



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**INNOVACIÓN INCREMENTAL DE INTERÉS
TERAPÉUTICO: FORMAS FARMACÉUTICAS
CON EL ACTIVO IBUPROFENO**

Autor: Begoña Wesolowski Valle

Fecha: Junio 2020

Tutor: María Esther Gil Alegre

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	3
2. OBJETIVOS	4
3. METODOLOGÍA	4
4. FORMAS FARMACÉUTICAS	5
4.1. CONCEPTO DE FORMA FARMACÉUTICA.....	5
4.2. TIPOS DE FORMAS FARMACÉUTICAS	5
5. FORMAS FARMACÉUTICAS DE ADMINISTRACIÓN ORAL	5
5.1. FORMAS SÓLIDAS DE LIBERACIÓN CONVENCIONAL.....	6
5.1.1. COMPRIMIDOS.....	6
5.1.2. CÁPSULAS.....	7
5.1.3. POLVOS.....	9
5.2. FORMAS SÓLIDAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA.....	10
5.2.1. COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA	10
5.3. FORMAS LÍQUIDAS	11
5.3.1. DISOLUCIONES	11
5.3.2. SUSPENSIONES.....	12
5.3.3. PREPARACIONES EXTEMPORÁNEAS.....	12
5.3.3.1. POLVOS PARA SUSPENSIÓN ORAL	12
5.3.3.2. GRANULADOS PARA SOLUCIÓN ORAL	12
5.3.3.3. GRANULADOS PARA SUSPENSIÓN ORAL	13
5.3.3.4. GRANULADOS EFERVESCENTES	13
6. FORMAS FARMACÉUTICAS DE ADMINISTRACIÓN TÓPICA	13
6.1. GEL.....	13
6.2. SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN CUTÁNEA	14
7. FORMAS FARMACÉUTICAS DE ADMINISTRACIÓN PARENTERAL	14
7.1. SOLUCIÓN INYECTABLE	15
7.2. SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN.....	15
8. FORMULACIÓN DE IBUPROFENO PARA LA ADMINISTRACIÓN PULMONAR	16
9. CONCLUSIONES	16
10. BIBLIOGRAFÍA	18

RESUMEN

El ibuprofeno es un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que se administra principalmente por vía oral y tópica para aliviar el dolor agudo y la fiebre. Debido a su modo de acción, este medicamento puede ser útil en los regímenes de tratamiento de otras afecciones más crónicas, como la fibrosis quística.

Es uno de los analgésicos que más se utilizan en la actualidad mundialmente. Debido a su elevado uso hoy en día, la industria farmacéutica ha puesto su empeño en la investigación y elaboración de nuevas formas farmacéuticas de dicho principio activo, que hagan de este, un medicamento con posibilidad de ser administrado a toda la población para ejercer un efecto antiinflamatorio, analgésico y antipirético.

Las innovaciones tecnológicas han supuesto un gran interés terapéutico: el ibuprofeno es uno de los fármacos que más presentaciones tiene, haciendo posible su administración por vía oral, tópica y parenteral según el objetivo terapéutico que se desee alcanzar.

1. INTRODUCCIÓN

El ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), quiral, con efecto antiinflamatorio, analgésico y antipirético, comúnmente indicado para el tratamiento de la fiebre y dolor leve a moderado, en concreto el dolor asociado con inflamación y postoperatorio, y artritis reumatoide.

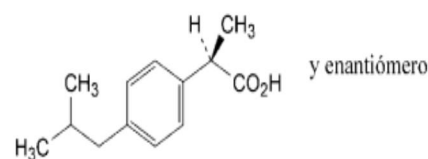
El mecanismo de acción del ibuprofeno se basa en la inhibición no selectiva y reversible de las isoenzimas ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2), que son responsables de la conversión del ácido araquidónico a prostaglandinas que incluyen el tromboxano y las prostaciclinas. Éstas juegan un papel clave en la pirexia (fiebre), inflamación y dolor.

Gracias a estas propiedades, el ibuprofeno está indicado en el alivio sintomático de dolores de cabeza, dentales, menstruales, musculares (contracturas) o de espalda (lumbalgia) y en casos de fiebre.² También ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la fibrosis quística en niños.

Los efectos antiinflamatorios de la molécula fueron descubiertos en el año 1961 por el Dr. Stewart Adams, junto con la participación del Dr. John Nicholson y el Sr. Colin Burrows. El desarrollo del ibuprofeno se llevó a cabo debido a la necesidad de encontrar un fármaco capaz de sustituir a la aspirina (empleado como antiinflamatorio) con un nivel de seguridad mayor, y que careciera de los efectos adversos que producía este fármaco. Además de sustituir al ácido acetil salicílico –la aspirina®–, sustituyó también a otros antiinflamatorios con efectos adversos elevados como la fenilbutazona o los corticoides. De todas las moléculas que se investigaron, la que menos toxicidad producía era el ibuprofeno, sin embargo, no era el más potente.

El Formulario Modelo de la OMS, señala que las diferencias de actividad antiinflamatoria entre los diferentes AINE son pequeñas, sin embargo, hay diferencias interindividuales en cuanto a la frecuencia y tipo de reacciones adversas. El ibuprofeno produce menos efectos adversos que otros AINE, pero su eficacia antiinflamatoria es menor.³ (p.37)

Su farmacocinética es de tipo lineal. De la dosis administrada por vía oral, se absorbe aproximadamente un 80% y a una velocidad elevada. Se distribuye por el torrente



$C_{13}H_{18}O_2$

$M_r 206,3$

Figura 1: Estructura química del ibuprofeno.¹

sanguíneo unido a proteínas plasmáticas de forma elevada. Su metabolismo es fundamentalmente hepático, produciéndose la hidroxilación y carboxilación del grupo isobutilo y la posterior conjugación con ácido glucurónico formándose metabolitos inactivos -glucuronidos- que se eliminarán mayoritariamente por vía renal. Sólo un 10% del ibuprofeno se elimina por esta vía de forma inalterada.

Se considera un fármaco muy seguro debido a su baja proporción de efectos adversos. Las más comunes son de tipo gastrointestinal, como dolor de estómago, acidez estomacal, úlceras gástricas y sangrado, debido a su inhibición inespecífica de la COX. Por esta razón, muchas veces se administra junto con alimentos, viéndose afectada la biodisponibilidad en velocidad, aumentando el tiempo de aparición del efecto terapéutico.

Como se inhibe la COX, disminuyen las prostaglandinas, afectando a órganos como el riñón y el pulmón. Como consecuencia del primero, se pierde el control de la tensión arterial causando hipertensión y en el caso del segundo, al no relajarse el músculo liso, se produce broncoespasmo. Además, a dosis elevadas puede ser cardiotoxico, siendo desaconsejable en pacientes con problemas cardiacos.

Al ser un fármaco que cada vez se utiliza más y que la mayoría de la población lo consume en exceso, se está produciendo un aumento de los efectos adversos.

2. OBJETIVOS

En este trabajo, se busca conocer cómo han ido evolucionando medicamentos con el activo ibuprofeno en el ámbito tecnológico, suponiendo una innovación incremental de interés terapéutico. Para ello, se parte de un fármaco mundialmente conocido así como utilizado, el ibuprofeno, y sobre él se analizan las formas farmacéuticas en las que se encuentra. Dicha elección se debe a que este fármaco se ha elaborado en numerosas presentaciones distintas.

También, se estudian las ventajas e inconvenientes aportadas por cada una de las formas galénicas y en qué casos se eligen unas u otras en función del fin terapéutico.

