

Revisión

## Generalidades de los medicamentos comercializados en España que contienen ibuprofeno: Aspectos prácticos para su elección

### Generalities of the drugs marketed in Spain that contain ibuprofen: Practical aspects for their choice

Mejías C<sup>1\*</sup>, Ginés-Dorado JM<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Química Analítica. Universidad de Sevilla. Sevilla, España

<sup>2</sup>Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Sevilla. Sevilla, España

\*Correspondencia: cmpadilla@us.es

Recibido: 07.06.22; aceptado: 05.08.22

**Resumen:** El descubrimiento del ibuprofeno tiene su origen en el año 1953 a raíz de la búsqueda de análogos del ácido acetilsalicílico, con el objetivo de encontrar un fármaco más seguro y eficaz. Tras una serie de experiencias fallidas, se logró obtener el ácido 2-4-isobutil-fenil-propiónico o ibuprofeno, cuya potencia antiinflamatoria y baja hepatotoxicidad, llevó a la molécula a ser rápidamente comercializada. Hoy en día constituye un eslabón clave de la “escalera analgésica” siendo utilizado por millones de personas alrededor del mundo. En este trabajo se ha realizado un estudio de las fichas técnicas de los medicamentos que contienen ibuprofeno en su formulación recogidos en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios a fecha de noviembre de 2021, obteniéndose información sobre diferentes aspectos de estos medicamentos: forma farmacéutica, vía de administración, formulación y dosis, entre otros. Los pacientes encuentran en el mercado español un elevado número de especialidades, en concreto, 166 de administración mayoritariamente oral (143), aunque también las hay tópicas (16) y parenterales (7). En las orales, la formación de sales con L-arginina, lisina, complejación con  $\beta$ -ciclodextrina, o formulación en forma de cápsulas blandas, son diferentes estrategias para incrementar la rapidez del inicio de la acción.

**Abstract:** The discovery of ibuprofen was originated in 1953 as a result of the research for analogs of acetylsalicylic acid, to find a safer and more effective drug. After a series of unsuccessful experiences, it was possible to obtain 2-4-isobutyl-phenyl-propionic acid or ibuprofen, whose anti-inflammatory potency and low hepatotoxicity led the molecule to be quickly commercialized. Today it constitutes a key link on the “analgesic ladder” being used by millions of people around the world. In this work, an investigation has been carried out of the technical specifications of the medicines that contain ibuprofen in their formulation collected in the Spanish Agency for Medicines and Health Products in November 2021. Information was obtained on different aspects of these drugs: pharmaceutical form, route of administration, formulation, and dose, among others. Patients can find a large number of medicines in the Spanish market, specifically 166 of mostly oral administration (143), although there are also topical (16) and parenteral (7). In oral administration, the formation of salts with L-arginine, lysine, complexation with  $\beta$ -cyclodextrin, or formulation in the form of soft capsules, are different strategies to increase the speed of onset of action.

**Palabras clave:** ibuprofeno; ibuprofeno-arginato; ibuprofeno-lisinato; forma farmacéutica; dexibuprofeno. **Keywords:** ibuprofen; ibuprofen-arginate; ibuprofen-lysinate; dosage form; dexibuprofen.

## 1. Introducción

En el año 1953, Stewart Adams, Bernad Armitage, John Nicholson y Antonio Ribera Blancafort, siendo este último un químico español de laboratorios Boots, iniciaron la búsqueda de un análogo del ácido acetilsalicílico para su uso como analgésico antiinflamatorio en la artritis reumatoide, con menos efectos adversos de tipo gastrointestinal, sobre todo cuando se requería la administración de dosis elevadas [1].

Esta búsqueda condujo al ácido fenil acético (ibufenac), el cual poseía una mayor acción antiinflamatoria que la aspirina y otros salicilatos "in vivo", pero albergaba un grave inconveniente, su elevada toxicidad hepática. En consecuencia, todos los focos se centraron ahora en otra molécula que, aun habiendo demostrado menor eficacia antiinflamatoria, presentaba una escasa acumulación en el hígado: el ácido 2-4-isobutil-fenil-propiónico o ibuprofeno [2].

Su descubrimiento se produjo esencialmente sobre una base empírica, pues no sería hasta principios de la década de los 70 cuando se demostrara la relación entre las prostaglandinas y los procesos inflamatorios, demostrándose que su mecanismo de acción es mediante la inhibición de la enzima ciclooxigenasa, la cual sintetiza las prostaglandinas.

