-lactamasa (tipo cloxacilina).** Pueden tener acción bactericida con bacterias que producen beta-lactamasa, como el estafilococo.
3. **Aminopenicilinas (Amoxicilina, ampicilina, etc.).** Tienen una mayor actividad frente a los microorganismos llamados Gram-negativos, y si se asocian con sustancias como el ácido clavulánico o el sulbactam, también pueden inhibir las bacterias que producen beta-lactamasa, como el estafilococo.
4. **Penicilinas antipseudomona.** (Tipo carbenicilina o piperacilina). Como su nombre indica, pueden actuar contra *Pseudomona*.

CEFALOSPORINAS: (9,10,21)

Son antibióticos que son muy similares a las penicilinas, la diferencia radica en que las penicilinas proceden parcial o totalmente del hongo *Penicillium* y las cefalosporinas provienen totalmente de síntesis química. Las cefalosporinas se clasifican en "generaciones", según el tipo de bacterias que atacan:

1. Cefalosporinas de 1ª generación: cefadroxilo, cefalexina, cefalotina, cefazolina.
2. Cefalosporinas de 2ª generación: cefaclor, cefuroxima, cefonicid, cefamandol, etc.
3. Cefalosporinas de 3ª generación: cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefixima, etc.

OTROS ANTIBIOTICOS BETA-LACTAMICOS: (9,10,21)

Imipenem y aztreonam son los prototipos de nuevos grupos antibióticos beta-lactámicos. El ácido clavulánico o el sulbactam tienen muy poca actividad, pero inhiben la beta-lactamasa que producen muchas bacterias, por lo que se asocian con otras penicilinas para aumentar su actividad.

AMINOGLUCIDOS: (9,10,21)

- Estreptomina. Actualmente se usa (generalmente asociada) para tratar tuberculosis y brucelosis, y en infecciones raras como la peste.
- Neomicina. Se usa sólo por vía tópica pomadas o ungüentos en colirios, gotas para los oídos, etc., por su toxicidad, puede producir alergias de contacto.
- Gentamicina, Tobramicina, Amikacina, Netilmicina. Se usan sólo en infecciones graves por microorganismos de los llamados Gram-negativos.

Todos los aminoglucósidos son tóxicos sobre el riñón y el oído.

TETRACICLINAS: (9,10,21)

Las tetraciclinas (oxitetraciclina, demeclociclina, doxiciclina, minociclina, aureomicina, etc.) tienen un espectro de actividad muy amplio. Se utilizan en infecciones de boca, bronquitis, e infecciones por bacterias relativamente raras como rickettsias, clamidias, brucelosis, etc., y en la sífilis en alérgicos a penicilina.

Producen molestias de estómago, sobreinfecciones, manchas en los dientes, y crecimiento anormal de los huesos en niños y fetos de mujeres gestantes.

Nunca: deben usarse en niños menores de 8 años ni en el 1er. trimestre de gestación.

CLORAMFENICOL: (9,10,21)

Es un antibiótico de espectro muy amplio, pero puede producir una anemia aplásica (falta completa de glóbulos rojos por toxicidad sobre la médula ósea), que puede llegar a ser mortal. Por ello, su empleo se limita al uso en colirios, ungüentos oftálmico y gotas para los oídos, así como para infecciones muy graves cuando los otros antibióticos son menos eficaces o más tóxicos, como por ejemplo fiebre tifoidea y algunas meningitis.

GLICOPEPTIDOS: VANCOMICINA, TEICOPLANINA: (9,10,21)

Son antibióticos activos frente a microorganismos llamados Gram-positivos, incluso los resistentes a penicilinas y cefalosporinas. Por ello se emplean en infecciones hospitalarias graves, sobre todo en alérgicos a penicilina.

LINCOMICINA Y CLINDAMICINA: (9,10,21)

Son activos frente a microorganismos llamados Gram-positivos, pero además también son eficaces contra otros microorganismos llamados anaerobios. También se emplean en infecciones de hospital, sobre todo en alérgicos a penicilina. La clindamicina se utiliza tópicamente en algunas infecciones de piel.

METRONIDAZOL: (9,10,21)

Se utiliza contra unos microorganismos llamados protozoos (*Giardia*, *Tricomona* y otros), y también contra los llamados anaerobios. Dependiendo del tipo de infección, se puede usar por vía oral, intravenosa o en óvulos.

QUINOLONAS: (9,10,21)

Hay 2 subgrupos de quinolonas. Las más antiguas (ácido nalidíxico, ácido pipemídico) sólo actúan contra algunos microorganismos de los llamados Gram-negativos y se utilizan sólo como antisépticos urinarios (en infecciones leves de orina). Las más recientes, fluoroquinolonas, incluyen fármacos como norfloxacino, ciprofloxacino y ofloxacino, que son antibióticos con mayor espectro, por tanto, actúan contra la *Pseudomona*.

SULFAMIDAS: (9,10,21)

Son agentes antimicrobianos sintéticos bacteriostáticos, con un amplio espectro que abarcan la mayoría de los Gram-positivos y Gram-negativos. Actualmente, en relativo desuso, a excepción de algunas sulfamidas tópicas (sulfadiazina argéntica, mafenida), y de la combinación trimetoprim-sulfametoxazol (o cotrimoxazol) que se usa en infecciones unnaarias y bronquiales, en la fiebre tifoidea y en otras infecciones, y que es de elección para el tratamiento y la prevención de la neumonía por el protozoo *Pneumocystis carinii*, que afecta a los pacientes con SIDA.

OTROS ANTIBIOTICOS Y QUIMIOTERAPICOS: (9,10,21)

Los tuberculostáticos son un grupo de fármacos (rifampicina, isoniazida, etambutol, pirazinamida, etc.) utilizados en el tratamiento de la tuberculosis. Los polipéptidos (polimixina B, colistina, bacitracina) son tóxicos y su uso se limita a la aplicación tópica. La espectinomina se emplea sólo en el tratamiento de las infecciones gonocócicas.

MACROLIDOS: (8,9,11,12,20,21)

Con el descubrimiento en el año 1952 de la eritromicina se incorpora al arsenal de los antimicrobianos una nueva familia: la de los macrólidos. Este compuesto fue aislado por Mc. Guire y colaboradores en los productos metabólicos de una cepa de *Streptomyces eruthraeus* obtenida en una muestra de suelo recogida en el archipiélago filipino. Más de 3 décadas después, y a pesar de no tener un efecto tan amplio como los betalactámicos, las quinolonas o los aminoglucósidos, la incorporación de nuevos compuestos a la familia, hace que se consideren de elección contra 9 microorganismos y como primera opción frente a otros 14 microorganismos.

ESTRUCTURA QUIMICA.

Su denominación como macrólidos proviene de su estructura, ya que se encuentran constituidos por un anillo de lactosa macrocíclico formado por muchos miembros, al que se van a unir uno o más desoxiazúcares. La diferencia entre los compuestos de esta familia precisamente va a estar dada por la cantidad de átomos que componen la molécula. Por ejemplo, la de eritromicina está constituida por 14 átomos, sin embargo la azitromicina tiene 15 ubicados en otras posiciones, además de que es un compuesto semisintético. Entre otras propiedades químicas presentan: poca solubilidad en agua, tienen aspecto cristalino blanco, son bases débiles que se inactivan en medio ácido, de ahí que se presenten en forma de sales o ésteres que son más resistentes a los ácidos, así como que en sus presentaciones orales tengan una cubierta entérica para protegerlos de la acción de los ácidos a nivel del estómago.

MECANISMO DE ACCION.

Ejercen su actividad antimicrobiana al obstaculizar la síntesis de proteínas en la bacteria a nivel ribosómico, se fijan a la unidad 50 S del mismo, e impiden la

reacción de translocación en la cual la cadena de péptido en crecimiento se desplaza del sitio aceptor al donador, por esta particularidad se proscriben su combinación con otras drogas que compiten con un sitio similar de fijación en el ribosoma como serían la clindamicina y el cloranfenicol.

Su efecto bactericida o bacteriostático depende de su concentración, del microorganismo, del inóculo, su sensibilidad, y de la fase de proliferación en que se encuentren.

FARMACOCINETICA.

De forma general se hace referencia a las características de la eritromicina como compuesto típico del grupo y al referirse a los nuevos macrólidos se particulariza en cada uno de ellos. La eritromicina se absorbe en la parte superior del intestino delgado, penetra y difunde en casi todos los tejidos, excepto en el encéfalo y líquido cefalorraquídeo. Penetra el líquido prostático, atraviesa la barrera placentaria, sin embargo, no es teratogena y alcanza, además, bajas concentraciones urinarias.

Se concentra fundamentalmente en el hígado y se excreta por la bilis; está en relación proporcional al aumento de las concentraciones con las dosis administradas. Por este motivo en las hepatopatías o enfermedades que cursen con ictericia obstructiva no deben ser utilizadas a dosis más altas que las usuales.

La vida media plasmática es de una y media horas, pero las concentraciones hícticas permanecen por un tiempo mayor. La mayor parte del fármaco es inactivado por desmetilación hepática; no es eliminado por diálisis peritoneal ni por hemodiálisis.

Por todas las características arriba mencionadas los macrólidos no constituyen medicamentos de elección en las infecciones del sistema nervioso central, la sepsis urinaria, la endocarditis infecciosa y las infecciones estafilocócicas graves.

ESPECTRO ANTIMICROBIANO.

Se señala la actividad de los macrólidos frente a cada tipo de microorganismos, en el caso que constituyan la droga de elección:

Frente a cocos Gram-positivos aerobios:

Tienen una buena actividad contra *Streptococos* del grupo A, B y C, *neumoniae* y *viridans*. El 50 % de los *estreptococos* del grupo (*enterococos*) son resistentes. Su actividad para *estafilococos* es variable.

Cocos Gram-positivos anaerobios:

Cepas de *peptococos* y *peptoestreptococos* son sensibles a macrólidos. Son poco útiles contra cocos Gram-negativos anaerobios y los aerobios Gram-negativos. No se utilizan frente a *Neisseria meningitidis*, pues penetran poco el sistema nervioso central. Su efectividad es variable ante cepas de *Neisseria gonorrhoeae* y si son efectivas contra *Bramhanella catharralis*.

Constituyen los fármacos de elección en las sepsis por:

Bordetella pertusis, *Legionella*, *Haemophylus ducreyi*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Ureaplasma urealyticum*. Son muy efectivos contra *Campylobacter fetus* y yeyuni. Presentan una resistencia variable frente a: *Haemophylus influenzae*, *rickettsias* y *Mycobacterium sp.*

Por último, constituyen una alternativa en el tratamiento contra *Treponema pallidum* y se han utilizado con buena efectividad frente a *Bacillum antracis*, *Corinebacterium difteriae*, *Actinomices israeli* y *Clostridium tetani*.

LOS NUEVOS MACROLIDOS. ^(3,8,12,20)

Desde el surgimiento de la familia de los macrólidos con el descubrimiento de la eritromicina, se han venido sumando a este grupo nuevos compuestos, por ejemplo: oleandomicina, espiromicina, josamicina, diritromicina, fluritromicina, claritromicina y azitromicina, hasta contar en la actualidad con más de 10 moléculas diferentes en el mercado. Los más representativos por su efectividad, costos y dosis lo constituyen la claritromicina, la azitromicina y la roxitromicina, ellos difieren entre sí por la cantidad de átomos y su sustitución en el anillo de lactona patrón. La claritromicina y la axitromicina son semisintéticos.

CARACTERISTICAS DE LOS NUEVOS MACROLIDOS.

Ventajas:

Cuentan con un espectro más amplio, mejoran los parámetros farmacocinéticos, además, son menos frecuentes los efectos adversos y la interacción con otras drogas. Son más estables frente a la acción de los ácidos, tienen mayor vida media plasmática y alcanzan mayores concentraciones intracelulares. Como otros macrólidos, estos son metabolizados en el hígado y se excretan por la bilis, su absorción intestinal se reduce en el 50 % cuando se administran con alimentos. ^(3,9)

La vida media en el suero es muy superior en esta nueva generación, lo que permite su administración en dosis única o con intervalos de 12 horas (tabla 3).

Vida media plasmática (tabla 3).

Medicamento	Horas
Eritromicina	1,5
Claritromicina	> 8,5
Azitromicina	> 40

La azitromicina tiene además, una penetración alta en los tejidos y una vida media de 2-4 días.

Por las características anteriores, los nuevos macrólidos constituyen los fármacos de elección en el tratamiento de las neumonías extrahospitalarias, además, de la penetración al tejido y secreciones pulmonares, a la sensibilidad de los gérmenes que con mayor frecuencia originan estos procesos.

Algunas características de los nuevos macrólidos se enlistan a continuación:

AZITROMICINA. ^(2,11,12)

Aprobada por la Food Drugs Administration (FDA) en noviembre de 1990. Tiene 15 átomos en su estructura y se clasifica como un azalides (nuevos macrólidos). Alcanza la mayor concentración intracelular de todos los macrólidos. Es más activa contra el *Haemophilus influenzae*, *Mycobacterium catharralis* y *Mycoplasma hominis*. Muy eficaz en las enfermedades de transmisión sexual provocada por *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus ducrey*, *Chlamydia*

trachomatis y *Ureaplasma urealyticum*. Tiene buena actividad contra *Bacteroides spp.* y anaerobios Gram-positivos spp., las *mycobacterias* atípicas son muy sensibles, no así *Mycobacterium tuberculosis*. Es utilizada en la prevención de la criptosporidiasis del inmunodeprimido.