Por último, se lleva a cabo un estudio cronológico de cómo se han ido elaborando en el tiempo nuevas formas farmacéuticas del ibuprofeno a medida que la Tecnología Farmacéutica ha evolucionado permitiendo llevar a cabo dichos avances.

En definitiva, a lo largo del siguiente trabajo se pretende analizar las bondades que aporta cada una de las formas de dosificación que se han elaborado y poner de manifiesto cómo los estudios tecnológicos han aportado enormes beneficios a la terapéutica.

3. METODOLOGÍA

Para realizar este estudio, se ha escogido un ejemplo de medicamento de cada una de las formas farmacéuticas en las que se encuentra el ibuprofeno. Los datos de dichos medicamentos se obtendrán de las fichas técnicas aportados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios-Centro de información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS-Cima) y definiciones de la Real Farmacopea Española.

De cada forma de dosificación que se ha elaborado, se ha seleccionado aquella que se autorizó primero (y que se sigue comercializando), teniendo así el medicamento más antiguo de cada forma farmacéutica para hacer un estudio en el tiempo.

También se toman datos del volumen III del Tratado de Tecnología Farmacéutica, libro en el que se realiza un análisis de todas y cada una de las formas farmacéuticas existentes.

4. FORMAS FARMACÉUTICAS

4.1. CONCEPTO DE FORMA FARMACÉUTICA

Se define como “la disposición a la que se adaptan los principios activos y excipientes para constituir un medicamento. Se define por la combinación de la forma en la que el producto farmacéutico es presentado por el fabricante y la forma en la que es administrado.”⁴ El papel que adquieren los excipientes es fundamental porque van a conseguir una mayor facilidad en la producción de la forma farmacéutica, aumentando su estabilidad, proporcionando características organolépticas agradables o favoreciendo la biodisponibilidad del fármaco y que se dirija al lugar de acción deseado. La forma farmacéutica en la que se encuentre el ibuprofeno será un factor clave en su biodisponibilidad en velocidad (la rapidez con la que se absorbe) alcanzando concentraciones plasmáticas máximas a tiempos distintos en función de su presentación, mientras que su biodisponibilidad en magnitud, es decir, la cantidad que se absorbe, no se verá modificada.

4.2. TIPOS DE FORMAS FARMACÉUTICAS

Las formas farmacéuticas pueden clasificarse en función de la vía de administración o en función del estado físico. En función de su vía de administración, el ibuprofeno se encuentra en formas de administración oral, cutánea o parenteral, pudiendo presentarse en formas sólidas, semisólidas o líquidas. En este trabajo se ha realizado una clasificación en función de la vía de administración.

5. FORMAS FARMACÉUTICAS DE ADMINISTRACIÓN ORAL

Es la principal vía por la que se administra este fármaco en forma de comprimidos, cápsulas, suspensiones y soluciones orales. Al ser la vía más cómoda, es de preferente elección.

La dosis oral más utilizada es de 200 a 600 mg cada 6 horas. La dosis requerida para el efecto terapéutico en un el adulto es aproximadamente de 20 a 30 mg, mientras que la dosis proporcionada es más de 10 veces esta cantidad debido a su metabolismo de primer paso y mala absorción debido a la baja solubilidad. Por su pobre solubilidad acuosa, la velocidad de disolución de las formas de dosificación sólidas disponibles son limitadas, lo que conduce a una baja biodisponibilidad de una dosis oral alta que causa graves efectos no deseados.

Esta vía excluye a pacientes con dificultad para deglutir, como ancianos o niños, y personas que presenten vómitos o estén inconscientes. En estos pacientes, será imprescindible recurrir a otras vías. Otro inconveniente de la administración oral del ibuprofeno, es que produce molestias a nivel del estómago y por ello se recomienda administrar junto con alimentos a pesar de disminuir su biodisponibilidad. Además, no es la vía ideal para pacientes que necesitan un inicio rápido de la analgesia, debido a que la velocidad de disolución a nivel del estómago es limitada, lo que retrasa la aparición de los

efectos. El sabor desagradable de la mayoría de principios activos tendrá que ser enmascarado con excipientes.

Existen tres tipos de formas farmacéuticas en esta vía: las sólidas de liberación inmediata o convencional, las sólidas de liberación modificada y las líquidas.

5.1. FORMAS SÓLIDAS DE LIBERACIÓN CONVENCIONAL

Son preparaciones cuya cesión del principio será de forma inmediata, alcanzando los objetivos terapéuticos con mayor rapidez, y suponen un coste mucho más económico que otras formas de dosificación debido a que su tecnología es más simple.

5.1.1. COMPRIMIDOS

Ramón Martínez Pacheco los define como “formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, obtenidas por compresión enérgica de granulados o mezclas pulverulentas de uno o varios principios activos con adición, en la mayor parte de los casos, de diversos excipientes.”⁵

Existen comprimidos destinados para tragar directamente con la ayuda de agua, otros se mastican, otros son bucodispersables y otros se disuelven previamente en agua. Es la forma de dosificación más utilizada debido a las numerosas ventajas que aporta recogidas por Ramón Martínez Pacheco⁵ en su libro:

- Exactitud de la dosis administrada, evitando un aumento o reducción de la dosis.
- Mayor facilidad de ocultar las características organolépticas desagradables del fármaco porque se puede recubrir el comprimido o usar excipientes correctores del sabor.
- Su administración es sencilla y cómoda gracias a su forma y pequeño tamaño.
- De todas las formas orales, ésta es la que tiene mayor estabilidad química, microbiológica y mecánica (no se deforma al aplicar una fuerza).
- Se pueden elaborar distintas formas, colores y signos para facilitar la identificación del comprimido.
- De las formas orales, es la que menor coste de producción tiene.

A pesar de sus ventajas, no siempre son los comprimidos la forma farmacéutica de primera elección, pues presenta algunos inconvenientes⁵:

- No es una forma farmacéutica adecuada para personas con dificultad para deglutir, como la población infantil (lactantes) y anciana.
- La fabricación es compleja porque se debe asegurar que la dosis del fármaco es exacta y por ello se tienen que realizar muchos ensayos.
- Todo comprimido debe disgregarse en los fluidos biológicos, liberando el principio activo para que se disuelva. A veces, se pueden producir problemas a este nivel, presentando baja biodisponibilidad.
- Su elaboración es complicada cuando la dosis de fármaco es muy baja.

Como ejemplo, en el siguiente trabajo se ha seleccionado el medicamento Dalsy® de 400 mg, autorizado en el año 1979. Se trata de comprimidos de color blanco, sin ranura divisoria. Se administran por la boca y se tienen que tragar enteros con la ayuda de agua.

COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES⁵:

Son comprimidos no recubiertos que se administran en la boca, donde se disuelven liberando el principio activo a este nivel. El objetivo es que esta disgregación se produzca a elevada velocidad, y se libere el principio activo antes de ser deglutidos. Gracias a sus ventajas, se favorece el cumplimiento terapéutico por parte de los pacientes debido a su gran comodidad y facilidad de administración:

- No necesitan agua, y por ello, resulta muy cómodo a los pacientes, sobre todo en casos en los que el agua potable no es un recurso fácil de obtener.
- Presentan una velocidad de disolución del ibuprofeno muy elevada -alta biodisponibilidad en velocidad-, aumentando la rapidez de aparición de los efectos terapéuticos, resultando muy eficaz.
- Al disgregarse el comprimido antes de ser tragado, puede ser administrado a pacientes con dificultades para tragar.