CLARITROMICINA. (2,4,12)

Aprobado por la FDA en octubre de 1990. Es la más activa contra *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella*, así como el *Campylobacter spp.* y *Helicobacter pylori*. Al igual que la azitromicina, es muy efectiva en las enfermedades de transmisión sexual y contra micobacterias atípicas. Tiene actividad contra *Mycobacterium leprae*, la cual aumenta al asociarse con rifampicina, y frente a *Mycobacterium avium*, por lo que se utiliza en la sepsis por este germen en pacientes con SIDA. Asociada con la pirimetamina tiene magníficos resultados en la toxoplasmosis del sistema nervioso central y si se combina con ampicilina es muy útil en el tratamiento de nocardia.

ROXITROMICINA. (2,8,12)

Es uno de los primeros nuevos macrólidos sintéticos. Ha sido utilizado sobre todo en Europa desde hace varios años.

Tiene un espectro muy similar al de la eritromicina, pero con una actividad mucho mayor contra esos gérmenes. Tiene menor efecto deletéreo sobre la flora intestinal, su vida media alcanza hasta las 13 horas, y logra niveles elevados en los líquidos intersticiales e intracelulares.

REACCIONES ADVERSAS DE LOS NUEVOS MACROLIDOS. (12,20)

Las reacciones adversas se resumen en la tabla 4. Debemos señalar que las reacciones más temidas son las de hepatotoxicidad, pero en realidad son poco frecuentes, aparecen después de 10 a 20 días de tratamiento, comienzan con náuseas, vómitos y dolores abdominales y posteriormente ictericia con alteración de las pruebas que exploran la función hepática. Se produce una hepatitis colestática caracterizada histológicamente por estasis biliar, infiltración periportal y necrosis hepática. De forma general todas las manifestaciones desaparecen después de suprimir el fármaco.

Las interacciones medicamentosas se producen fundamentalmente con los siguientes fármacos:

- **Warfarina:** aumenta su efecto anticoagulante por mecanismo desconocido.
- **Carbamazepina, metilprednisolona y ciclosporina:** inhiben el metabolismo hepático de los macrólidos, por lo que deben disminuirse las dosis cuando se combine su uso con estos medicamentos.
- **Digoxina:** mejora la absorción al inhibir las bacterias que la descomponen.
- **Teofilina:** disminuye la depuración, por lo que deben utilizarse dosis inferiores.

Reacciones adversas de los macrólidos (tabla 4).

Gastrointestinales	Náuseas, vómitos, diarreas, molestias epigástricas, colitis membranosa
Hepatotoxicidad	
Ototoxicidad	
Interacciones medicamentosas	
Flebitis	
Superinfección	
Alergias	fiebre, exantema, eosinofilia, dolor articular

RESISTENCIA MICROBIANA A LOS MACROLIDOS. ^(10,21)

La resistencia de los gérmenes frente a los macrólidos se produce por diferentes mecanismos. Algunos bacilos Gram-negativos son resistentes por la incapacidad del medicamento para penetrar en los sitios receptores. En otras, los gérmenes sensibles como algunos Gram-positivos, la resistencia se produce por mutación o determinantes cromosómicos y otras veces es mediada por plásmidos por vía de desmetilación de adenina en los ribosomas 23 RNA de los microorganismos (presencia de rRNA METILASA). Se pueden generar también enzimas que inactivan a los macrólidos (esterasas, fosfotransferasas).

1.2 SABOR.

DESCRIPCION DE LA PARTE ANATOMICA DE LA CABEZA. ^(18,19,23)

La parte superior de la cabeza está cubierta de piel y generalmente de pelo, a este conjunto se le denomina cuero cabelludo.

Todos los huesos que componen la cabeza son fijos, sin movimiento articular excepto la mandíbula inferior, cuyo punto central más prominente se denomina mentón.

La parte superior delantera se denomina frente; cada lateral de la frente: situada a ambos lados de la cara por encima de la comisura de los ojos, se denomina sien.

La parte inferior trasera de la cabeza, situada bajo la base del cráneo, se denomina nuca; la parte inferior delantera, situada debajo de la mandíbula inferior, se llama garganta. La parte circundante, junto con las anteriores, forma un estrechamiento que une la cabeza con el tronco y se denomina cuello.

A través del cuello discurren las vértebras cervicales, situadas en la parte posterior, que sujetan la cabeza a la espina dorsal y por el interior de ésta discurre el importante haz de nervios denominado médula espinal.

En el interior del cuello se encuentran dos conductos que, partiendo de la faringe, conectan con el aparato respiratorio y digestivo y son denominados tráquea y esófago respectivamente. También se encuentran dos grandes vasos sanguíneos que, situados a ambos lados, riegan el encéfalo y la cara y se denominan yugular y carótida.

Las partes que forman a la boca son las siguientes: labios, mandíbulas, dientes, mentón, paladar, mucosa, amígdalas, lengua y saliva.

La lengua tiene tres partes: una ósea (esqueleto osteofibroso); muscular y la mucosa.

El esqueleto está unido a los músculos por la membrana hipoglosa y el septum lingual o septum medium, que es una lámina fibrosa ubicada al centro de los músculos genioglosa. El esqueleto a su vez está formado por el hueso hioides, ubicado debajo de la lengua, hacia la parte posterior.

Sólo uno de los 17 músculos de la lengua es impar, el lingual superior. Los ocho pares restantes son: los hioglosos, genioglosos, estiloglosos, amigdaloglosos, palatoglosos, faringoglosos, transversos y linguales inferiores. La mucosa de la lengua la recubre casi por completo, a excepción de su base, donde se confunde con la mucosa de las encías.

ANATOMIA DE LA LENGUA. ⁽¹⁹⁾

Las células receptoras del gusto están situadas en las yemas o botones gustativos en grupos esféricos de células dispuestas como los gajos de una fruta cítrica. En la superficie, la yema gustativa tiene un poro dentro del cual se proyectan las microvellosidades de las células receptoras. En cualquier otro sitio en que estén las yemas, tienen un aspecto similar.

La célula receptora no es una neurona primaria, en su lugar, las fibras nerviosas aferentes gustativas hacen contacto individual con las células receptoras del gusto. El sentido del gusto está mediado por los nervios facial, glossofaríngeo y vago. El sistema gustativo consiste de cinco poblaciones de receptores. Los botones gustativos se localizan en las papilas foliadas, siguiendo el borde lateral de la lengua, las fungiformes en todo el dorso de la lengua, las circunvaladas en la unión del dorso y la base de la lengua, paladar y epiglotis.

La cuerda del tímpano, rama del nervio facial conduce el gusto desde el borde lateral de la lengua, en tanto que la rama petrosa superficial mayor del nervio facial conduce el gusto del dorso de la lengua y el paladar. La rama lingual del nervio glossofaríngeo conduce el gusto desde las papilas circunveladas, y la rama interna del nervio laríngeo superior del neumogástrico contiene las aferentes del gusto desde la epiglotis.

Las conexiones centrales de los nervios terminan en el tallo cerebral, en el núcleo del fascículo, de aquí se proyectan a los núcleos parabranciales de la protuberancia y de aquí se proyectan dos vías divergentes, una pasando por el tálamo que va a la corteza de la ínsula y la otra vía va al cerebro anterior ventral.

FISIOLOGIA DE LA LENGUA. ⁽¹⁸⁾

Los estímulos del gusto llegan a las células receptoras a través del poro gustativo. Las fibras aferentes individuales casi siempre responden a diferentes sustancias químicas. Los modelos de respuesta de los cilindros gustatorios aferentes, pueden agruparse en clases, fundándose en el estímulo químico que produce la respuesta mayor. Como ocurre con el olfato y otros sistemas sensoriales, parece que la intensidad está cifrada en el grado de actividad nerviosa.

El "sabor" que caracteriza a cada alimento es en realidad una mezcla de sabor y de olor, ya que durante la masticación las sustancias volátiles de los alimentos pasan a través de las coanas a las fosas nasales, donde al mismo tiempo son olidas. El sentido del gusto presenta asimismo una marcada adaptación, disminuyendo la sensación con que se percibe un sabor cuando se está saboreando cierto tiempo.

A partir de los estudios psicológicos, se piensa en general que existen cuando menos cuatro sensaciones sápidas primarias: ácido, salado, dulce y amargo; pero sabemos que una persona puede percibir cientos o miles de sabores diferentes.

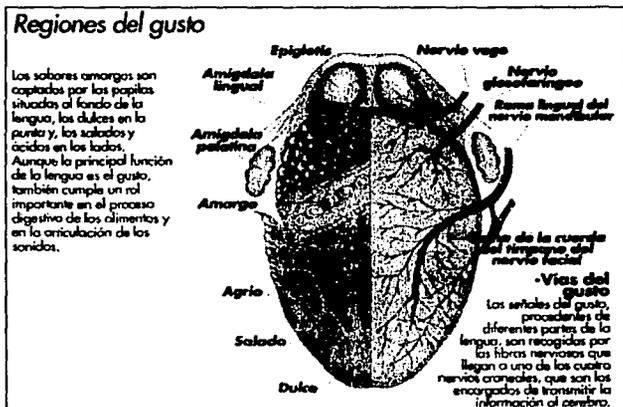
Se supone que se trata de combinaciones de las cuatro sensaciones primarias, de la misma manera que todos los colores del espectro son combinaciones de tres sensaciones coloreadas primarias. Sin embargo, podría existir otra clase o subclase de sensaciones primarias, menos evidentes.

SENSACIONES SAPIDAS PRIMARIAS. ^(14,23)

Los fisiólogos han identificado los cuatro sabores elementales y los han codificado en los siguientes términos:

- La sensación denominada dulce.
- La sensación denominada ácida.
- La sensación denominada salada.
- La sensación denominada amarga.

Sobre la lengua, las zonas de percepción de cada uno de los sabores son netamente diferenciados. El borde lateral derecho e izquierdo de la lengua reconocen las sensaciones saladas; las zonas situadas en el extremo de la lengua reconocen el sabor dulce. El amargo es percibido por un sector al fondo de la lengua que tiene la forma de acento circunflejo. La acidez es percibida por los botones o papilas situadas a los costados de la lengua por debajo de las papilas que perciben los sabores salados estas zonas o regiones se encuentran ilustradas en el siguiente esquema:



SABOR ACIDO. (5,14,23)

Está causado por ácidos, y la intensidad de la sensación gustativa es aproximadamente proporcional a la concentración de iones hidrógeno. En otras palabras, cuanto más fuerte es el ácido, más intensa la sensación.

Se puede reconocer este sabor, agregando una gotas de ácido orgánico natural, como el ácido cítrico a un vaso con agua.

Esta sensación afecta las zonas laterales de la lengua, por debajo de la zona donde se perciben los sabores salados. Este sabor irrita ligeramente las mucosas y se produce secreción de gran cantidad de saliva fluida.

Este sabor es fácil de reconocer, porque se asocia a los frutos verdes o al vinagre.

El sabor ácido es causado por los iones hidronio que generan algunas sustancias que se encuentran en solución.

SABOR SALADO. ^(5,14,23)

El gusto salado depende de sales ionizadas. La calidad del gusto varía algo de una sal a otra, porque las sales también estimulan otros botones gustativos en grado variable. Lo salado se debe fundamentalmente a las interacciones de los cationes y los aniones con los receptores de la lengua.

Si a un poco de agua le agregamos un poco de sal de cocina, percibimos una sensación particular, sobre todo en los bordes laterales de la lengua, que es acompañado por una ligera secreción de saliva.

SABOR DULCE. ^(5,14,23)

No depende de ninguna clase aislada de productos químicos. Una lista de algunos productos químicos que causan este sabor es la siguiente: azúcares, glicoles, alcoholes, aldehídos, cetonas, amidas, ésteres, aminoácidos, etc. Obsérvese específicamente que casi todas las sustancias que causan sabor dulce son productos químicos orgánicos.

Si degustamos agua a la cual se le ha agregado azúcar (sacarosa), se crea una impresión característica en la punta de la lengua que es la zona fundamental de reconocimiento de este sabor, también sobre los labios, la mucosa de la boca al nivel de las encías inferiores. Ellas hacen secretar una saliva espesa y viscosa. La mayor parte de los vinos son secos y no contienen azúcar (excepto algunos blancos y licorosos). Sin embargo, a veces se perciben de esta manera, sustancias como las ya citadas, correspondientes al alcohol, glicerol o trazas de fructuosa y de pentosa.

El sabor dulce se debe a los compuestos polihidroxilados, polihalogenados alifáticos y aminoácidos alfa. La dulzura aumenta con la cantidad de grupos hidroxilo, tal vez por la mayor solubilidad.

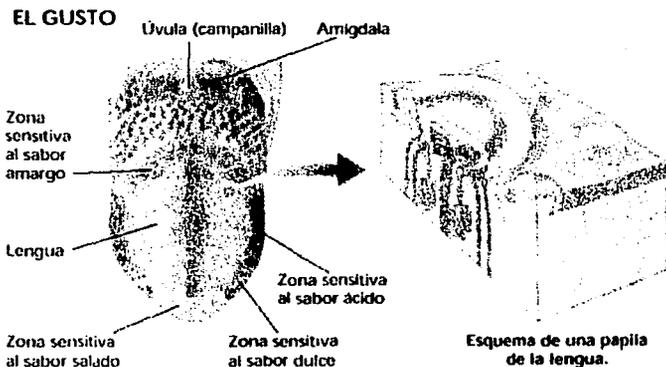
SABOR AMARGO. (5,14,23)

El sabor amargo, como el dulce no depende de un solo tipo de agente químico. También, las sustancias que dan sabor amargo son casi todas de tipo orgánico.

El amargor se asemeja al dulzor debido a su dependencia de la estereoquímica de las moléculas que desencadenan el estímulo; las dos sensaciones son puestas en marcha por características similares de las moléculas, haciendo que algunas moléculas produzcan ambas sensaciones amarga y dulce, incluso simultáneamente. Si bien las moléculas dulces tienen que poseer dos grupos polares que pueden ser complementados con un grupo no polar y un grupo hidrófobo.

El gusto amargo no obedece a reglas y en general suelen presentarse gustos amargos en estructuras químicas muy dispares. Sin embargo, en aminoácidos y péptidos de bajo peso molecular existen reglas bastante bien documentadas para predecir el gusto. Por otro lado tenemos que el gusto amargo en bajas concentraciones sirve para resaltar o mejorar el sabor de los alimentos y en ciertos casos como medida de la calidad.

Lo enunciado anteriormente se esquematiza en el siguiente cuadro en donde se señala en que parte de la lengua se perciben los distintos sabores en el sentido del gusto.



EL GUSTO. (14,18,19,23)

El sentido del gusto actúa por contacto de sustancias solubles con la lengua. El ser humano es capaz de percibir un abanico amplio de sabores como respuesta a la combinación de varios estímulos, entre ellos textura, temperatura, olor y gusto. Considerado de forma aislada, el sentido del gusto sólo percibe cuatro sabores básicos: dulce, salado, ácido y amargo; cada uno de ellos es detectado por un tipo especial de papilas gustativas.

El gusto consiste en registrar el sabor e identificar determinadas sustancias solubles en la saliva por medio de algunas de sus cualidades químicas. Aunque constituye el más débil de los sentidos, está unido al olfato, que completa su función. Esto, porque el olor de los alimentos que ingerimos asciende por la bifurcación aerodigestiva hacia la mucosa olfativa, y así se da el extraño fenómeno, que consiste en que probamos los alimentos primero por la nariz. Una demostración de esto, es lo que nos pasa cuando tenemos la nariz tapada a causa de un catarro: al comer encontramos todo insípido, sin sabor.

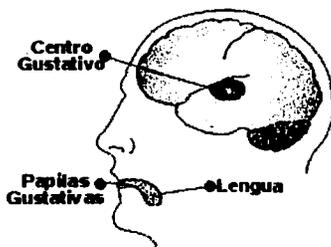
Este sentido, además, es un poderoso auxiliar de la digestión, ya que sabemos que las sensaciones agradables del gusto estimulan la secreción de la saliva y los jugos gástricos.

La lengua es el órgano principal del gusto y también cumple un papel importante en la articulación de los sonidos, la masticación, la deglución y la succión. También tenemos sentido del gusto, aunque en menor medida, en el paladar, la garganta y la epiglotis.

La lengua es un cuerpo carnoso de gran movilidad, ubicado al interior de la cavidad bucal. Su superficie está cubierta por pequeñas papilas, que son de tres tipos: las caliciformes y las foliadas o fungiformes tienen papilas gustativas, mientras que las filiformes son papilas táctiles y registran la temperatura. Las papilas gustativas son las más importantes, ya que son estas las que nos permiten tener el sentido del gusto.

Las casi 10,000 papilas gustativas que tiene el ser humano están distribuidas de forma desigual en la cara superior de la lengua, donde forman manchas sensibles a clases determinadas de compuestos químicos que inducen las sensaciones del gusto.

El siguiente esquema muestra las partes del sentido del gusto los cuales fueron examinados en los puntos anteriores.



Esquema de las partes del sentido del gusto.

MECANISMOS DE LA PERCEPCION. ^(5,18)

Teorías y descubrimientos.

La forma en la que se lleva a cabo esta identificación es a través de los centros activos de las papilas, los cuales a su vez se encuentran localizados alrededor de una terminal nerviosa y cuando son estimulados por alguna sustancia presente en la superficie de la lengua, se produce una diferencia de cargas eléctricas entre el exterior y el interior de tal manera que se activan las terminales nerviosas las que envían una serie de señales al cerebro donde el sabor es identificado en milésimas de segundo.

Otra forma de percibir los compuestos químicos de los alimentos es cuando estos compuestos se disuelven en la humedad de la boca y penetran en las papilas gustativas a través de los poros de la superficie de la lengua, donde entran en contacto con células sensoriales. Cuando un receptor es estimulado por una de las sustancias disueltas, envía impulsos nerviosos al cerebro. La frecuencia con que se repiten los impulsos indica la intensidad del sabor; es probable que el tipo de sabor quede registrado por el tipo de células que hayan respondido al estímulo.

Toda sustancia tiene su umbral de sabor definido que varía poco según el individuo y las condiciones ambientales, por ejemplo, hay que tener en cuenta la influencia de la temperatura, la concentración, la presencia de otros compuestos y la sensibilidad de cada persona.

Teoría de Shallenberger y Acree.

Consideran que la sensación se produce como un fenómeno que ocurre debido a la facilidad que tienen los hidroxilos de formar puentes de hidrógeno entre la molécula estimulante y el sitio receptor sensor de la boca. En esta teoría se considera que la molécula dulce contiene dos átomos electronegativos, A y B, uno de los cuales está unido a un hidrógeno en forma de HA, y donde el receptor contiene una estructura similar, de tal forma que la interacción se efectúa en forma inversa, donde HA es el donador del protón y B el receptor.

El gusto dulce. ⁽¹²⁾

Existe históricamente la idea de que el sabor dulce está asociado, a los grupos hidroxilo (-OH) debido a que su presencia es característica en los azúcares. Sin embargo, los compuestos polihidroxilados varían grandemente en capacidad edulcorante, y muchos aminoácidos, algunas sales metálicas, y otros compuestos no relacionados, como el cloroformo (CHCl_3) y la sacarina, son también dulces. Se ha propuesto una teoría ampliamente comprobada para describir y/o determinar el sabor dulce: teoría de la unidad AH/B o unidad sávida.

La unidad sávida se consideró inicialmente como la combinación de un protón H de enlace ligado covalentemente y un orbital electronegativo situado a una distancia del protón de unos 3 Å. Así pues, son esenciales para que una molécula tenga sabor dulce la existencia de átomos electronegativos vecinales. Además, uno de los átomos debe poseer un protón H de enlace. Los átomos de oxígeno, nitrógeno y cloro frecuentemente juegan este papel en las moléculas dulces y los átomos de oxígeno del grupo hidroxilo pueden cumplir la función AH o B de la molécula. [A continuación se indican relaciones AH/B sencillas para el cloroformo (I), sacarina (II), y glucosa (III)].

catiónicos de la sal. Las sales con diámetros iónicos inferiores a 6,5 Å tienen un gusto puramente salino (LiCl = 4,98 Å, NaCl = 5,56 Å y KCl = 6,28 Å). Cuando aumentan los diámetros iónicos (CsCl = 6,96 Å y CsI = 7,74 Å), las sales resultan cada vez más amargas. El cloruro de magnesio (8,50 Å) es por tanto muy amargo. Para la determinación estándar de gustos amargos se emplean usualmente cafeína y quinina.

Gusto salino y ácido.^(5,18)

El cloruro sódico (NaCl) es el representante clásico del sabor salado, junto con el cloruro de litio (LiCl). Las sales tienen sabores complejos, que combinan gustos dulces, amargos, ácidos y salinos. El mejor ejemplo de ello es el hecho experimentalmente comprobado de que la sal común en concentraciones bajas es dulce y no salada. La complejidad del gusto de las sales hace que a veces no sea posible describirla empleando los gustos básicos y se empleen términos como químico, jabonoso o metálico.

Independientemente del mecanismo de percepción del gusto salino se conoce que los cationes causan el gusto salino y los aniones lo inhiben. Las sales inorgánicas de sodio y litio producen únicamente sabores salinos, el potasio y otros cationes producen gustos salino y amargo. En las sales orgánicas complejas y en sales inorgánicas como polifosfatos los aniones no sólo inhiben el gusto salino sino que contribuyen al gusto por sí mismos como en el caso de jabones (sales de sodio de ácidos grasos de cadena larga) o sulfatos detergentes como el lauril sulfato de sodio enmascarando completamente el gusto del catión.

En el gusto ácido contrariamente a la creencia popular, la acidez de una solución no parece ser determinante de la sensación ácida; más bien, otras características moleculares poco comprendidas, parecen tener una importancia primaria (por ejemplo: peso, tamaño, y polaridad). No se dispone de datos suficientes para determinar si los hidronios (H_3O^+), los aniones inorgánicos u orgánicos, o las moléculas no disociadas tienen mucha influencia en la respuesta ácida. Para la determinación estándar de gustos salinos se emplea NaCl y para el gusto ácido HCl.

Por otra parte se cuentan con datos más recientes sobre la percepción de algunos sabores como por ejemplo en 1999, un equipo conducido por Zuker y Ryba publicó sobre el descubrimiento de dos genes, T1R1 y T1R2, que tenían la mayoría de las características esperadas de genes receptores del gusto. Los genes se asemejaban a otros genes receptores sensoriales conocidos y eran expresados en los lugares apropiados dentro de las células receptoras del gusto, en la lengua y en el paladar. Pero Zuker y Ryba dieron a conocer la hipótesis que sólo dos

receptores era demasiado poco para manejar el enorme número de productos químicos que producen las sustancias dulces y amargas. Más aún, T1R1 y T1R2 generalmente no fueron encontrados en los mismos lugares que la gusducina, una proteína de acoplamiento que es crítica en el envío de la señal amarga desde los botones gustativos hasta el cerebro. En sus últimos estudios, los investigadores se centraron en un intervalo específico de ADN en un cromosoma humano, que se sabía que estaba asociado con la capacidad de percibir el sabor del compuesto amargo PROP (6-n-propiltiouracilo). En esa secuencia de ADN, identificaron una secuencia que parecía ser la del receptor, y demostraron que pertenecía a una familia de unos 80 genes, a los que llamaron T2Rs. Al igual que T1R1 y T1R2, los genes T2R eran expresados selectivamente en las células receptoras del gusto. ^(16,22)

El gusto es una cuestión diferente, especialmente cuando se refiere a compuestos amargos. Casi en su totalidad, las toxinas que existen en la naturaleza tienen un gusto amargo, "así que la percepción del sabor amargo, claramente, evolucionó con el único propósito de advertir contra la ingestión de sustancias tóxicas". Lo importante es reconocer y rechazar cualquier cosa que sea amarga y no obsesionarse con distinciones entre los diversos compuestos. De hecho, la evidencia experimental parece indicar que los seres humanos no pueden distinguir una sustancia amarga de otra.

Otro grupo de investigadores encabezados por Linda Buck, una investigadora de la Facultad de Medicina de Harvard, y sus colegas Hiroaki Matsunami y Jean-Pierre Montmayeur identificaron una familia de posibles genes en humanos y ratones que codifican para los receptores que detectan los productos químicos de sabor amargo. Según por los resultados obtenidos, el descubrimiento abre el camino para la identificación de los receptores adicionales que detectan los sabores amargos. El descubrimiento también provee a los investigadores de nuevas sondas, con las cuales trazar el patrón de conexiones de las vías de percepción del gusto que van hacia el cerebro. ⁽²²⁾

Los receptores son proteínas que se encuentran en la superficie de la célula y que unen productos químicos específicos. Cuando los receptores son activados por un producto químico, accionan señales moleculares dentro de una célula, alterando el metabolismo de la misma. En el caso de los receptores gustativos, los productos químicos que afectan los botones gustativos activan los impulsos nerviosos que viajan al cerebro, donde se procesa la información del gusto.

El descubrimiento del grupo de Buck sobre los genes de los receptores del sabor amargo, complementa los hallazgos sobre la misma familia de genes,

recientemente publicados por otro equipo de investigación conducido por el investigador de la Facultad de Medicina de Harvard, Charles Zuker, en la Universidad de California, en San Diego. ⁽¹⁶⁾

Además, con estos receptores, ahora se cuenta con las herramientas para rastrear las señales neurológicas para un sabor en particular, que van desde los botones gustativos hasta el cerebro, a través de diversas conexiones. Y, entonces, puede ver adónde llega la información del receptor y cómo se organiza en el cerebro, y en última instancia aprender algo sobre la percepción de los distintos sabores.

1.3 ENMASCARAMIENTO DEL SABOR.

AROMATIZANTES Y SABORIZANTES.

AROMATIZANTES. ^(5,17)

Las características que hacen deseable a un alimento o producto farmacéutico no son tanto las propiedades nutritivas o medicinales, que además no pueden conocerse a primera vista, sino aquellas que se aprecian directamente con los órganos de los sentidos. Las más importantes son probablemente las que se captan por los sentidos del gusto y olfato, que en conjunto se denomina "aroma" en el mundo de la ciencia y tecnología de alimentos.

Los aromas son mezclas muy complejas; en muchos de ellos se han detectado más de 100 componentes y alguno de ellos están en proporción muy pequeña, pero todos contribuyen a la sensación aromática peculiar. Las sustancias responsables del aroma se encuentran usualmente en una cantidad muy pequeña en el alimento, no llegando en la mayoría de los casos al 0,1% del peso, todos juntos, pero son fundamentales en la aceptabilidad de un alimento. El aroma de los alimentos puede proceder de sus propios procesos bioquímicos (el de las frutas, producido durante su maduración) o de los tratamientos posteriores a las que se somete, incluyendo los culinarios (el aroma a tostado, por ejemplo).

Se conocen actualmente varios miles de sustancias químicas definidas presentes en los aromas naturales, pero probablemente existan muchas más. Además se han preparado también muchas sustancias con propiedades aromáticas que no existen en la naturaleza. La clasificación más evidente de los componentes de los aromas es la de "naturales" y "sintéticos". ⁽⁵⁾

Los componentes considerados naturales son aquellos obtenidos de materiales biológicos con relativamente pocas manipulaciones, fundamentalmente de tipo físico. Incluyen los aceites esenciales, extractos alcohólicos, destilados, y los hidrolizados de proteínas, entre otros. También se obtienen a veces productos químicos puros, aislados a partir de los materiales anteriores. También se obtienen a partir de la corteza de frutos, frutos, especias, semillas, raíces, etc., los tipos más importantes de aromas son los denominados aceites esenciales que como su nombre indica son sustancias oleosas que tienen un poder aromatizante 100 veces mayor del material del que fueron extraídos.