Pero también presenta algunas limitaciones:

- Baja resistencia a la fractura por lo que se rompen fácilmente en la manipulación.
- Se deben almacenar en ausencia de humedad porque el agua puede disgregar el comprimido.
- A la hora de formularlos es fundamental que el sabor esté correctamente enmascarado y que no deje sensación desagradable en la boca. Aunque, por lo general, suelen tener un sabor agradable, sin ser esto un problema.

Junifen® 200 mg, autorizado en el año 2002, es un ejemplo de comprimido de ibuprofeno bucodispersable. En su ficha técnica se declara que “Junifen son gránulos de ibuprofeno, cuyo sabor se ha enmascarado, ya que se han incorporado a un comprimido. Cuando el comprimido se pone en la lengua se disuelve rápidamente, liberando los gránulos de ibuprofeno, que entonces se pueden tragar sin necesidad de agua.”⁶ Dichos gránulos serán disueltos al llegar al estómago, para finalmente, llegar a la sangre. Todo esto se produce a gran velocidad, por lo que el objetivo terapéutico se alcanza de forma rápida.

5.1.2. CÁPSULAS

“Las cápsulas son formas farmacéuticas sólidas con cubiertas rígidas (duras) o elásticas (blandas), con formas y capacidades variables que contienen, generalmente, una única dosis de fármaco destinada a la administración oral.”⁵ Generalmente, las cubiertas son de gelatina.

Es la segunda forma farmacéutica que más se utiliza hoy en día (la primera son los comprimidos) gracias a sus ventajas. Algunas de ellas son:

- La cubierta externa protege al principio activo -incluido en el interior- de factores externos que puedan degradarlo aumentando la estabilidad.
- Correcto enmascaramiento del sabor.
- Se pueden identificar fácilmente empleando distintas formas y colores. A esto se añade, que son formas visualmente más atractivas para los pacientes, siendo, por tanto, más aceptadas.
- Mayor biodisponibilidad del principio activo ya que la cubierta se disgrega a gran velocidad en el estómago, liberando el fármaco. Gracias a esto, el efecto aparece más rápido, presentando mayor eficacia que otras formas orales.

Sin embargo, presentan también una serie de desventajas:

- Su producción es más cara que los comprimidos.

- Las cubiertas gelatinosas son menos estables a la humedad y temperatura, por lo que requiere un control elevado de estos dos factores en su conservación.
- No es apto para pacientes con incapacidad de deglutir formas sólidas y no pueden fraccionarse.
- Los fármacos que reaccionen con la gelatina, no pueden ser empleados.

A) BLANDAS

Son cápsulas con cubierta gelatinosa, de una sola pieza, con líquido en su interior y que contiene el principio activo disuelto en él, para mejorar la biodisponibilidad de fármacos poco solubles en agua, como es el caso del ibuprofeno. Pueden tener distintas formas y el llenado se produce en un solo proceso, aunque este proceso es más complicado en comparación con la elaboración de comprimidos o cápsulas duras. A la hora de elaborar las cápsulas blandas, siempre hay que tener en cuenta que se pueden producir interacciones entre la cápsula y el relleno.

El medicamento seleccionado es el Nurofen Rapid® 400 mg. Fue autorizado en el año 2007. “Son cápsulas blandas ovaladas y transparentes de color rojo e impresas en una de las caras con un logo identificativo de color blanco.”⁷ Está formado por una cápsula de gelatina, en cuyo interior está el fármaco -400 mg de ibuprofeno- disuelto. Una vez ingerido, la cubierta se disgrega al llegar al estómago y se libera el ibuprofeno que, al estar disuelto, a los 30 minutos ya se ha alcanzado la concentración máxima plasmática. Es decir, presentan mayor biodisponibilidad en velocidad que los comprimidos, mientras que la biodisponibilidad en magnitud resulta la misma en ambas formas farmacéuticas, y por tanto, se consideran terapéuticamente equivalentes. Dicha rapidez de aparición de los efectos, aumenta la adherencia por parte del paciente.



Figura 2: Nurofen rapid, cápsulas blandas

CÁPSULA BLANDA MASTICABLE:

Destinado a ser troceado en la boca y después deglutir. Esto aporta la ventaja de poder ser administrado en pacientes con dificultades para tragar porque ha sido fragmentado previamente. Además, no necesitan agua. Suelen tener buen sabor y ser de consistencia suave. Todas estas ventajas hacen que sea una forma farmacéutica muy aceptada por la población.

No obstante, la desventaja principal es que no todas las personas son capaces de masticar.

Como ejemplo destaca el medicamento Nurofen Junior® 100 mg, autorizado en el año 2017. Es un medicamento muy apropiado para población infantil.

B) RÍGIDAS

Presentan una composición y un proceso de elaboración sencillos, contienen un número reducido de excipientes, que facilita el control de posibles incompatibilidades. Su contenido normalmente es una mezcla pulverulenta (relleno sólido). Este hecho hace que sea más complicado conseguir que todas las cápsulas pesen exactamente lo mismo. Consta de dos piezas (tapa y cuerpo) y es de forma cilíndrica. El llenado de la cápsula, que se realiza en varios procesos.

Como ejemplo se selecciona el medicamento Salvarina[®], autorizado en el año 1991. Contiene 200 mg de ibuprofeno y se emplea para el tratamiento sintomático de la menstruación dolorosa, por ello, también contiene dimenhidrinato (antiemético) y cafeína (para contrarrestar el sueño producido por el dimenhidrinato). Así pues, tanto las interacciones como las reacciones adversas, se deberán a estos tres componentes.

Un ejemplo de cápsula dura muy reciente, autorizado en el 2018, es el medicamento Pharmafren[®] 200 mg/30 mg (ibuprofeno/pseudoefedrina), empleado para el alivio sintomático de la congestión nasal.

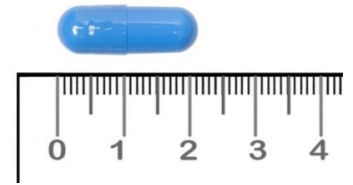


Figura 3: Cápsula dura Pharmafren⁸

5.1.3. POLVOS

Son formas farmacéuticas formadas por el/los principio/s activo/s y excipientes pulverizados. Se pueden presentar de forma unidosis o multidosis.

Entre sus ventajas cabe mencionar:

- Permite administrar dosis altas del principio activo, a diferencia de las cápsulas o los comprimidos que no pueden administrar tanta cantidad porque implicaría un gran tamaño, y por tanto, mayor dificultad para deglutirlo.
- Facilidad para tragar (apto para ancianos y niños).
- No necesitan disgregarse porque ya están pulverizados, lo que aporta una mayor velocidad de liberación del fármaco.
- Se administra directamente por la boca, sin necesidad de agua.

En cuanto a sus desventajas, se deben incluir:

- El sabor está peor enmascarado que en las cápsulas y comprimidos.
- Es más difícil que se administre la dosis exacta, por lo que no se aconseja elaborar polvos con principios activos potentes para no comprometer la seguridad.

Como ejemplo, se ha seleccionado el medicamento Ibuprofeno Cromadol[®] 200 mg, autorizado en el año 2015. Vienen en sobres unidosis, lo que permite una dosificación más exacta.

5.2. FORMAS SÓLIDAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA (FLM)

Son formas farmacéuticas fabricadas de tal modo que se produzca la liberación del principio activo en un lugar, en un momento y a una velocidad concreta. Es decir, la cesión del principio activo se produce de forma deliberada.

5.2.1. LIBERACIÓN PROLONGADA

Son la mayoría de las formas de liberación modificada. "Permiten regular el lugar y la velocidad de cesión de los fármacos para mejorar el perfil eficacia/seguridad de los tratamientos."⁵

La mayoría de los analgésicos están formulados para alcanzar una concentración sanguínea más alta en una duración más baja, para aliviar el dolor agudo o subagudo más rápidamente. Sin embargo, en el caso de pacientes con afecciones inflamatorias crónicas, se

busca una formulación que pueda mantener las concentraciones en sangre en estado estacionario. Ceden el fármaco a una velocidad más lenta que la de las formas de cesión inmediata, alargándose el efecto terapéutico. Gracias a esto, se puede administrar el fármaco en intervalos de tiempo más largo, favoreciendo el cumplimiento y la adherencia al tratamiento por la parte del paciente porque no tiene que tomar tantas dosis. Además, se evitan los picos de concentración, disminuyendo la incidencia de las reacciones adversas, como se muestra en la siguiente figura:

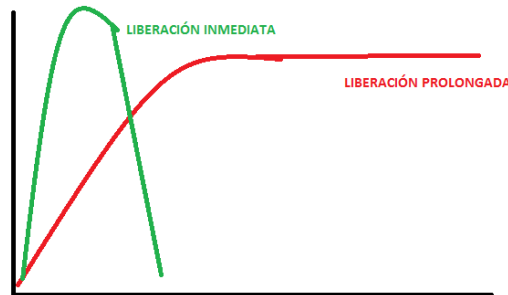


Figura 4: Comparación de la curva de liberación convencional frente a la curva de liberación prolongada. Fuente: elaboración propia.

Pese a sus ventajas, en casos de intolerancias o intoxicaciones, es complicado el cese rápido del tratamiento. Otro inconveniente es que presentan mayor coste de diseño y producción, y presentan más interacciones con los alimentos.

Las formas de liberación inmediata son más baratas y son de elección frente a las formas de liberación modificada (FLM). Las FLM se formulan cuando se demuestra en los ensayos clínicos que presenta mayor eficacia que las de liberación inmediata. Si la eficacia es similar, entonces las FLM tienen que aportar una mayor seguridad o ser más tolerables que las de liberación inmediata, según un estudio realizado por el Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra.⁹ Además, sostiene que medicamentos como los AINE (entre ellos el ibuprofeno), no requieren FLM porque “son fármacos con una duración de acción corta en los cuales no es necesario una duración prolongada o existen otras alternativas, en el mismo grupo terapéutico con una semivida de eliminación más larga. Una de las ventajas teóricas que defiende la industria para formularlos como FLM es que minimizan los dolores nocturnos y la rigidez matinal, esto parece lógico al aumentar la dosis y la duración de acción. Sin embargo, otros AINE de duración de acción más larga (ej.: naproxeno) también lo evitan. Con las FLM tampoco se consigue disminuir la gastrotoxicidad de los AINE ya que esta se debe fundamentalmente a un efecto sistémico como es su acción inhibitoria de las prostaglandinas.”⁹ Por tanto, existen alternativas terapéuticas de liberación convencional, que permiten reducir el coste de producción, sin necesidad de elaborar esta forma farmacéutica.

Si bien es cierto que los fármacos pertenecientes a la clase II (alta permeabilidad y baja solubilidad) del sistema de clasificación biofarmacéutica, como el ibuprofeno, sí son buenos candidatos para este tipo de formulaciones.

Como ejemplo se ha escogido el medicamento Neobrufen Retard® 800 mg, autorizado en el año 2000. En comparación con el naproxeno, neobrufen retard da lugar a concentraciones más altas a las 5, 10, 15 y 24 horas, mientras que el naproxeno tiene una duración de 14 horas. De ello se deduce que neobrufen retard tiene un efecto más prolongado y que, por tanto, permite reducir la frecuencia de tomas.

5.3. FORMAS LÍQUIDAS

Por un lado, las formas líquidas de administración oral presentan numerosas ventajas frente a las sólidas:

- Menor irritación de la mucosa gástrica porque el principio activo, al estar disuelto, se absorbe rápidamente.
- Constituye una forma adecuada para personas con dificultades para tragar comprimidos, como ancianos y niños gracias a su facilidad de ingestión.
- Aumentan la biodisponibilidad en velocidad del principio activo porque no tiene que liberarse, permitiendo una mayor rapidez en la aparición de los efectos, aumentando la eficacia.

Por otro lado, también tienen inconvenientes, tales como:

- Menor exactitud en la dosificación al administrarse con cuchara o jeringa, ya que puede producirse un error al extraer la dosis indicada.
- Menor estabilidad microbiológica porque se pueden contaminar más fácilmente debido a la presencia de agua que favorece el crecimiento microbiano. Por ello, las preparaciones líquidas vía oral, requieren muchas veces excipientes conservantes.
- Menor estabilidad química, porque la presencia de agua en la formulación puede producir la hidrólisis del fármaco.
- Mayor dificultad a la hora de enmascarar el sabor desagradable del fármaco.

Los envases pueden ser de dosis única o dosis múltiple, en cuyo caso deberá disponer de un instrumento (una cuchara, un vasito de plástico o una jeringa) que permita administrar la dosis (en ml) necesaria.

5.3.1. DISOLUCIONES

Se trata de disoluciones límpidas y transparentes, es decir, que carecen de partículas en suspensión, porque el principio activo está disuelto en un líquido. Además se añaden excipientes para conseguir un sabor agradable y aumentar la aceptación del paciente, especialmente si es para población infantil. También van a requerir excipientes que aumenten la solubilidad y la estabilidad del principio activo en disolución, y para ello también es necesario tener en cuenta la temperatura, pues la solubilidad suele aumentar con la temperatura.

Un ejemplo de disolución es el medicamento Ibuprofeno (Arginina) Codeína Farmalider® 200 mg/mL +10 mg/mL, autorizado en el año 2012. Se trata de una solución oral, color marrón y con un olor a menta característico.

5.3.2. SUSPENSIONES

El ibuprofeno presenta baja solubilidad en agua, por lo que presenta baja estabilidad química en disolución, razón por la cual se prefiere una suspensión. El fármaco, al no estar disuelto, no está a nivel molecular, lo que impide alcanzar las papilas gustativas, presentando menor sabor que las disoluciones.

Son sistemas físicamente inestables, porque se puede producir la sedimentación de las partículas en suspensión y por tanto, requiere agitación antes de administrar para que no se produzca una dosificación incorrecta. Es decir, siempre es necesario redispersar antes de cada toma y debe ser un proceso rápido (el paciente no debe estar agitando durante mucho

tiempo y con mucha fuerza) siendo, además, lo suficientemente estable para permitir la administración de la dosis correcta.

Desde el año 1989, ha estado disponible el ibuprofeno en suspensión para el alivio de la fiebre en niños de 6 meses de edad. Una revisión de varios estudios muestra que este medicamento es un antipirético seguro y efectivo en niños de tan solo 3 meses de edad. Este hecho pone de manifiesto que es una forma de dosificación muy adecuada para población pediátrica.

Como ejemplo, se ha escogido un medicamento muy antiguo (de los primeros medicamentos de ibuprofeno elaborados), así como conocido, Dalsy® 20 mg/ml. Este medicamento fue autorizado en el año 1991. Haciendo referencia a su ficha técnica¹⁰, está indicado para niños a partir de los tres meses, gracias a su sabor agradable y su facilidad para ser deglutido. La dosis recomendada será en función del peso del niño. Muchos de sus excipientes se emplean como edulcorantes para aportar un sabor agradable a la formulación.