Los materiales sintéticos son aquellos obtenidos por la industria química, generalmente en forma de productos químicos puros y pueden dividirse en dos grupos: aquellos que son idénticos químicamente a los que se encuentran en los aromas naturales, con una consideración legal de "idénticos a los naturales" y aquellos de los que no se conoce todavía su presencia en los aromas naturales, que son los considerados legalmente como "artificiales".

La industria química es capaz de producir con gran eficacia y a un precio razonable la mayoría de las sustancias aromáticas cuyas estructuras se conocen, de tal modo que solo se obtienen por aislamiento a partir de fuentes naturales en algunos casos especiales. Uno de ellos es eugenol, que se obtiene del aceite de clavo, del cual forma alrededor del 85%. En la mayoría de los casos es preferible la síntesis química. Por ejemplo así se obtiene la vainillina, presente de forma natural en la vainilla, el anetol, presente en forma natural en el anís, entre otros.

→ El que un aromatizante sea de origen natural no quiere decir en absoluto que sea más seguro. Un ejemplo es el caso de la esencia de sazafrán, utilizada durante muchos años como saborizante natural en bebidas refrescantes y en otros alimentos, ésta consiste en más del 90% en safrol, una sustancia de la que ahora se sabe que es cancerígena a dosis elevadas. Por supuesto, el uso de la esencia de sazafrán ha sido prohibida, pero el safrol existe también, aunque en pequeña cantidad, en el anís, pimienta, nuez moscada y otras especias; las cantidades presentes son suficientemente pequeñas para que, en un uso normal, éstas especias no representen un riesgo significativo para la salud.⁽²⁵⁾

Para uso en la fabricación de medicamentos están autorizados un gran número de sustancias, en primer lugar, los materiales de procedencia natural. Se exceptúan solamente algunas plantas de las que se conoce con seguridad que contienen sustancias nocivas para la salud, entre ellas están: el sazafrán, la ruda, la corteza del olmo, la raíz del granado y algunos otros. Para las sustancias naturales y las idénticas a las naturales obtenidas por síntesis química no se limitan legalmente para la concentración a utilizar, con algunas excepciones. Entre ellas se puede indicar la quinina en el agua tónica, la cafeína, aunque no es propiamente un aromatizante, en bebidas refrescantes, en particular las de cola, la solanina, cumarina, tuyaona y algunos otros más.

En cuanto a la cantidad de sustancia aromática que se puede utilizar, la legislación no la limita taxativamente, pero indica que se emplee normalmente a la mínima dosis necesaria para producir el efecto buscado. Sin embargo, el relativamente alto costo de los aromas hace que realmente se añada la menor cantidad posible. Además, una cantidad excesiva de aromatizante reduce la calidad del producto terminado, haciéndolo empalagoso y disminuyendo su aceptabilidad por el consumidor.

Los aromatizantes se comercializan usualmente disueltos en alcohol, propilenglicol, glicerina, agua o aceite. El que se utilice uno u otro disolvente depende de razones tecnológicas, del aroma y del tipo de medicamento de que se trate, estos agentes aromáticos mejoran las características de olor (y por lo tanto de sabor) de los productos farmacéuticos a los que se incorporan.

SABORIZANTES. (5)

Los saborizantes son las sustancias que actúan sobre los cuatro sabores básicos: dulce, salado, amargo y ácido, de los cuales se mencionaron anteriormente. El campo de aplicación de estas sustancias es muy limitado en la industria farmacéutica ya que de los cuatro sabores propiamente dichos, sólo el amargo es el que se tiene que enmascarar.

Potenciadores del sabor.

Los potenciadores de sabor como el glutamato monosódico y el guanilato, se han empleado desde siempre en la preparación de alimentos (mediante productos fermentados como extracto de soja, quesos y otros) ya que contribuyen al gusto delicioso de los alimentos cuando se utilizan a niveles que sobrepasan su umbral de detección propio y simplemente aumentan el sabor de otras sustancias.

El mecanismo de actuación de estas sustancias es desconocido y sus efectos son notables y deseable para el sabor (no sólo el gusto) de hortalizas, productos lácteos, carnes, aves, pescados, productos farmacéuticos, etc. Para la determinación estándar de potenciadores de sabor se emplea usualmente glutamato monosódico.

Astringencia.

Se le describe como una sensación seca asociada al sabor percibida, en la cavidad bucal (no en la lengua) que produce un fuerte encogimiento de los tejidos y es de ordinario debida a la asociación de taninos o polifenoles con proteínas o mucopolisacáridos de la saliva para formar precipitados o agregados fuertemente hidrófilos. Es frecuente para muchos individuos confundir o asociar la sensación

astringente con el gusto amargo ya que numerosos polifenoles o taninos presentan ambas sensaciones.

Algunos ejemplos de astringencia controlada presente en alimentos son el vino tinto y el té. En el caso del vino se suele reducir la presencia de taninos y polifenoles mediante la adición de proteínas de sangre (hemoglobina), hidrolizados de colágeno o gelatina. En vegetales o frutos vegetales como el plátano o los nísperos, cuando la maduración es insuficiente aumenta la astringencia confiriendo al producto sabores no deseables.

Efecto picante.

Existen varias sensaciones no específicas o del trigémino neural que proporcionan una contribución importante a la percepción del sabor mediante la detección de la sensación picante, refrescante, de frío, de atributos deliciosos, en los alimentos o sustancias en general.

La sensación característica quemante, cortante que se conoce colectivamente como picante es difícil de separar de las producidas por los efectos de irritación química general y por los efectos lacrimógenos, que de ordinario se consideran sensaciones independientes del sabor. Existen sustancias picantes estrictamente orales (no contienen volátiles) como la pimienta negra y el jengibre, y otras como la mostaza, los rábanos, las cebollas, el ajo o especies aromáticas como el clavo que producen picor y aromas característicos. Las sustancias picantes se añaden a los alimentos, en general, para aumentar su apetecibilidad y aceptación. Para la determinación estándar del efecto picante se emplea pimienta negra y blanca.

Efecto refrescante.

Esta sensación se produce cuando ciertas sustancias químicas entran en contacto con los tejidos nasal u oral y estimulan receptores específicos del gusto o del olor. Son ejemplo de este efecto la menta, la hierbabuena o el xilitol. Para la determinación estándar del efecto refrescante se emplea xilitol.

Edulcorantes. ⁽²⁶⁾

Los edulcorantes no calóricos, artificiales o naturales, son en este momento una de las áreas más dinámicas dentro del campo de los aditivos alimentarios, por

la gran expansión que está experimentando actualmente el mercado de las bebidas bajas en calorías.

Para que un edulcorante natural o artificial sea utilizable por la industria alimentaria, además de ser inocuo, tiene que cumplir otros requisitos: el sabor dulce debe percibirse rápidamente, y desaparecer también rápidamente, y tiene que ser lo más parecido posible al del azúcar común. También tiene que resistir las condiciones del alimento en el que se va a utilizar, así como los tratamientos a los que se vaya a someter.

El uso de edulcorantes artificiales ha sido objeto de múltiples polémicas por lo que respecta a su seguridad a largo plazo. La forma más adecuada de enfocar esta polémica es desde la perspectiva del balance riesgo-beneficio. El consumidor tiene que decidir si asume en algunos casos un riesgo muy remoto como contrapartida de las ventajas que le reporta el uso de determinados productos, ventajas que en este caso serían la reducción de las calorías ingeridas sin renunciar a determinados alimentos o sabores. También deben tenerse en cuenta los efectos beneficiosos sobre el organismo de la limitación de la ingesta calórica, especialmente en la prevención de los trastornos cardiovasculares y de ciertos procesos tumorales. Aunque el efecto preventivo se produce fundamentalmente con la reducción del contenido de la grasa de la dieta, también puede contribuir la reducción del contenido energético global, y en este caso los edulcorantes artificiales serían una cierta ayuda. Por supuesto, son de gran interés para el mantenimiento de la calidad de vida en aquellas personas que por razones médicas tienen que controlar su ingestión de azúcares.

A continuación se enuncian algunos ejemplos de algunos edulcorantes que se emplean en la industria farmacéutica:⁽¹⁵⁾

AZUCAR.

Sinónimos:

Azúcar de caña, azúcar de remolacha, sacarosa.

Composición:

El azúcar es un producto natural, sólido, cristalizado, constituido esencialmente por cristales sueltos de sacarosa obtenido mediante procedimientos industriales apropiados de la caña de azúcar o de la remolacha azucarera.

AZUCAR BLANCO.

Sinónimos:

Azúcar blanco directo, azúcar directo, azúcar lavado.

Descripción:

En general se llama azúcar blanco a todo azúcar granulado de color claro ya sea blanco propiamente dicho, blanco especial o azúcar refinado. En particular se llama

azúcar blanco al producto sólido cristalizado constituido esencialmente por cristales sueltos de sacarosa obtenido mediante procedimientos industriales apropiados de la caña de azúcar o de la remolacha azucarera y que no ha sido sometido al proceso de refinación.

AZUCAR BLANCO ESPECIAL.

Sinónimos:

Azúcar blanco (en sentido general).

Descripción:

El azúcar blanco especial es un azúcar blanco que posee mejores especificaciones que el azúcar blanco propiamente dicho. También puede ser obtenido como un azúcar refinado de menor calidad. En otras palabras, es un azúcar con especificaciones entre las del azúcar blanco y las del azúcar refinado.

AZUCAR CRUDO.

Sinónimos:

Azúcar mascabado, azúcar muzcabado, azúcar moreno (nombre mal aplicado, ver azúcar moreno).

Descripción:

El azúcar crudo es el azúcar obtenido de la caña de azúcar o de la remolacha azucarera, constituido esencialmente por cristales sueltos de sacarosa cubiertos por una película de su miel madre.

AZUCAR INVERTIDO.

Sinónimos:

Azúcar invertido medio, azúcar invertido total.

Descripción:

Se llama así a la mezcla de los azúcares (+)D-glucosa y (-)D-fructosa obtenida a partir de la inversión (hidrólisis) de la sacarosa. El grado de inversión puede variar de poco a total. Comercialmente se utilizan los grados medio y total. En el azúcar invertido medio la mitad de la sacarosa se ha descompuesto mientras la otra mitad permanece inalterada. En el azúcar invertido total no queda sacarosa pues toda se ha convertido en glucosa y fructosa.

AZUCAR LIQUIDO.

Descripción:

Es una solución de sacarosa fabricada disolviendo azúcar en agua lo suficiente caliente para no causar inversión (hidrólisis) de la sacarosa. La concentración usual de la solución en el comercio es 67,5 % sólidos de azúcar pero también se llega a valores de 82 %, que corresponde a las soluciones sobresaturadas utilizadas en cubiertas y dulces cremosos.

AZUCAR MORENO.

Sinónimos:

Azúcar moreno claro, azúcar moreno dorado, azúcar moreno oscuro, Golden C® (claro), Yellow D® (oscuro).

Descripción:

Es un azúcar formado por granos finos de azúcar blanco cubiertos con una película de miel. A mayor cantidad y color de miel en la película mayor es el color del azúcar moreno, que pasa de claro a medio y a oscuro, con la intensificación de los sabores de caramelo y *butterscotch* apreciados en el producto. Los azúcares morenos más comerciales son el claro (dorado) y el oscuro.

Los azúcares morenos del azúcar de caña se producen directamente a partir de los jarabes oscuros obtenidos en el proceso de refinación del azúcar. Los azúcares morenos del azúcar de remolacha se producen recubriendo los cristales de azúcar de remolacha con mieles de caña.

AZUCAR ORGANICO.

Sinónimos:

Azúcar natural (nombre mal aplicado, ver azúcar), azúcar ecológico.

Descripción:

Es el azúcar obtenido a partir de caña orgánica o remolacha orgánica, cultivadas mediante prácticas de agricultura sostenible, que en su proceso fabril sólo utiliza productos naturales aceptados.

Para garantizar la calidad del producto como orgánico el azúcar debe estar certificado por una entidad verificadora reconocida a nivel internacional, de preferencia afiliada a la IFOAM (International Federation of Organic Agriculture Movements). Algunas veces los términos «orgánico», «natural», «ecológico», etc., son utilizados como gancho publicitario sin respaldo real en las características del producto.

CICLAMATO SODICO.

Sinónimos:

Assugrin®, ciclohexilsulfamato de sodio, ciclamato de sodio, sal de sodio del ácido ciclámico, Cyclan®, Sucaryl® sodio, Sucrosa®.

Descripción:

Es un edulcorante sintético descubierto por Abbott en 1950 que es 30 veces más dulce que el azúcar y sobre el cual existen dudas para el consumo humano. Su uso está aprobado en varios países, Canadá entre ellos, pero no cuenta con la autorización de la FDA, que lo prohibió en 1969.

Está en estudio si el ciclamato o su producto de metabolización, la ciclohexilamina, tienen efectos adversos sobre la presión sanguínea, si pueden causar daños genéticos o atrofia testicular. Se ha demostrado que no es cancerígeno, pero figura como un co-cancerígeno, es decir, puede aumentar las probabilidades de ocurrencia.

EQUAL

Descripción:

Edulcorante para uso de mesa compuesto por una mezcla de aspartame con una pequeña cantidad de glucosa.

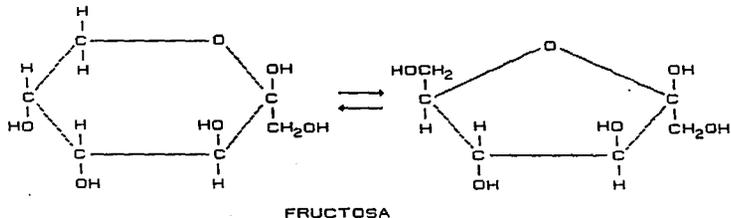
ESTEVIA

Descripción:

La estevia es el extracto de una planta suramericana del mismo nombre que tiene propiedades edulcorantes y medicinales. Es 30 veces más dulce que la sacarosa con sólo el 0.03% de sus calorías, se puede disolver en agua y resiste las temperaturas de horneado. Se comercializa en extracto concentrado o en infusión de las hojas.