En el año 2006, se autorizó el medicamento Ibudol® 400 mg. Frente al ejemplo anterior, este tiene la ventaja de administrarse en sobres unidos, evitando así el riesgo de que se produzca una dosificación incorrecta. En cuanto a su modo de administración, “se debe homogenizar antes de tomar presionando con los dedos la parte superior e inferior del sobre varias veces”¹¹. Resulta muy cómodo porque no necesita agua –se puede tomar directamente del sobre-. Además, es ideal para niños gracias a su sabor agradable y facilidad de administración, y para personas que pasan mucho tiempo fuera de casa, porque el pequeño tamaño del sobre facilita su transporte.



Figura 5: Ibudol stick pack¹²

5.3.3. PREPARACIONES EXTEMPORÁNEAS

Después de su disolución o suspensión, satisfacen los requisitos para disoluciones o suspensiones orales, según corresponda. Van a tener excipientes que permiten su dispersión en el líquido, sin que se produzca aglomeración de las partículas sólidas.

Estas formas farmacéuticas tienen la ventaja de tener mayor estabilidad por la ausencia de agua -bajo porcentaje de humedad relativa- ya que se van a preparar en el momento de la administración. Asimismo, permite una dosificación más exacta.

La desventaja es que siempre van a requerir agua para su administración. Esto supone un inconveniente en situaciones en las que el agua es un recurso limitado.

5.3.3.1. POLVOS PARA SUSPENSIÓN ORAL

El resultado de la preparación en el momento de su uso, será una suspensión, presentando las ventajas de la misma. Tal es el caso del medicamento Algidrín® 600 mg, autorizado en el año 2000. Se vierte el contenido del sobre en un vaso de agua y se mezcla bien antes de tomarlo.

5.3.3.2. GRANULADOS PARA SOLUCIÓN ORAL

Son formas farmacéuticas formadas por la aglomeración de las partículas pulverulentas, siendo, por tanto, de mayor tamaño. Se pueden presentar en unidosis o multidosis. Las ventajas frente a los polvos son que su manipulación es más fácil, tienen mayor fluidez y mayor velocidad de disolución.

El ejemplo seleccionado es el medicamento Espidifen® 400 mg, autorizado en el año 1994, siendo de las primeras formas farmacéuticas del ibuprofeno que se elaboraron. Es un granulado que en el momento de su uso se disuelve en un vaso de agua. Presenta, por tanto, las ventajas de las soluciones, y, como se disuelve en el momento de la administración, no es necesaria esa estabilidad química y microbiológica del principio activo en disolución. Se va a formular en forma de ibuprofeno arginina, es decir, en forma de sal para aumentar la solubilidad en agua.

5.3.3.3. GRANULADOS PARA SUSPENSIÓN ORAL

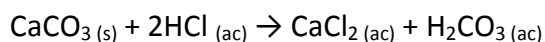
Aporta todas las ventajas de las suspensiones orales, pero al prepararse en el momento del uso, se evita la sedimentación y el crecimiento cristalino, es decir, no presenta la inestabilidad física que caracteriza a las suspensiones.

Como por ejemplo el medicamento Astefor® 400 mg/30 mg (ibuprofeno/codeína), autorizado en el año 2012.

5.3.3.4. GRANULADOS EFERVESCENTES

La Real Farmacopea Española (RFE) lo define como “granulados no recubiertos que contienen generalmente sustancias ácidas y carbonatos o hidrogenocarbonatos, los cuales reaccionan rápidamente en presencia de agua con liberación de dióxido de carbono. Están destinados a disolverse o dispersarse en agua antes de su administración.”¹³ (p.588)

La reacción de efervescencia consiste en:



Posteriormente, el ácido carbónico (H_2CO_3), se va a transformar en dióxido de carbono a temperatura ambiente:



La ventaja de este granulado frente a otros, se basa en que el burbujeo permite un mayor enmascaramiento del sabor aumentando la aceptación por parte del paciente. Además, se produce una absorción rápida del principio activo.

Las desventajas son que el proceso de producción es más complejo y que se debe evitar la presencia de humedad por lo que es muy importante que se produzca un correcto envasado (hermético) para evitar que el acceso del agua desencadene la reacción de efervescencia. Además, la velocidad de absorción es menor que la de una suspensión oral, pero la eficacia clínica será similar.

Como ejemplo, se ha seleccionado el medicamento Neobrufen® 600 mg, autorizado en el año 1998. Antes de la administración, el paciente debe disolver correctamente el granulado en agua. De lo contrario puede notar quemazón en la boca o garganta durante la ingestión.

6. FORMAS FARMACÉUTICAS DE ADMINISTRACIÓN TÓPICA

Existen diversas formas farmacéuticas de administración tópica, siendo las más comunes las semisólidas, cuyo fin es ejercer un efecto local (para limitar el efecto terapéutico en el sitio afectado, sin que se produzca absorción sistémica) o sistémico (evitándose el metabolismo de primer paso).

6.1. GEL

Es una forma farmacéutica semisólida tridimensional caracterizada por su consistencia, con el fin de que realice una acción local en el lugar donde se aplique, o producir la penetración del fármaco ejerciendo una acción sistémica, según lo definió Ramón Martínez Pacheco.⁵ Los principios activos están dispersos en un disolvente gelificado que puede ser agua (hidrogeles) o aceite (oleogeles).

Las ventajas son su gran aceptación por parte del paciente gracias a que se eliminan fácilmente y la sensación de frescor que producen al evaporarse el disolvente en contacto con la piel.

No obstante, entre sus inconvenientes se encuentran la tendencia a la desecación por evaporación del disolvente (para evitar esto se pueden añadir excipientes humectantes que evitan que la fórmula ceda el agua), el bajo poder de penetración, por lo que para efectos sistémicos no es una forma adecuada, y, además, no se pueden elaborar geles con todos los principios activos pues muchos no son compatibles con esta forma farmacéutica.

Es una forma farmacéutica muy antigua. Como ejemplo destaca el medicamento Ibudol® 50 mg/g, autorizado en el año 1998. Es un hidrogel incoloro y transparente empleado para el alivio local del dolor, es decir, posee una acción superficial, no sistémica.

6.2. SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN CUTÁNEA

Diltix® 47 mg/mL es un medicamento de ibuprofeno que consiste en una solución incolora con un olor característico que se emplea igual que en el caso anterior para el alivio del dolor local. En cuanto a su modo de empleo, se debe “colocar el envase en posición vertical a una distancia de 10-15 cm y aplicar una capa fina del producto en la zona dolorida de 3 a 4 veces al día mediante un ligero masaje para facilitar la penetración.”¹⁴ También presenta baja absorción sistémica, actuando de forma local en la zona dañada.

7. FORMAS FARMACÉUTICAS DE ADMINISTRACIÓN PARENTERAL

“Las preparaciones parenterales son preparaciones estériles destinadas a su administración por inyección, perfusión o implantación en el cuerpo humano o animal.”¹³ (p.609)

Pueden requerir el empleo de excipientes para asegurar que cumplen los requisitos básicos: limpidez, pH, isotonía (con la sangre), esterilidad y apirogenidad. Los excipientes también pueden aumentar la solubilidad, evitar la degradación de los principios activos o actuar como agentes antimicrobianos.

Las ventajas de esta vía son:

- Es la vía de elección en casos de urgencia por la rapidez de aparición de sus efectos.
- Se evita el metabolismo presistémico y el primer paso hepático.

- No produce daños gastrointestinales.
- Toda la dosis que se administra es la que se absorbe.
- Permite administrar el fármaco a pacientes que no pueden deglutir porque esté inconsciente o por la presencia de vómitos.

No obstante, presenta una serie de inconvenientes que hacen que esta vía no sea de primera elección:

- Necesita personal sanitario capaz de administrarlo. Por ello, la mayoría no están comercializadas, sino que son de uso hospitalario.
- Se produce una perforación en la zona de inyección, produciendo un daño en la zona.
- Si se produce toxicidad o un fallo de administración que precise la retirada del fármaco, resultaría un proceso muy complicado.
- Requiere numerosos controles en la elaboración, resultando un proceso más caro.
- La formulación de ibuprofeno para la dosificación IV es desafiante debido a la baja solubilidad y lipofilia del fármaco. En consecuencia, existe el riesgo de cristalización después de la administración, que puede conducir a la formación de agregados que pueden generar una embolia en los vasos sanguíneos.

7.1. SOLUCIÓN INYECTABLE

La definición propuesta por Ramón Martínez Pacheco⁵ señala que es una preparación estéril en la que el principio activo se encuentra disuelto en agua para preparaciones inyectables, en un líquido no acuoso adecuado o en una mezcla de ambos tipos de vehículos; y, en general, son de pequeño volumen. Sin embargo, es difícil formularlas como un líquido inyectable debido a la baja solubilidad acuosa del ibuprofeno.

Un ejemplo es el medicamento Pedeia[®] 5 mg/mL, medicamento autorizado en el año 2004. Según indica su ficha técnica, “es una solución transparente de incolora a amarilla pálida”¹⁵. Además, advierte que “el tratamiento con Pedeia sólo deberá realizarse en una unidad de cuidados intensivos neonatal bajo la supervisión de un neonatólogo con experiencia.”¹⁵ Se administra por vía intravenosa durante máximo 15 minutos, y como se inyecta directamente en la sangre, no hay absorción y, por tanto, los efectos aparecen inmediatamente.

7.2. CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Están destinadas a ser diluidas en agua o disoluciones isotónicas estériles en el momento de su uso, formando, así, una disolución. Generalmente se administran como una infusión. La administración del fármaco produce a una velocidad constante y de forma más lenta durante el tiempo que se desee, previamente instaurado. Al controlar la velocidad de entrada del fármaco, si se produce alguna contrariedad, se puede interrumpir el tratamiento.

Un ejemplo es el medicamento Ibuprofeno B.Braun[®] 600 mg, autorizado en el año 2015. Este medicamento se administra en los casos en los que la administración oral no es posible, para disminuir la fiebre y dolores moderados en un periodo corto de tiempo.

Sin embargo, se han realizado ensayos clínicos que muestran que el ibuprofeno intravenoso sirve como coadyuvante analgésico en el alivio del dolor postoperatorio, por lo

que permite reducir la dosis administrada de analgésicos opioides más fuertes como la morfina.

En cuanto a la posología, haciendo referencia a su ficha técnica¹⁶, se debe comenzar administrando una dosis baja pero que sea eficaz y posteriormente ir ajustando en función de lo que necesite el paciente. Es importante señalar que en cuanto el paciente sea capaz de deglutir, se cambiará la vía parenteral por la oral, que es la de preferencia.

8. FORMULACIÓN DE IBUPROFENO PARA LA ADMINISTRACIÓN PULMONAR

Resulta interesante conocer una de las más novedosas formas de ibuprofeno que se está elaborando hoy en día, y es el ibuprofeno inhalado. ¿Es la vía pulmonar mejor que la oral? Lo cierto es que la vía pulmonar presenta algunas ventajas con respecto a la vía oral al evitar las pérdidas a nivel del tubo digestivo, así como del metabolismo hepático. Se trata de una vía que presenta una gran superficie de absorción y, además, los pulmones están altamente irrigados, permitiendo al fármaco un fácil acceso a la circulación sanguínea, siendo una ruta prometedora para la acción sistémica de fármacos. Otra ventaja de esta vía es que facilita la administración de fármacos poco solubles al no necesitar que se produzca la disolución del principio activo para su absorción. Todo esto hace posible que el inicio de acción sea mucho más rápido que en la vía oral (aumentando su biodisponibilidad en velocidad) y minimice los efectos adversos gastrointestinales. El principio activo va directamente al órgano diana, lo que permite administrar dosis notablemente más bajas (micras) en comparación con la vía oral (miligramos), lo que disminuye la aparición de efectos adversos.

Por lo tanto, en casos de urgencia en los que se necesiten efectos rápidos, esta vía puede ser una alternativa menos invasiva, más fácil, cómoda y segura frente a la vía intravenosa.

9. CONCLUSIONES

Uno de los objetivos de este trabajo era conocer en qué orden han ido apareciendo en el tiempo las distintas presentaciones que se han elaborado del ibuprofeno. Gracias a los avances tecnológicos se han podido elaborar nuevas formas farmacéuticas de interés terapéutico.

1. Analizando la vía de administración oral:

Los comprimidos son las formas farmacéuticas de primera elección gracias a su comodidad de administración, pero surgió la necesidad de elaborar las formas líquidas al permitir la administración a personas con dificultades para deglutir.

Posteriormente, se han ido elaborando las preparaciones extemporáneas vía oral. Al prepararse en el momento del uso, tienen las ventajas de las formas líquidas (permite su administración a población infantil y geriátrica), pero presentan mayor estabilidad microbiológica y química que las formas líquidas, debido a la ausencia de agua.

Paralelamente, en el año 2000 se autorizaron los comprimidos de liberación prolongada (Neobrufen retard® 800 mg), que, como ya se ha señalado, aumentan el cumplimiento y la adherencia por parte del paciente al aumentar el tiempo entre las dosis.

En el año 2002, se autorizó Junifen® 200 mg. Se trata de comprimidos bucodispersables que aportaron la enorme ventaja de no necesitar agua para su administración.

Dicha ventaja también la aportan los polvos orales -que se ingieren directamente-, como el Ibuprofeno Cromadol® 200 mg, autorizado en el 2015 y las cápsulas blandas masticables, como Nurofen junior® 100 mg, autorizado en el 2017.

Estas formas farmacéuticas no solo se ingieren sin agua, sino que, además, permiten su administración a niños que todavía no son capaces de tragar comprimidos e incluso a ancianos, que ya han perdido esta capacidad.

Como se observa, muchos de los avances tecnológicos están destinados a buscar alternativas para población infantil y geriátrica.

Por otro lado, los avances tecnológicos van encaminados a aumentar la aceptación por parte del paciente. El uso de colorantes en las cápsulas de gelatina y en algunas formas líquidas hace más atractivo el medicamento y además facilitan su identificación y distinción con otros medicamentos para evitar que se produzcan errores.

Las formas sólidas vía oral son las más empleadas gracias a su comodidad y enmascaramiento del sabor. Frente a su inconveniente de la baja solubilidad y por tanto, el aumento del tiempo de aparición de los efectos analgésicos, se han elaborado las cápsulas de gelatina con ibuprofeno ya solubilizado en su interior (cápsulas blandas), y el ibuprofeno conjugado con sales (de alginato, lisina o sodio), en vez del ácido libre, porque mejoran la escasa solubilidad del ibuprofeno en las formas sólidas orales. Gracias a esto, se produce un aumento de la eficacia lo que permite administrar una dosis inferior, y por tanto, se consigue una menor incidencia de efectos adversos.