Aunque se usa tradicionalmente como planta medicinal en Sudamérica y se consume en el Japón como edulcorante la FDA sólo la aprobó como suplemento alimenticio en 1998 y no como aditivo alimenticio (endulzante). Tampoco lo ha aceptado Canadá y la Unión Europea como aditivo alimenticio por existir dudas sobre las consecuencias de su ingestión. Dentro de la botánica paraguaya y brasileña se utiliza en el tratamiento de la diabetes como regulador del azúcar en la sangre.

FRUCTOSA



Sinónimos:

D-fructosa, beta-D-fructosa, levulosa, azúcar de frutas, Fructosteril®, Laevalor®, Levugen®, Laevosan®.

Composición:

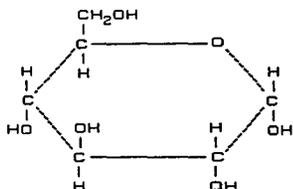
Fórmula: $C_6 H_{12} O_6$, oxígeno 53,29%, carbono 40,00%, hidrógeno 6,72%.

Masa molecular: 180,16

La fructosa es un monosacárido levo-rotatorio (gira a la izquierda la luz polarizada) con un sabor mucho más dulce que la glucosa y la sacarosa, razón por la cual se prefiere en muchos usos alimentarios que requieren un endulzado intensivo. Está presente en gran cantidad de frutas y en la miel. Se da en las formas furanosa y piranosa. A 20 °C una solución acuosa contiene un 20% de la forma furanosa. Se fabrica a partir de la glucosa o de la sacarosa.

Nota. La DL-fructosa es la alfa-acrosa o metosa, un componente de la formosa (producto de la polimerización del formaldehído).

GLUCOSA.



GLUCOSA (α -D-glucopiranos))

Sinónimos:

Alfa-glucosa, D-glucosa, dextrosa, azúcar de la sangre, azúcar de uvas, azúcar de maíz, Cerelose®, Clintose®, Dextropur®, Dextrosol®, Glucolin®, Golden C®, Staleydex®.

Composición:

Fórmula: $C_6 H_{12} O_6$, oxígeno 53,29%, carbono 40,00%, hidrógeno 6,72%.

Masa molecular: 180,16

La glucosa es un monosacárido dextro-rotatorio (gira a la derecha la luz polarizada). Es una fuente principal de energía para los organismos vivos. Se da naturalmente y en estado libre en las frutas y otras partes de las plantas. Se obtiene de los cereales con alto contenido de almidón, tales como trigo, maíz, arroz, papas, etc., o por inversión de la sacarosa. La sangre humana normal contiene entre 0,08 y 0,1% de glucosa.

MALTOL.

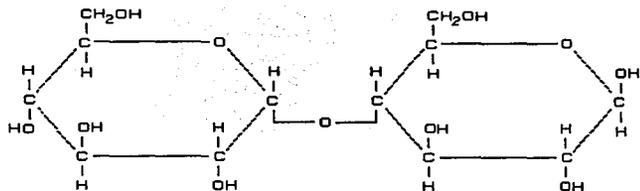
Descripción:

Es un alcohol derivado de la sacarosa con un poco menos poder endulzante del azúcar. Se utiliza en chicles, dulces y medicinas por no originar caries y tampoco aumentar en forma repentina el nivel de glucosa en la sangre.

ACEFULFAME K.

Se trata de un producto descubierto recientemente (1967) y su poder edulcorante es 200 veces mayor que el del azúcar. Se emplea en bebidas, postres y golosinas, además del consumo como agregado en infusiones, jugos, etc. Como puede dejar un cierto sabor residual en la boca, se le suele emplear en combinación con otros edulcorantes, tanto naturales como artificiales.

MALTOSA



MALTOSA (4-O- α -D-glucopiranosil-D-glucosa)

Sinónimos:

4-O-Alfa-D-glucopiranosil-D-glucosa, azúcar de malta, 4-(alfa-D-glucosido)-D-glucosa, maltobiosa, Maltos®, Martos-10®.

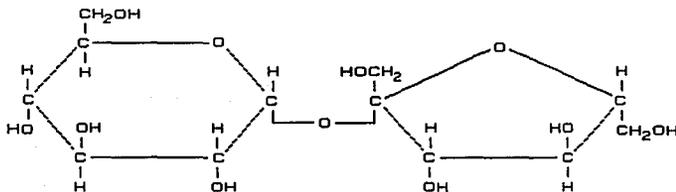
Composición:

Fórmula: $C_{12} H_{22} O_{11}$, oxígeno 51,42%, carbono 42,10%, hidrógeno 6,48%.

Masa molecular: 342,31

La maltosa es un disacárido compuesto de dos moléculas de glucosa, utilizado como endulzante, nutriente, en medios de cultivo y en suplementos para diabéticos. La mayoría de las levaduras la fermentan. Se obtiene a partir del almidón por tratamiento enzimático con diastasa y se hidroliza con la maltasa para dar dos moléculas de alfa-D-glucosa.

SACAROSA.



SACAROSA (β -D-fructofuranosil- α -D-glucopiranosida)

Sinónimos:

beta-D-fructofuranosil-alfa-D-glucopiranosida, alfa-D-glucopiranosil-beta-D-fructofuranosida, azúcar, azúcar de caña, azúcar de remolacha.

Composición:

Fórmula: $C_{12} H_{22} O_{11}$, oxígeno 51,42%, carbono 42,10%, hidrógeno 6,48%.

Masa molecular: 342,30

La sacarosa es un disacárido compuesto por una molécula de glucosa y una de fructosa. Al calentar en un medio ácido o por acción de la enzima invertasa se descompone para formar (+)D-glucosa y (-)D-fructosa, mezcla que se llama «azúcar invertido». Se obtiene a partir de la caña de azúcar o de la remolacha azucarera. Es estable al aire pero en polvo se torna higroscópica, absorbiendo hasta el 1% de humedad. Es fermentable pero en altas concentraciones (~ 17%) resiste a la descomposición bacteriana. Se utiliza como endulzante, conservador, antioxidante, agente granulador y tensoactivo en jabones, productos de belleza y tintas.

BLENDA (ESFALERITA) ZNS.

Sistema y hábito:

Sistema cúbico, son frecuentes los cristales bien formados tetraedros, dodecaedros y cubos, los cristales son frecuentemente con maclas polisintéticas. Se encuentra en masas exfoliables o granulares.

Brillo, color y raya:

Brillo adamantino, resinoso, submetálico, color pardo o marrón es común pero también se encuentra en color negro, rara vez en color amarillo, rojizo o verdusco, raya blanca a amarilla, las variedades ricas en hierro dan una raya castaña.

a) Dureza; b) Densidad:

a) 3 - 4; b) 3,9 - 4

a) Exfoliación; b) Fractura:

a) Exfoliación perfecta según {011}.

Otras propiedades:

b) Frágil, mal conductor de la electricidad, transparente o translúcido.

Diagnóstico:

Se distingue por sus típicos granos cristalinos de forma isométrica, y exfoliación perfecta (rombododecaedro), brillo resinoso brillante que los diferencia de la wolframita (Fe,Mn) WO₄, enargita (Cu₃As₄) muy parecida a ella por su color, dureza, brillo, además por el color de la raya.

Origen o condiciones de formación:

1. Hidrotermal: en asociación con galena, calcopirita, y pirita

2. Exógeno en rocas sedimentarias. Al oxidarse la esfalerita pasa a la Smithsonita (ZnCO₃).

Importancia práctica y contenido:

Importante mena de Zinc, contenido de Zn 67,1 %.

ASPARTAME O ASPARTAMO.

Se dice que es el más natural de los edulcorantes artificiales porque se origina de la combinación de 2 aminoácidos: fenilalanina y ácido aspártico. Recordemos que los aminoácidos son las unidades que forman las proteínas, como los eslabones forman una cadena. Estos aminoácidos se encuentran habitualmente en distintos tipos de alimentos de consumo habitual, y cuando son ingeridos siguen el camino digestivo propio de otros aminoácidos. El aspartamo es entre 180 y 200 veces más dulce que el azúcar y se emplea en numerosos productos calificados como dietéticos o "light". Un aspecto a tener en cuenta es que la exposición prolongada al

calor (cocción) le hace perder sus propiedades como edulcorante. Por este motivo, no es apto para preparaciones que requieren este tipo de elaboración (tortas, pasteles, etc.)

Estos son los edulcorantes artificiales o acalóricos más utilizados y todos ellos han sido aprobados para su uso como aditivos por la Unión Europea. A ellos habría que sumar otros más recientes, con un poder edulcorante más potente (entre 1800 y 2500 veces mayor que el del azúcar). Se trata de la taumatina y la neoesperidina, que han comenzado a emplearse en Japón, Inglaterra y los E.E.U.U. Se encuentra el Aspartame en más de 5,000 productos, incluso sodas de dieta, bebidas atléticas, chicle, café, té, bebidas del tipo Kool-Aid, vitaminas para niños, antibióticos, postres lácteos congelados, como la nieve y el yogur, y muchísimos más. Es muy difícil vivir sin consumir el Aspartame. La molécula del Aspartame es sumamente complicada. Consiste en 50 fenilalanina, 40 aspartate, y 10 metanol.

ENMASCARAMIENTO POR RECUBRIMIENTO. ^(7,13)

Los principios activos que poseen un sabor sumamente amargo dificultan su administración. Para resolver este tipo de inconveniente se ha desarrollado la microencapsulación o recubrimiento en dichas moléculas.

Generalidades.

El método habitual de evaluación de un recubrimiento o membrana consiste en la medición de la velocidad de disolución del fármaco revestido. Esto es así porque el recubrimiento tradicional persigue obtener los sistemas de liberación (disolución) sostenida. Este razonamiento no puede ser aplicado en el caso del enmascaramiento de sabor de los antibióticos, puesto que lo que se intenta es obtener un recubrimiento efectivo sin afectar la disolución del principio activo para no obstaculizar su absorción.

Un material comúnmente utilizado para la obtención de la membrana de microencapsulación es una solución al 10 % de ftalato de hidroxipropilmetil celulosa (HPMCP). El principio activo es previamente inmovilizado por contacto con polímeros acrílicos; posteriormente el producto es molido para obtener una granulometría adecuada y finalmente las partículas obtenidas se recubren con HPMCP. La microencapsulación se lleva a cabo, en los pequeños lotes experimentales, en un equipo de lecho fluido.

El objetivo de la microencapsulación es el de evitar que el antibiótico tenga contacto con el sentido del gusto para que no se presente el sabor amargo.

CAPITULO 2

DESARROLLO EXPERIMENTAL

CAPITULO 2

DESARROLLO EXPERIMENTAL

2.1 RESUMEN.

Se desarrolló un plan de acción con el fin de tener la mejor estrategia para realizar la técnica de enmascaramiento del sabor amargo de los macrólidos en el menor tiempo posible con un costo mínimo para los Laboratorios Senosiain.

El plan de acción fue el siguiente:

PLAN DE ACCION.

- ◆ Revisión bibliográfica (capítulo 1).
Caracterización del principio activo.
- ◆ Preformulación.
Componentes.
Características de los componentes.
- ◆ Formulación.
Porcentajes de los componentes de la formulación.
- ◆ Selección de la tecnología.
- ◆ Experimentación con control de variables.
- ◆ Optimización de la fórmula.
Emisión de conclusiones.

A continuación se tiene la parte del desarrollo experimental en donde está incluido la preformulación, la formulación y la optimización del proceso.

Al desarrollar el plan previsto, primeramente se hizo una revisión bibliográfica y posteriormente se propusieron formulaciones que dieran solución al problema: enmascarar el sabor amargo del macrólido.

2.2 MATERIAS PRIMAS.

- a) Macrólido (Antibiótico de espectro medio)
- b) Polímero A
- c) Polímero B
- d) Aerosil 200
- e) Acido cítrico
- f) Talco blanco
- g) Agua purificada

Nota: El nombre del antibiótico y de los polímeros no se mencionan en la presente tesis por ser parte de la información confidencial del Laboratorio farmacéutico en donde se realizó la misma, sólo se mencionará macrólido al antibiótico y polímeros A y B a las materias primas en los diferentes recubrimientos.

2.3 MATERIALES Y EQUIPOS.

- a) Agitador de propela Lighting, Modelo: G3UO5R
- b) Balanza analítica Mettler AT400
- c) Espátula de Cromo/Niquel con mango de madera
- d) Barras magnéticas de diferentes tamaños
- e) Parrilla de calentamiento con agitación magnética
- f) Vasos de precipitados de vidrio con capacidad de 10, 50, 100, 250, 500, 600 y 1000 mL
- g) Recipientes de acero inoxidable de 2.5, 5 y 15 Litros
- h) Termómetro de Mercurio -20 a 150 °C (calibrado)
- i) Bolsas de polietileno de varios tamaños
- j) Juego de tamices provisto de mallas de acero inoxidable
- k) Secador de lecho fluido marca GLATT GPCG 30-60 equipado con sistema de filtro dinámico y boquillas de 1.2 mm
- l) Secador de lecho fluido marca Hüttlin Unilab 5TJ, equipado con sistema de filtro dinámico y boquillas de 0.8 mm.
- m) Bomba peristáltica

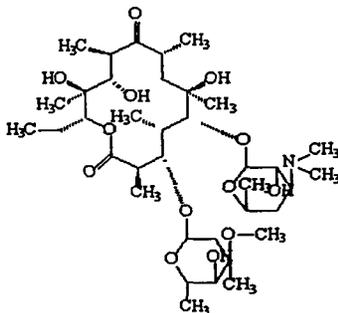
2.4 MÉTODOS.