2. Analizando la vía de administración parenteral:

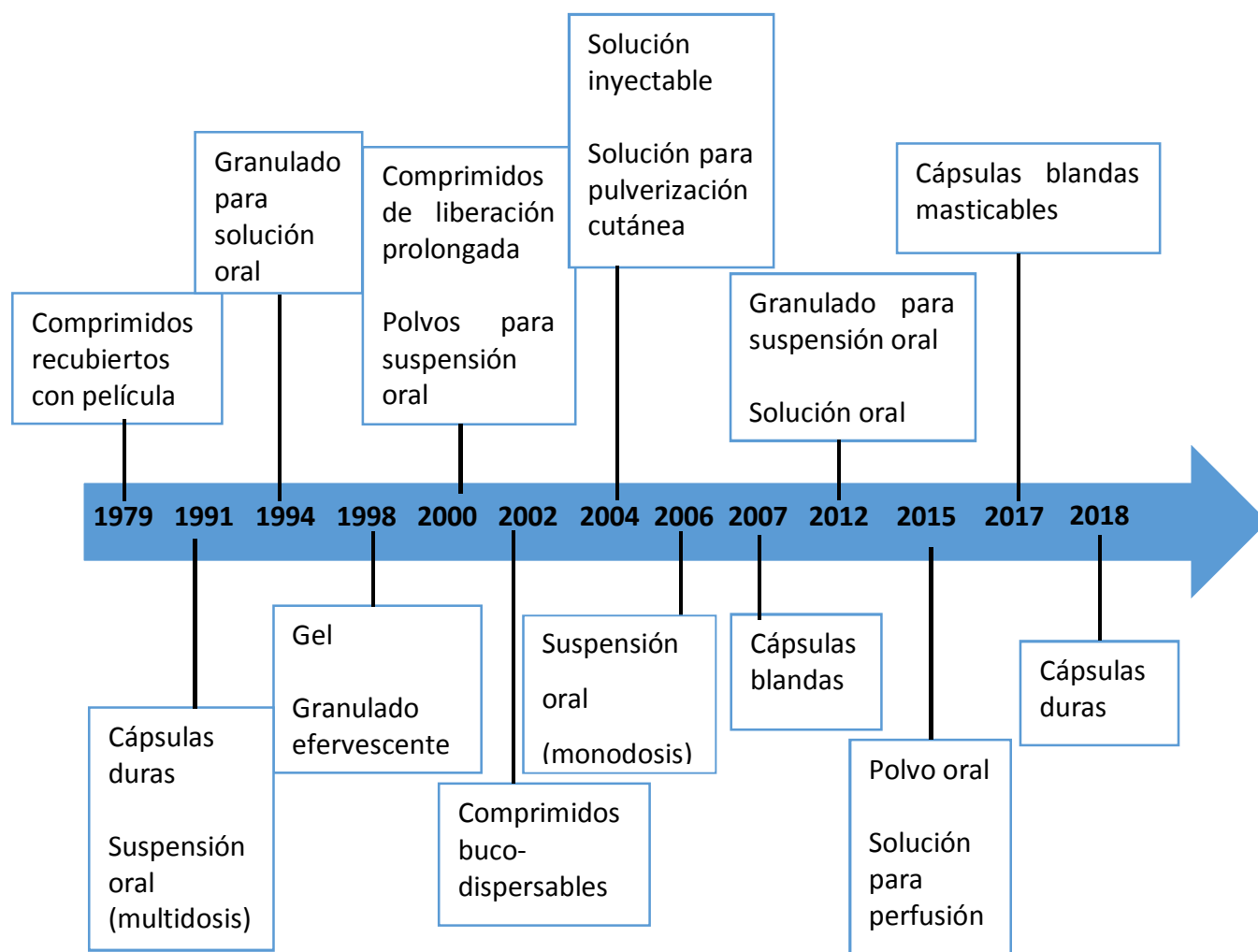
Para superar las limitaciones asociadas con la dosis oral, las formulaciones parenterales se han desarrollado para el inicio rápido de analgesia; sin embargo, sólo se recurrirá a esta vía en aquellos casos en los que no sea posible la vía oral. Es difícil de formular como líquido inyectable debido a que es extremadamente pobre la solubilidad acuosa del ibuprofeno. Por ello, en el año 2015 se autorizó Ibuprofeno B.Braun® 600 mg que es un concentrado y se diluye en el momento del uso.

3. Analizando la vía de administración tópica:

Los beneficios de las formas tópicas son que evitan los efectos adversos gastrointestinales asociados a la vía oral así como el metabolismo de primer paso, debido a su acción local, y son de fácil aplicación mejorando el cumplimiento por parte del paciente. Sin embargo, es difícil obtener una concentración terapéutica efectiva ya que el ibuprofeno tiene poca permeabilidad a través de la piel.

En definitiva y como conclusión, las innovaciones tecnológicas han permitido elaborar distintas formas farmacéuticas del ibuprofeno cuyas ventajas y limitaciones se han presentado a lo largo de ese trabajo. Gracias a esto, el ibuprofeno es un fármaco que se puede administrar prácticamente a toda la población y a todo tipo de pacientes por la gran variedad de presentaciones en las que se encuentra.

A continuación y para finalizar, se muestra un eje cronológico, con el año de elaboración de los medicamentos de ibuprofeno que se han seleccionado, para poder observar de forma gráfica en qué orden se han ido fabricando las distintas formas farmacéuticas:



10. BIBLIOGRAFÍA

1. Alonso Cuenca T. Comparación Y Características Farmacéuticas De Comprimidos De Ibuprofeno Genéricos. Universidad Complutense de Madrid; 2015.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios-Centro de información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS-Cima)
3. OMS (2004). Formulario Modelo
4. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad «BOE» núm. 177, de 25 de julio de 2015. Referencia: BOE-A-2015-8343
5. Martínez Pacheco R. Tratado de Tecnología Farmacéutica. Vol.3: Formas de dosificación. Madrid: Síntesis; 2017.
6. FICHA TECNICA JUNIFEN 200 mg COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES SABOR LIMON [Internet]. Cima.aemps.es. 2002 [citado 31 Marzo 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/64966/FichaTecnica_64966.html
7. FICHA TECNICA NUROFEN RAPID 400 mg CAPSULAS BLANDAS [Internet]. Cima.aemps.es. 2007 [citado 31 Marzo 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/68517/FT_68517.html