MACROLIDO.

Descripción:

Es un polvo cristalino de color blanco a blanco apagado, soluble en acetona, poco soluble en metanol, etanol y acetonitrilo y prácticamente insoluble en agua.

- UV máximo (CHCl₃) a 288 nm.
- Solubilidad en agua: aproximadamente el 20% en 23 horas a 100 rpm.
- Estable a pH ácido.
- Fórmula general: Eritromicina Base.



C₃₇ H₆₇NO₁₃

PM= 733,94

➤ DESARROLLO DE UNA TÉCNICA QUE PERMITA EVALUAR LA INTENSIDAD DE SABOR AMARGO.

El sabor amargo que presentan los macrólidos es la principal característica a evaluar ya que informa de manera objetiva que tan eficiente es el enmascaramiento del principio activo efectuando una comparación con la materia prima sin enmascaramiento en concentraciones conocidas, esto es, por la relación directamente proporcional que existe entre la intensidad de sabor amargo y la cantidad de macrólido disuelto en el agua.

PROCEDIMIENTO.

A) Preparación de la curva de referencia del macrólido.

- En un matraz aforado de 100 mL disolver el equivalente a 50 mg del macrólido en una mezcla de 2 mL de HCl 0.1 N y 50 mL de agua, llevar a volumen con agua (solución stock: 500 µg/mL).
- En matraces volumétricos de 50 mL depositar por separado 1.0, 2.0, 3.0, 4.0 y 5.0 mL de la solución stock respectivamente y llevar a volumen con agua. Las concentraciones finales obtenidas son 10, 20, 30, 40 y 50 µg/mL.
- Reposar durante 24 hrs.
- A continuación se describe el sabor que se percibe del macrólido por medio de una evaluación organoléptica realizada:
 - a) Mantener durante 10 segundos 5 mL de la dilución en la boca (sin tragarla).
 - b) Desechar y enjuagar la boca con bastante agua.
 - c) Describir el sabor que se percibió, después de terminar el enjuague de la boca.
- Continuar con la detección del sabor a los 5, 10 y 15 minutos.

Nota: En el área de desarrollo analítico se evaluó la curva de referencia.

B) Método general de evaluación para el producto obtenido después de realizar las diferentes pruebas de enmascaramiento.

- Pesarse el equivalente a 1 gramo del macrólido y colocarlo en un envase con capacidad mayor a 35 mL.
- Agregar 30 mL de agua destilada y agitar durante 5 minutos para formar una suspensión.

- Reposar durante 24 hrs.
- Después de transcurrido el tiempo se realiza una dilución (1:10 en agua destilada solo en caso necesario).
- Se describe el sabor que se percibe del macrólido por medio de la evaluación organoléptica realizada como se indica a continuación:
 - d) Mantener durante 10 segundos 5 mL de la dilución en la boca (sin tragarla).
 - e) Desechar y enjuagar la boca con bastante agua.
 - f) Describir el sabor que siente a los 10 segundos, después de terminar el enjuague de la boca.
- Continuar con la detección del sabor a los 5, 10 y 15 minutos.

Para informar los resultados se aplica el siguiente criterio de evaluación descritos en la tabla "evaluación de sabor amargo" publicada por Diffucap Eurand en el artículo: Enmascaramiento del sabor de macrólidos por recubrimiento: control de la eficiencia de la membrana, que a continuación se presenta:

TABLA DE EVALUACION DE SABOR AMARGO ⁽¹³⁾

Evaluación del sabor amargo

- Sin sabor
- Muy suave
- Suave
- Suave moderado
- Moderado
- Moderado fuerte
- Fuerte
- Muy fuerte

➤ ENMASCARAMIENTO DEL SABOR AMARGO DEL MACROLIDO MEDIANTE EL EMPLEO DEL POLIMERO A.

El complejo que se pretende formar con el polímero A está basado en las propiedades físicas de éste, ya que al fundir el polímero A, (el cual se tiene que mezclar con el macrólido previamente durante 5 minutos) se deja solidificar permitiendo que el polímero A recubra al macrólido.

PROCEDIMIENTO.

- Realizar la fabricación experimental de un lote del macrólido + polímero A realizando diferentes proporciones:

Formulación con una proporción 1:3 (macrólido + polímero A).

macrólido.....5 g.
polímero A.....15 g.

Formulación con una proporción 1:2 (macrólido + polímero A).

macrólido.....5 g.
polímero A.....10 g.

Formulación con una proporción 1:1 (macrólido + polímero A).

macrólido.....5 g.
polímero A.....5 g.

Formulación con una proporción 2:1(macrólido + polímero A).

macrólido.....5 g.
polímero A.....2.5 g.

Formulación con una proporción 10:1 (macrólido + polímero A).

macrólido5 g.
polímero A.....0.5 g.

- **Proceso de fabricación propuesto:**

1. Se pesan por separado los componentes de cada formulación
2. Se mezclan por un período de 5 minutos en un envase de vidrio con su tapa.
3. La mezcla se pone en baño de María hasta que se funde el polímero A y se forme una pasta homogénea.
4. Se enfría la mezcla formada.
5. Se pulveriza utilizando un mortero.
6. Se pasa por tamiz de acero inoxidable provisto con malla No. 30.
7. Se obtiene el rendimiento.
8. Se evalúa la intensidad de sabor amargo utilizando como referencia al producto innovador.
9. Se informan los resultados de las diferentes formulaciones y continuar con la optimización del proceso.
10. Una vez analizados los resultados se prepara un lote con 200 g de principio activo

➤ FABRICACION DE UN LOTE DE 200 g (PESO DEL MACROLIDO) DE LA PROPORCION MACROLIDO + POLIMERO A, QUE HAYA PRESENTADO MEJOR ENMASCARAMIENTO DE SABOR.

• El proceso de fabricación propuesto es el siguiente:

1. Se pesan cada uno de los componentes según la mejor proporción propuesta.
2. Mezclar por un período de 5 minutos en una bolsa de polietileno.
3. La mezcla se pone en baño de María hasta que se funde el polímero A y se forme una pasta homogénea.
4. Se enfría la mezcla formada.
5. Se pulveriza por medio de un molino.
6. Se pasa por tamiz de acero inoxidable malla No. 30.
7. Se obtiene el rendimiento.
8. Se evalúa la intensidad de sabor amargo.
9. Se evalúa en el área de desarrollo analítico.

➤ RECUBRIMIENTO DEL MACROLIDO CON EL POLIMERO B EN MEDIO ACUOSO

La realización de las pruebas preliminares de recubrimiento con polímero B en medio acuoso, es con el fin de obtener suficiente información para tomar la decisión de realizar un lote con mayor cantidad de macrólido, esto, por el costo de materias primas y el costo de proceso que implica la utilización de un secador de lecho fluido.

PROCEDIMIENTO.

1. Colocar 10 g de macrólido en un vaso de precipitados de 250 mL.
2. Agregar 90 mL de agua y agitar hasta la formación de una suspensión uniforme con el agitador magnético.
3. En otro vaso de precipitados de 100 mL preparar la suspensión del polímero B conforme lo indica la información técnica.
4. Se vierte la suspensión con el polímero en la suspensión del macrólido, lentamente hasta obtener una proporción de 1:1.
5. Se agita durante 30 minutos.
6. Transcurrido el tiempo de agitación se filtra por tamiz de acero inoxidable provisto con malla No. 120 con el propósito de eliminar el exceso de agua.
7. La suspensión se deja secar en el tamiz de acero inoxidable provisto con malla No. 120, se remueve para que el tiempo de secado sea menor.
8. El producto seco se pasa por tamiz de acero inoxidable provisto con malla No. 30.
9. Se evalúa la intensidad de sabor amargo.

➤ ENMASCARAMIENTO DEL SABOR AMARGO DEL MACROLIDO MEDIANTE EL EMPLEO DEL POLIMERO B EN SECADOR DE LECHO FLUIDO.

Lo que se pretende al emplear el polímero B es recubrir al macrólido para la obtención de un granulado farmacéutico por medio de un recubrimiento utilizando el secador de lecho fluido. Este procedimiento puede ser posible, ya que se cuenta con la información técnica del polímero B y los datos para la obtención de la suspensión en medio acuoso.

PROCEDIMIENTO.

1. Pesar 300 g de macrólido (es la capacidad mínima del equipo) y 300 g del polímero para obtener una proporción 1:1.
2. Preparar la suspensión del polímero B como lo indica la información técnica (para obtener una suspensión al 10% con respecto al polímero en medio acuoso).
3. Colocar los 300 g del macrólido previamente tamizados a través de malla No. 20 en el secador de lecho fluido marca GLATT GPCG 30-60 equipado con sistema de filtro dinámico y boquillas de 1.8 mm.
4. Precalear el secador de lecho fluido durante 10 minutos bajo las siguientes condiciones de operación:

Temperatura de aire de entrada..... $45^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$.

Flujo de aire.....30%.

Presión de pulverización..... 1 ± 0.05 bar.

Temperatura de producto..... $35^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$.

5. Transcurrido el tiempo de precalentamiento se aplican 20 mL de agua purificada y se continua con la adición de la suspensión preparada en el punto 2 con una velocidad de bomba peristáltica de 10 rpm.
6. Registrar las condiciones del proceso de recubrimiento del granulado del macróido en hojas de control, cada 10 minutos.
7. Una vez aplicada la suspensión, se adicionan 20 mL de agua purificada bajo las mismas condiciones de operación.
8. Después cambiar la temperatura de entrada a 50°C y secar el producto durante 20 minutos, descargar el producto.
9. Tamizar el producto obtenido en los pasos anteriores a través de un tamiz de acero inoxidable provisto con malla No 30 y posteriormente tamizarlo a través de malla No 80.
10. Tanto el granulado que se retiene en malla No 30 como el que pasa a través de malla No 80 son pérdidas del proceso.
11. Pesarse el granulado obtenido en el punto número 10 y determinar el rendimiento.
12. Se evalúa la intensidad de sabor amargo.
13. Se evalúa en el área de desarrollo analítico.
14. Reportar resultados obtenidos.

Y FABRICACION DE UN LOTE DE 2000 g (PESO DEL MACROLIDO) EMPLEANDO EL POLIMERO B, PARA LOGRAR EL ENMASCARAMIENTO DEL SABOR AMARGO DEL MACROLIDO.

Analizando los resultados obtenidos en el lote anterior se procede a la preparación de un lote más grande con el propósito de realizar un escalamiento y optimización del proceso para la técnica de enmascaramiento del sabor amargo del macrólido y también un mayor control de las variables del proceso al cambiar de un equipo de menor proporción (200 g a 1000 g) a otro de mayor proporción (1000 g a 8000 g) como lo es el secador de lecho fluido marca Hüttlin Unilab 5TJ.

PROCEDIMIENTO.

1. Pesar 2000 g de macrólido y 2000 g del polímero para obtener al final del enmascaramiento una proporción de 1:1.
2. Preparar la suspensión del polímero B como lo indica la información técnica del polímero B (para obtener una suspensión al 10% con respecto al polímero en medio acuoso).
3. Precalentar el secador de lecho fluido Hüttlin Unilab 5TJ, equipado con sistema de filtro dinámico y boquillas de 0.8 mm durante 20 minutos bajo las siguientes condiciones de operación:

Temperatura de aire de entrada.....65°C ± 5°C.

Flujo de aire.....95-110 m³/h.

Presión de pulverización.....0.10 ± 0.05 bar.

Presión de microclima..... 0.10 ± 0.05 bar.

4. Una vez precalentado el equipo, se alimenta con los 2000 g de macrólido del punto 1.
5. Se aplican 20 mL de agua purificada y se continua con la adición de la suspensión preparada en el punto 2. con una velocidad de bomba peristáltica del 5%.

6. Registrar las condiciones del proceso de recubrimiento del granulado del macróido en hojas de control, cada 10 minutos.
7. Una vez aplicada la suspensión, se adicionan 20 mL de agua purificada bajo las mismas condiciones de operación.
8. Después cambiar la temperatura de entrada a 80°C y secar el producto durante 20 minutos y descargar el producto.
9. Tamizar el producto obtenido en los pasos anteriores a través de un tamiz de acero inoxidable provisto con malla No 30 y posteriormente tamizarlo a través de malla No 80.
10. Tanto el granulado que se retiene en malla No 30 como el que pasa a través de malla No 80 son pérdidas del proceso.
11. Pesarse el granulado obtenido en el punto número 10 y determinar el rendimiento.
12. Se evalúa la intensidad de sabor amargo.
13. Se evalúa en el área de desarrollo analítico.
14. Reportar resultados obtenidos.

➤ PREPARACION DE UN LOTE CON LA COMBINACION DE AMBOS POLIMEROS (A Y B), PARA LA OBTENCION DE UN MEJOR ENMASCARAMIENTO DEL SABOR AMARGO DEL MACROLIDO.

Después de los resultados obtenidos con los dos polímeros empleados para el enmascaramiento del sabor amargo del macrólido se procede al empleo de ambos polímeros en un mismo lote disminuyendo las cantidades empleadas, teniendo con esto una mayor optimización de los recursos con los que se cuentan para la realización del proyecto, para lograr un mejor enmascaramiento del sabor amargo del macrólido.

PROCEDIMIENTO.

1. Se prepara un lote (400 g netos) de macrólido con el polímero A con una proporción de 1:1 (polímero A : macrólido) respectivamente siguiendo el procedimiento descrito anteriormente en la página 55, si se pega el granulado formando conglomerados se agrega talco (aproximadamente el 1% del peso del producto).
2. Del lote anterior pesar 300 g y 150 g del polímero B para obtener al final del enmascaramiento una proporción de 1.5 : 1.
3. Preparar la suspensión del polímero B como lo indica la información técnica del polímero B (para obtener una suspensión al 10% con respecto al polímero en medio acuoso).
4. Colocar los 300 g (polímero A : macrólido) previamente tamizados (ver página 55) a través de malla No. 20 en el secador de lecho fluido marca GLATT GPCG 30-60 equipado con sistema de filtro dinámico y boquillas de 1.8 mm y efectuar el recubrimiento conforme al procedimiento descrito anteriormente en la página 57, la estática que se llega a producir en el producto se elimina agregando aerosil 200 (aproximadamente el 0.5% de peso del producto).
5. Tamizar el producto obtenido a través de un tamiz de acero inoxidable provisto con malla No. 30 y posteriormente tamizarlo a través de malla No. 80.
6. Tanto el granulado que se retiene en malla No. 30 como el que pasa a través de malla No. 80 son pérdidas del proceso.

7. Pesar el granulado obtenido y determinar el rendimiento.
8. Se evalúa la intensidad de sabor amargo.
9. Se evalúa en el área de desarrollo analítico.
10. Comparar con el producto innovador.

CAPITULO 3

RESULTADOS

CAPITULO 3

RESULTADOS

3.1 RESULTADOS.

➤ RESULTADOS DE LA EVALUACION DE LA INTENSIDAD DE SABOR AMARGO EN UNA CURVA DE REFERENCIA.

Tabla de resultados analíticos de la curva de referencia del macróido.

Datos: Curva de referencia del macróido lote: CRT-311.

Muestras (datos teóricos)	Macróido soluble* (datos reportados)
10 µg/mL	9.3 µg/mL
20 µg/mL	17.7 µg/mL
30 µg/mL	26.7 µg/mL
40 µg/mL	36.5 µg/mL
50 µg/mL	48.4 µg/mL
Producto innovador	32.1 µg/mL

Tabla 1.- Resultados de la curva de referencia.

*Datos proporcionados por el Departamento de Desarrollo Analítico realizado por Q.F.I. Isela Cosmes P., No. de análisis: 89079.
(Técnica realizada: cromatografía de líquidos)

Tabla de evaluación de sabor amargo del macrólido de la curva de referencia y del producto innovador.

Muestras (datos teóricos)	Tiempo 10 seg.	Tiempo 5 min.	Tiempo 10 min.	Tiempo 15 min.
10 µg/mL	Muy suave	Sin sabor [™]	Sin sabor [™]	Sin sabor [™]
20 µg/mL	Suave moderado	Muy suave	Sin sabor [™]	Sin sabor [™]
30 µg/mL	Moderado	Suave moderado	Muy suave	Sin sabor [™]
40 µg/mL	Fuerte	Moderado fuerte	Moderado	Suave moderado
50 µg/mL	Muy fuerte	Fuerte	Moderado fuerte	Moderado
Producto innovador	Moderado fuerte	Moderado	Suave moderado	Muy suave

Tabla 2.- Resultados de la evaluación del sabor.

[™] Sin sabor se refiere a la ausencia de sabor amargo independientemente de los demás sabores que pueda tener el producto.

➤ ENMASCARAMIENTO DEL SABOR AMARGO DEL MACROLIDO MEDIANTE EL EMPLEO DEL POLIMERO A, EN DIFERENTES PROPORCIONES.

Orden de Fabricación Experimental (OFE): 1932

Lote: 220301-1

Orden de Fabricación Experimental (OFE): 1964

Lote: 150501-2

Tabla de resultados de la evaluación del sabor amargo del macrólido (en las distintas proporciones propuestas en la página 53) para comparar con el producto innovador.

Proporción (macrólido + polímero A).	Tiempo 10 seg.	Tiempo 5 min.	Tiempo 10 min.	Tiempo 15 min.
1:3	Sin sabor [™]	Sin sabor [™]	Sin sabor [™]	Sin sabor [™]
1:2	Sin sabor [™]	Sin sabor [™]	Sin sabor [™]	Sin sabor [™]
1:1	Sin sabor [™]	Sin sabor [™]	Sin sabor [™]	Sin sabor [™]
2:1	Moderado	Suave moderado	Muy suave	Sin sabor [™]
10:1	Fuerte	Moderado fuerte	Moderado	Muy suave
Producto innovador	Moderado fuerte	Moderado	Suave moderado	Muy suave

Tabla 3.- Resultados de la evaluación del sabor en la utilización del polímero A.

[™] Sin sabor se refiere a la ausencia de sabor amargo independientemente de los demás sabores que pueda tener el producto.

Se encontró con estos resultados que la proporción 1:1 (macrólido : polímero A) es la que mejor enmascara el sabor amargo del macrólido, esto es con la mínima cantidad de polímero A y es la que se emplea en el proceso de fabricación de un lote de 200 g (peso del macrólido).

➤ FABRICACION DE UN LOTE DE 200 g (PESO DEL MACROLIDO) DE LA PROPORCION 1:1 MACROLIDO + POLIMERO A, QUE ES, LA QUE PRESENTO MEJOR ENMASCARAMIENTO DE SABOR AMARGO DEL MACROLIDO.

Orden de Fabricación Experimental (OFE): 1959

Lote: 070501-2

Tabla de resultados de la evaluación del sabor amargo del macróido del lote 070501-2 y del producto innovador.

Proporción (macróido + polímero A).	Tiempo 10 seg.	Tiempo 5 min.	Tiempo 10 min.	Tiempo 15 min.
1:1	Moderado fuerte	Suave moderado	Muy suave	Sin sabor [™]
Producto innovador	Moderado fuerte	Moderado	Suave moderado	Muy suave

Tabla 4.- Resultados de la evaluación del sabor en la utilización del polímero A.

™ Sin sabor se refiere a la ausencia de sabor amargo independientemente de los demás sabores que pueda tener el producto.

Datos de la cantidad de Macróido soluble del lote 070501-2 y del producto innovador.

Muestras	Macróido soluble*
1:1	54.0 µg/mL
Producto innovador	20.0 µg/mL

Tabla 5.- Resultados de la valoración del polímero A comparando con producto innovador.

*Datos proporcionados por el Departamento de Desarrollo Analítico realizado por Q.F.I. Isela Cosmes P. No. de análisis 89136.
(Técnica realizada: cromatografía de líquidos)

➤ **RECUBRIMIENTO DEL MACROLIDO CON EL POLIMERO B EN MEDIO ACUOSO**

Se realizaron varias pruebas de recubrimiento teniendo como variantes la cantidad de agua en la que se suspende el macróido y la concentración del polímero en agua, por lo que se realizaron varios lotes.

Orden de Fabricación Experimental (OFE): varios

Lote: varios

En la siguiente tabla se muestra los diferentes lotes que se realizaron en la utilización del polímero B.

OFE No.	Lote	Peso (g)	Rendimiento %
1933	260301-1	19.45	97.2
1936	270301-1	18.26	91.3
1938	300301-1	19.98	99.9
1939	160401-1	17.69	88.4
1940	170401-1	18.54	92.7
1971	010601-1	19.87	99.3

Tabla 6.- Resultados preliminares de las pruebas utilizando el polímero B.

Tabla de resultado de la evaluación del sabor amargo del macróido en los diferentes lotes preparados.

LOTE	Tiempo 10 seg.	Tiempo 5 min.	Tiempo 10 min.	Tiempo 15 min.
260301-1	Fuerte	Moderado fuerte	Moderado	Muy suave
270301-1	Fuerte	Moderado fuerte	Moderado	Muy suave
300301-1*	Moderado fuerte	Moderado	Suave moderado	Muy suave
160401-1	Fuerte	Moderado fuerte	Moderado	Muy suave
170401-1	Moderado fuerte	Moderado fuerte	Moderado	Muy suave
010601-1	Fuerte	Moderado fuerte	Moderado	Muy suave
Producto innovador	Moderado fuerte	Moderado	Suave moderado	Muy suave

Tabla 7.- Resultados de la evaluación del sabor en la utilización del polímero B.

*Lote que mejor enmascara el sabor amargo del macróido.

Solo se evaluó en el departamento de desarrollo analítico el lote que presentó mejor enmascaramiento de sabor amargo.

Datos de la cantidad de Macróido soluble del lote 300301-1.

Muestras	Macróido soluble*
Lote: 300301-1	33.2 µg/mL
Producto innovador	20 µg/mL

Tabla 8.- Resultados de la valoración del lote: 300301-1 comparando con producto innovador.

*Datos proporcionados por el Departamento de Desarrollo Analítico realizado por Q.F.I. Isela Cosmes P. No. de análisis 89137.
(Técnica realizada: cromatografía de líquidos)

- ENMASCARAMIENTO DEL SABOR AMARGO DEL MACROLIDO MEDIANTE EL EMPLEO DEL POLIMERO B EN SECADOR DE LECHO FLUIDO MARCA GLATT GPCG 30-60.

Orden de Fabricación Experimental (OFE): 1973

Lote: 070601-1

Tabla de comparación de resultados de la evaluación del sabor amargo del macróido : polímero B proporción (0.75 : 1) con el producto innovador.

Muestras	Tiempo 10 seg.	Tiempo 5 min.	Tiempo 10 min.	Tiempo 15 min.
Lote 070601-1	Suave moderado	Suave moderado	Muy suave	Sin sabor
Producto innovador	Moderado fuerte	Moderado	Suave moderado	Muy suave

Tabla 9.- Resultados de la evaluación del sabor con la utilización del polímero B en secador de lecho fluido marca GLATT GPCG 30-60.

Después de obtener estos resultados, se tenía estática en el producto lo cual dificultaba la aplicación del polímero B, por lo que se tomó la decisión de detener el proceso y mandar a evaluar al departamento de desarrollo analítico.

REPORTE DE ANÁLISIS DEL DEPARTAMENTO DE DESARROLLO ANALITICO.

Determinaciones realizadas	Resultados	Especificaciones
Descripción	Cumple	Granulado uniforme de color blanco a ligeramente crema, libre de partículas
Identificación	Positivo	Positivo para el macróido
Agua (KF)	1 %	No más de 5 %
Valoración	99.2 %	Entre 90.0 % - 110.0 %

Tabla 10.- Resultados del reporte de análisis en la utilización del polímero B en secador de lecho fluido marca GLATT GPCG 30-60.

Datos proporcionados por el Departamento de Desarrollo Analítico realizado por Q.F.B. Susana Santiago F. No. de análisis 93338.
(Técnica realizada: cromatografía de líquidos)

➤ **FABRICACION DE UN LOTE DE 2000 g (PESO DEL MACROLIDO) EMPLEANDO EL POLIMERO B, PARA LOGRAR EL ENMASCARAMIENTO DEL SABOR AMARGO DEL MACROLIDO.**

Al obtener los resultados de enmascaramiento del sabor amargo en el lote 070601-1 de 300 g hecho en el secador de lecho fluido GLATT GPCG 30-60, se procede a la preparación de un lote de mayor cantidad empleando el secador de lecho fluido Hüttlin Unilab 5TJ, obteniendo los siguientes resultados:

Orden de Fabricación Experimental (OFE): 1974 Lote: 140601-1

Tabla de resultados de la evaluación del sabor amargo del macróido (lote 140601-1) comparándolo con el producto innovador.

Muestras	Tiempo 10 seg.	Tiempo 5 min.	Tiempo 10 min.	Tiempo 15 min.
Lote 140601-1	Fuerte	Moderado fuerte	Moderado	Muy suave
Producto innovador	Moderado fuerte	Moderado	Suave moderado	Muy suave

Tabla 11.- Resultados de la evaluación del sabor en la utilización del polímero B en secador de lecho fluido Hüttlin Unilab 5TJ.

En la preparación del lote 140601-1 se tuvieron problemas con la presencia del sabor amargo, esto es, por que se formaron conglomerados con el producto y esto dificultó la aplicación del polímero B, además, los resultados obtenidos en los análisis no son satisfactorios ya que no cumplen con algunas especificaciones (referidos en la siguiente tabla).

REPORTE DE ANALISIS DEL DEPARTAMENTO DE DESARROLLO ANALITICO.

Determinaciones realizadas	Resultados	Especificaciones
Descripción	No cumple	Granulado uniforme de color blanco, libre de partículas
Identificación	Positivo	Positivo para el macróido
Agua (KF)	1 %	No más de 5 %
Valoración	88.9 %	Entre 90.0 % - 110.0 %

Tabla 12.- Resultados del informe de análisis en la utilización del polímero B en secador de lecho fluido Hüttlin Unilab 5TJ.

Datos proporcionados por el Departamento de Desarrollo Analítico realizado por Q.F.B. Susana Santiago F. No. de análisis 93338.
(Técnica realizada: cromatografía de líquidos)

➤ **PREPARACION DE UN LOTE CON LA COMBINACION DE AMBOS POLIMEROS (A Y B), PARA LA OBTENCION DE UN MEJOR ENMASCARAMIENTO DEL SABOR AMARGO DEL MACROLIDO.**

Para la obtención de un mejor resultado en el enmascaramiento del sabor amargo se efectuó la combinación de ambos polímeros teniendo como resultado los siguientes datos:

Orden de Fabricación Experimental (OFE): 1983 Lote: 090701-1
 Orden de Fabricación Experimental (OFE): 1988 Lote: 160701-1

Tabla de resultados de la evaluación del sabor amargo del macrólido de dos lotes realizando una combinación de ambos polímeros, comparándolo con el producto innovador.

Muestras	Tiempo 10 seg.	Tiempo 5 min.	Tiempo 10 min.	Tiempo 15 min.
Lote 090701-1	Suave moderado	Suave moderado	Muy suave	Sin sabor
Lote 160701-1	Muy suave	Sin sabor	Sin sabor	Sin sabor
Producto innovador	Moderado fuerte	Moderado	Suave moderado	Muy suave

Tabla 13.- Resultados de la evaluación del sabor en la utilización del polímero A + B en secador de lecho fluido marca GLATT GPCG 30-60.