8. PHARMAFREN 200 MG/30 MG CAPSULAS DURAS 20 cápsulas. VÍA ORAL. [Internet]. Nomenclator.org. 2020 [citado 22 Abril 2020]. Disponible en: <https://nomenclator.org/2020/pharmafren-200-mg-30-mg/><https://nomenclator.org/2020/pharmafren-200-mg-30-mg/>
9. Volumen 13. BIT: Volumen 13, número 1. Febrero 2005 - navarra.es [Internet]. Navarra.es. 2005 [citado 17 Marzo 2020]. Disponible en: https://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIT/Vol+13/BIT+13+1.htm
10. FICHA TECNICA DALSY 20 mg/ml SUSPENSION ORAL [Internet]. Cima.aemps.es. 2009 [citado 31 Marzo 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/59166/FichaTecnica_59166.html
11. FICHA TECNICA IBUDOL 400 MG SUSPENSION ORAL [Internet]. Cima.aemps.es. 2020 [citado 5 Mayo 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68194/FT_68194.html
12. www.pentagonus.com P. Ibudol stick pack: descubre tu nuevo ibuprofeno bebible. De Kern Pharma [Internet]. Ibudol. 2020 [citado 5 May 2020]. Disponible en: <https://ibudol.es/>
13. Real Farmacopea Española [Internet]. 2ª ed. 2002. p.579-619 [citado 17 Marzo 2020]. Disponible en http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/Lecturageneralidades-3_15034.pdf
14. FICHA TECNICA DILTIX 47 mg/ml SOLUCION PARA PULVERIZACION CUTANEA [Internet]. Cima.aemps.es. 2004 [citado 31 Marzo 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/66416/FichaTecnica_66416.html
15. FICHA TECNICA PEDEA 5 mg/ml SOLUCION INYECTABLE [Internet]. Cima.aemps.es. 2004 [citado 31 Marzo 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/04284001/FT_04284001.html
16. FICHA TECNICA IBUPROFENO B.BRAUN 600 mg CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN [Internet]. Cima.aemps.es. 2017 [citado 31 Marzo 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/79593/FT_79593.
17. FICHA TECNICA DALSY 400 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. Cima.aemps.es. 2005 [citado 31 Marzo 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/54985/FT_54985.html
18. FICHA TECNICA NEOBRUFEN RETARD 800 mg COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA [Internet]. Cima.aemps.es. 2009 [citado 31 Marzo 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61618/FichaTecnica_61618.html
19. FICHA TECNICA IBUDOL 50 MG/G GEL [Internet]. Cima.aemps.es. 1998 [citado 31 Marzo 2020]. Disonible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62054/FT_62054.html
20. Rainsford, K.D. Fifty years since the discovery of ibuprofen. *Inflammopharmacol* 19, 293–297 (2011). <https://doi.org/10.1007/s10787-011-0103-7>
21. C Rowe R, J Sheskey P, E Quinn M. Handbook Of Pharmaceutical Excipients [Internet]. 6ª ed. 2009 [citado 31 Marzo 2020]. Disponible en: https://www.academia.edu/16731682/Handbook-of-Pharmaceutical-Excipients_6th_Edition

22. FICHA TECNICA SALVARINA CAPSULAS DURAS [Internet]. Cima.aemps.es. 1991 [citado 31 Marzo 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/59120/FT_59120.html
23. FICHA TECNICA IBUPROFENO CODRAMOL 200 MG POLVO ORAL [Internet]. Cima.aemps.es. 2015 [citado 31 Marzo 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79595/FichaTecnica_79595.html
24. FICHA TECNICA IBUPROFENO (ARGININA) CODEINA FARMALIDER 200 MG/ML + 10 MG/ML SOLUCION ORAL [Internet]. Cima.aemps.es. 2012 [citado 31 Marzo 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/76465/FT_76465.html
25. FICHA TECNICA ALGIDRIN 600 mg POLVO PARA SUSPENSION ORAL [Internet]. Cima.aemps.es. 2000 [citado 31 Marzo 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63196/FT_63196.pdf
26. FICHA TECNICA ESPIDIFEN 400 mg GRANULADO PARA SOLUCION ORAL SABOR MENTA [Internet]. Cima.aemps.es. 1994 [citado 31 Marzo 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60514/FT_60514.html
27. FICHA TECNICA ASTEFOR 400mg/30 mg GRANULADO PARA SUSPENSION ORAL [Internet]. Cima.aemps.es. 2012 [citado 31 Marzo 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/75575/FichaTecnica_75575.html
28. FICHA TECNICA NEOBRUFEN 600 mg GRANULADO EFERVESCENTE [Internet]. Cima.aemps.es. 2009 [citado 31 Marzo 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61610/FichaTecnica_61610.html
29. FICHA TECNICA IBUPROFENO B.BRAUN 600 mg CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN [Internet]. Cima.aemps.es. 2017 [citado 31 Marzo 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/79593/FT_79593.pdf
30. Adulton'S Pharmaceutics. The Design And Manufacture Of Medicines [Internet]. 4ª ed. Kevin Taylor; 2013 [citado 31 Marzo 2020]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/aultons-pharmaceutics/aulton/978-0-7020-4290-4>
31. Mantas A, Labbe V, Loryan I, Mihranyan A. Amorphisation of Free Acid Ibuprofen and Other Profens in Mixtures with Nanocellulose: Dry Powder Formulation Strategy for Enhanced Solubility. *Pharmaceutics*. 2019;11(2):68. Published 2019 Feb 6. doi:10.3390/pharmaceutics11020068
32. Ibuprofeno, Un Fármaco En Constante Evolución [Internet]. BLOG DE KERN PHARMA. 2019 [citado 31 Marzo 2020]. Disponible en: <https://www.kernpharma.com/es/blog/ibuprofeno-un-farmaco-en-constante-evolucion>
33. Ferrandis Tébar V. Formas Farmacéuticas Y Vías De Administración [Internet]. Cofsegovia.portalfarma.com. 2013 [cited 31 March 2020]. Available from: <http://cofsegovia.portalfarma.com/Documentos/Curso%20Fisioterap%C3%A9utas/3.-%20FORMAS%20FARMAC%C3%89UTICAS%20Y%20V%C3%8DAS%20DE%20ADMINISTRACI%C3%93N.pdf>
34. Moghadamnia Y, Kazemi S, Rezaee B, Rafati-Rahimzadeh M, Ebrahimpour S, Aghapour F. New formulation of ibuprofen on absorption-rate: A comparative bioavailability study in healthy volunteers. *Caspian J Intern Med*. 2019;10(2):150–155. doi:10.22088/cjim.10.2.150
35. Walsh P, Rothenberg SJ, Bang H. Safety of ibuprofen in infants younger than six months: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2018;13(6):e0199493. Published 2018 Jun 28. doi:10.1371/journal.pone.0199493

36. Preis, M., Breitreutz, J. Pediatric Drug Development and Dosage Form Design. *AAPS PharmSciTech* **18**, 239–240 (2017). <https://doi.org/10.1208/s12249-016-0705-x>
37. Practical Pharmaceutics [Internet]. 2015 [cited 23 February 2020]. Available from: [https://books.google.es/books?id=s_FrCgAAQBAJ&pg=PA536&lpg=PA536&dq=Aulton+s+Pharmaceutics.+The+design+and+manufacture+of+medicines.+Churchill+Livingstone+E+lsevier.+3a+edici3n+\(2007\)&source=bl&ots=kHK9v-Ykyn&sig=ACfU3U3297U4Ohdug9qUM9tSbq9nCKGvHg&hl=es&sa=X&ved=2ahUKEwid7cCNie3nAhUFJBoKHcQfCTQQ6AEwAXoECAoQAQ#v=onepage&q&f=true](https://books.google.es/books?id=s_FrCgAAQBAJ&pg=PA536&lpg=PA536&dq=Aulton+s+Pharmaceutics.+The+design+and+manufacture+of+medicines.+Churchill+Livingstone+E+lsevier.+3a+edici3n+(2007)&source=bl&ots=kHK9v-Ykyn&sig=ACfU3U3297U4Ohdug9qUM9tSbq9nCKGvHg&hl=es&sa=X&ved=2ahUKEwid7cCNie3nAhUFJBoKHcQfCTQQ6AEwAXoECAoQAQ#v=onepage&q&f=true)
38. Jake Irvine, Afrina Afrose & Nazrul Islam (2018) Formulation and delivery strategies of ibuprofen: challenges and opportunities, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 44:2, 173-183, DOI: 10.1080/03639045.2017.1391838