TABLA COMPARATIVA ENTRE EL PRODUCTO INNOVADOR Y EL LOTE 160701-1.

Determinaciones realizadas	Resultados prod. innovador	Resultados prod. desarrollado	Especificaciones
Descripción	Cumple	Cumple	Granulado uniforme de color blanco, libre de partículas
Identificación	Positivo	Positivo	Positivo para el macrólido
Agua (KF)	3.1 %	0.8 %	No más de 5 %
Valoración	99.8 %	94.6 %	Entre 90.0 % - 110.0 %
Macrólido soluble	20 µg/mL	17 µg/mL	Menor o igual a 30 µg/mL

Tabla 14.- Comparación del producto obtenido (lote: 160701-1) con el innovador.

CAPITULO 4

ANALISIS DE RESULTADOS

CAPITULO 4

ANALISIS DE RESULTADOS

4.1 ANALISIS DE RESULTADOS.

La tabla 1 de resultados contiene los datos de la curva de referencia teóricos así como los obtenidos en el departamento de desarrollo analítico, que indican la cantidad real que se tiene cuando se lleva a cabo la evaluación del sabor amargo que se encuentra en la tabla 2 de resultados.

Al relacionar las tablas (1 y 2) del capítulo 3, se tiene la tabla 15, que indica la cantidad de macrólido disuelto que se encuentra cuando se percibe el sabor amargo (referido a la tabla de evaluación en la página 52).

Tabla que relaciona la cantidad de macrólido disuelto con el sabor que se percibe al realizar una evaluación del mismo:

Macrólido soluble (datos reportados)	Sabor encontrado
9.3 µg/mL	Muy suave
17.7 µg/mL.	Suave moderado
26.7 µg/mL	Moderado
36.5 µg/mL	Fuerte
48.4 µg/mL	Muy fuerte
32.1 µg/mL	Moderado fuerte

Tabla 15.- Evaluación del sabor amargo de la curva de referencia.

Esta tabla de manera subjetiva daba una idea durante el proceso de fabricación, para saber si el polímero empleado cumplía con el objetivo deseado.

Esta técnica de evaluación de sabor amargo, se realiza con el fin de tener resultados en un periodo de tiempo más corto, lo que se traduce en un gasto menor

de reactivos, que en la industria farmacéutica es importante ya que se pretende obtener resultados que beneficien al laboratorio.

Los datos proporcionados por el departamento de desarrollo analítico son los que se utilizaron para tomar decisiones y también conocer como se comportaba el proceso de enmascaramiento del sabor amargo del macrólido.

El empleo del polímero A para la realización del enmascaramiento del sabor amargo del macrólido, está basado en sus propiedades físicas, sin embargo, se desconocía la cantidad que se requería para realizar el enmascaramiento, por lo que se realizó una serie de experimentos con diferentes proporciones de éste polímero y del macrólido respectivamente, para conocer cual era la mejor proporción, que además fuera la cantidad mínima requerida para lograr el objetivo deseado.

En la tabla 3, se presentan las diferentes proporciones (polímero A : macrólido) y los resultados obtenidos de la evaluación del sabor amargo; en esta se observó que la cantidad mínima que se requirió para lograr el enmascaramiento fue de 1 : 1 por lo que se procedió a la fabricación de un nuevo lote (070501-2) utilizando una mayor cantidad del macrólido (200 g) esperando obtener buenos resultados. En su evaluación se observó (tabla 4) que dicho lote presentó un sabor semejante al del producto innovador, pero aquel desapareció más rápidamente con respecto al innovador, el cual se percibía aún a los 15 minutos.

Después de los resultados obtenidos con el polímero A se propuso la utilización del polímero B realizando pruebas de recubrimiento en medio acuoso (ver página 56), con la finalidad de determinar cuales eran las condiciones ideales, para obtener un buen enmascaramiento durante el proceso de recubrimiento en el equipo de lecho fluido. Este tipo de pruebas aportaron datos que fueron representativos para la continuación del proyecto.

En la tabla 6 se muestran los resultados de peso y de rendimiento de los diferentes lotes probados. Por otro lado, los resultados de la evaluación del sabor amargo se encuentran reportados en la tabla 7, estos indican que el lote 300301-1 (proporción 1 : 1) es el que presenta mejor enmascaramiento del macrólido, así mismo, el que tiene una evaluación del sabor parecida al producto innovador. Por lo anterior este lote es el que se evaluó en el departamento de desarrollo analítico (los datos se encuentran reportados en la tabla 8), donde se observa que existe menos del doble de macrólido soluble comparando con el obtenido en el producto innovador.

Se llevó a cabo la transferencia de tecnología y de escalamiento (por los resultados que se tienen con el polímero B), fabricando los siguientes lotes: el 070601-1 y el 140601-1, los cuales se elaboraron en el secador de lecho fluido marca GLATT GPCG 30-60 y en el secador de lecho fluido marca Hüttlin Unilab 5TJ, respectivamente.

Los resultados del análisis se encuentran en la tabla 10, 11 y 12 en los cuales, se observa que el lote 070601-1 cumple con las especificaciones y el lote 140601-1 no cumple ya que el tamaño del granulado es grande.

El problema que se presentó en la elaboración de los lotes fue: la estática, la cual provoca un incremento en el tamaño del gránulo, provocando que varíe la uniformidad del tamaño del mismo, por lo que se tomó la decisión de detener el proceso.

Se procedió a fabricar dos lotes: el 090701-1 y el 160701-1 (tabla 13), de los cuales el segundo fue con el que se obtuvieron mejores resultados, ya que se presentó un sabor amargo muy suave que desapareció rápidamente, en cambio el producto innovador tenía un sabor amargo moderado fuerte que va desapareciendo lentamente con el transcurso del tiempo. Los resultados analíticos de este lote se reportan en la tabla 14.

Este resultado indica que con una combinación de ambos polímeros se puede obtener un mejor resultado. Cabe mencionar que primero se debe utilizar el polímero A, para que además de enmascarar el sabor y evitar la presencia de estática, se obtenga un granulado uniforme, descartando todo el granulado de gran tamaño (retenido en malla No. 20) y los finos (los que pasan malla No. 80).

CAPITULO 5

CONCLUSIONES Y PROPUESTAS

CAPITULO 5

CONCLUSIONES Y PROPUESTAS

5.1 CONCLUSIONES.

Tomando en cuenta los experimentos que se realizaron durante el desarrollo del proyecto, se obtiene al final un producto, en donde fue posible enmascarar el sabor amargo con el empleo del polímero A y del polímero B, sin embargo, se deja la propuesta de optimización de la técnica para un proyecto posterior.

Los experimentos proporcionan una valiosa información para establecer una técnica de enmascaramiento de sabor que se puede aplicar a una gran variedad de principios activos que presente problema de sabor desagradable, ya que el método de recubrimiento utilizando el equipo de lecho fluido es eficiente para la obtención de granulados farmacéuticos.

Aunque se pueden obtener buenos resultados con la técnica de enmascaramiento de sabor con el equipo de lecho fluido, este no es muy empleado, porque existe poca información del procedimiento, además, del costo del equipo.

Con los datos obtenidos en la realización del proyecto el laboratorio puede optimizar el proceso de elaboración y obtener un producto en el mercado que no sea desagradable al momento de su ingestión (sin sabor amargo), con buena apariencia, mejor calidad, a un costo aceptable que permita competir con el producto líder en el mercado actualmente.

Con la combinación de los dos polímeros se obtienen mejoras en el sabor, por lo que se propone, que el polímero A se aplique primero en el equipo de lecho fluido (realizando una disolución del polímero A en algún solvente orgánico, basándose en sus propiedades de solubilidad), en donde las condiciones de temperatura de entrada y velocidad de aplicación (bomba peristáltica) sean las requeridas para que el producto obtenido cumpla con las especificaciones del laboratorio.

Posteriormente, se aplica el polímero B de la misma manera que se realizó en los experimentos anteriores, teniendo al final un producto con una capa de polímero A y una capa de polímero B formando una doble capa sobre el macróido y con esto impedir que se presente el sabor amargo.

La realización de la tesis en los Laboratorios Senosiain, me ha enriquecido en mi formación profesional, esto es por los conocimientos que se adquirieron durante la elaboración del proyecto, con una visión amplia de la labor que desempeña un Q.F.B. en la industria farmacéutica en el área de desarrollo farmacéutico, teniendo en cuenta siempre las Buenas Prácticas de Manufactura. También aprendí cómo tener una bitácora de trabajo y ordenar los diferentes cálculos, datos y la documentación que se tiene que recabar conforme se van fabricando los diferentes lotes y realizando las evaluaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Séptima Edición, Tomo I, Secretaría de Salud, México 2000. 354-385.
2. The Merk Index And Encyclopedia Of Chemicals, Drugs And Biologicals, 12th Edition, Published by Merk Research Laboratories Whitehouse Merk & Co. Inc. Nueva York. USA, (1996). 210-211.
3. Reynolds E.F. "Martindale The Extra Pharmacopoeia" Thirty first Edition, Royal London, Pharmaceutical Society, London (1996). 210, 211, 227.
4. Physicians Desk Reference @ PDR, Product. Information, Edition 54 Editorial Medical Economics Company (2000). 409-417.
5. Helman José. Farmacotecnia Teórica y Práctica, Cia. Editorial Continental. S.A. de C.V., México (1982). 1470-1481.
6. Gilbert S. Banker, Robert K. Chalmers. Pharmaceutics and Pharmacy Practice. J. B. Lippincott Company, Toronto 1982. 131-155.
7. Michael J. Jozwiakowski, Robert M. Franz, David M. Jones. Characterization of a Hot-Melt Fluid Bed Coating process for Fine Granules. Reprinted from Pharmaceutical Research, Vol. 7/No. Nov. 1990.
8. José Gundián González-Piñera, Jesús Barreto Penié, Miguel Angel Rodríguez Rodríguez, Pedro Pablo Pino Alfonso y Nora Lim Alonso. Macrólidos. Acta Médica 1998; 8(1): 71-4.
9. Goodman L; Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics. 8th. New York: Pergamon, 1990. 1197-1202.
10. Mario P. Cornejo Giraldo. La Selección del Antibiótico La Revista Médica del C.I.E.M.. Hospital Nacional del Sur de Arequipa (HNSA). Vol. No. 1, No. 1, 1996.

ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA

11. Kabchi B, Sánchez L, Goncalves N, Ocaña Y, Torrealba A, Rodríguez A, Duran Y, Ortega R, Avendaño D, Maldonad A, Romano A, Cabaniel G. Uso de Macrólidos en el Tratamiento y Prevención de la Aterosclerosis. Escuela de Medicina José María Vargas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Veneweia; Caracas Venezuela. J Inf Dis 2000,181:8582-4.
12. El Vademécum Med-Informática. Versión CD-HTML Edición Colombia la información de dominio público enviada por los laboratorios farmacéuticos a los Ministerios de Salud y Desarrollo y las descripciones enviadas a Medicentro.
13. Gustavo Miguel Barzola, Darío Alejandro Piacentini, Pablo Gregorio Wexler. Enmascaramiento del Sabor de Macrólidos por Recubrimiento (microencapsulación): Control de la Eficacia de la Membrana. Diffucap Eurand SACIFI. Buenos Aires, Argentina, 2000.
14. Southwest Educational Development Laboratory. [en línea]. SEDL. [citado 6 marzo 2001]. El Gusto. Disponible en World Wide Web: <<http://www.sedl.org/scimath/pasopartners/senses/SPLesson6.html>>
15. Felipe Perafán G. [en línea]. Azúcar de caña. [citado 27 febrero 2001]. Edulcorantes. Disponible en World Wide Web: <<http://www.perafan.com/ea02edul.html>>
16. Charles Zuker. Se identificaron los receptores para el sabor amargo. Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) en la Universidad de California. Cell, 17 de marzo de 2000.
17. Codex Alimentarius (CODEX), Directivas de la Unión Europea (UE), US Code of Federal Regulation(CFR). Reglamento técnico "Criterios para asignar funciones de aditivos, aditivos y su concentración máxima a todas las categorías de alimentos". XXXII GMC – Rio de Janeiro, 8/XII/99.
18. Martínez RR, Villalobos ALE. Trastornos en el sentido del gusto. Revisión de la literatura. *Rev ADM* 1996; 53(4): 181-184.
19. © Medios Digitales de COPESA [en línea]. Icarito. Enciclopedia virtual [citado 4 abril 2001]. El gusto. Disponible en World Wide Web: <<http://icarito.tercera.cl/icarito/2001/804/pag8.htm>>

20. Roberto Saucedo. Macrólidos, Lincosamidos y otros Antibióticos. Facultad de Medicina de la Universidad de Granada (España). 1 de Octubre del 2001.
21. Recursos Médicos para Pacientes [en línea]. Información mantenida por Pulsomed y patrocinado por Sanitas © copyright PULSOMED Última actualización: Junio 2001. Antibióticos. [citado 28 febrero 2001]. Disponible en World Wide Web:
<<http://www.tuotromedico.com/temas/antibioticos.htm>>
22. Linda Buck, Hiroaki Matsunami y Jean-Pierre Montmayeur. Se identificaron los receptores para el sabor amargo. Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) en la Universidad de California; United States of America. Nature, 6 de abril de 2000.
23. Eliezer Braun. El Saber y Los Sentidos. Biblioteca digital. La ciencia para todos. Cap. VIII. El Gusto.
24. Richard J. Lewis. Sr. Food Additives Handbook. Van Nostrand Reinhold New York; United States of America (1989). 3 – 34.
25. Thomas E Furia. CRC. Handbook of Food Additives. Second Edition V 1 CRC Press Inc. Boca Raton Florida, United States (1980). 457 – 512.