Tras recibir la protección de patente en el año 1971, será en 1985 cuando al caducar, empiezan a aparecer en el mercado farmacéutico versiones genéricas. Por aquel entonces se estimó que más de 100 millones de personas en más de 120 países, consumían este principio activo.

En la actualidad, el ibuprofeno es utilizado por millones de consumidores, adultos y niños, para el tratamiento del dolor de cabeza, migraña, fiebre, dolores musculares, dolor menstrual o artritis, tanto reumatoide como osteoartritis [3].

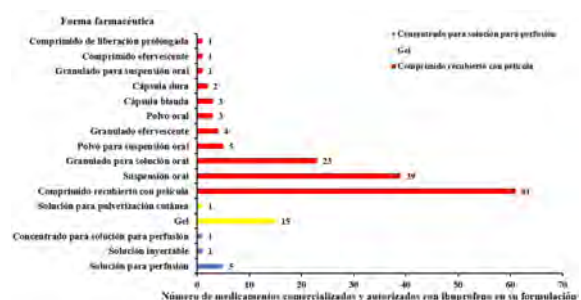
El objetivo de este trabajo es conocer las diferentes presentaciones de los medicamentos que contienen ibuprofeno comercializados actualmente en España, tratando de justificar sus formulaciones, vía de administración y forma farmacéutica. Así como, facilitar la elección por parte del paciente de la mejor opción entre todas las disponibles.

## 2. Métodos

Para identificar los medicamentos comercializados en España que incluyen en su formulación ibuprofeno, se utilizó el buscador avanzado del Centro de Información de los Medicamentos (CIMA) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en el que se introdujo en el apartado de principio activo la palabra "ibuprofeno", "dexibuprofeno", "ibuprofeno arginina" o "ibuprofeno lisina" y se seleccionaron los criterios "Comercializado" y "Autorizado", consultando sus fichas técnicas, y se analizaron sus formulaciones.

## 3. Resultados y discusión

Los resultados mostraron que existían 166 medicamentos que cumplían con los requisitos de búsqueda seleccionados, cuya distribución por forma farmacéutica se muestra en la Figura 1 [4-8].



**Figura 1.** Distribución de los medicamentos que contienen ibuprofeno recogidos en la AEMPS según su forma farmacéutica

Como cabía esperar, la oral es la vía de primera elección para la administración de este fármaco, pues resulta fácil y cómoda para el paciente [4-8], con un 86 % de medicamentos. En segundo lugar, se encuentra la vía tópica, muy indicada cuando se requiere una acción exclusiva a nivel local, como el alivio sintomático de los dolores leves ocasionales de tipo muscular y articular o producidos por: pequeñas contusiones, golpes, distensiones, tortícolis y otras contracturas, lumbago y esguinces leves producidos como consecuencia de torceduras [9], con un 9,6 % de medicamentos. Por último, su administración parenteral, sólo justificada en casos muy específicos, es la minoritaria, con el 4,2 % de medicamentos.

En primer lugar, hay que señalar que tanto los procesos de fabricación de un medicamento,

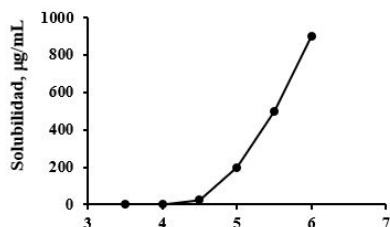
como su adecuada eficacia terapéutica, están muy condicionados por las propiedades fisicoquímicas del fármaco. En la Tabla 1 se recogen para el ibuprofeno, las más interesantes desde el punto de vista tecnofarmacéutico.

**Tabla 1.** Características fisicoquímicas del ibuprofeno [10]

<b>Fórmula molecular</b>	$C_{13}H_{18}O_2$
<b>Peso molecular</b>	206,29 g mol <sup>-1</sup>
<b>Solubilidad (en agua a 25 °C)</b>	3,32 10 <sup>-4</sup> M
<b>pKa</b>	4,85
<b>Log P</b>	4 - 4,13
<b>Punto de fusión</b>	75 - 77,5 °C

*A priori*, su baja solubilidad acuosa puede ser un condicionante en la elaboración de las formas farmacéuticas, si bien hay que tener en cuenta que su comportamiento como ácido débil con un pKa en torno a 4,85, y su perfil de solubilidad frente al pH del medio (Figura 2), nos muestra que la modificación del pH puede ser la opción más simple para lograr su solubilización. Es por ello, que es muy importante el control del pH durante el proceso de manufactura. La técnica del contraión consiste en la adición de un ion que acompaña una especie iónica, en este caso el principio activo, y que mantiene la neutralidad eléctrica. Esta técnica tiene amplia relación con la solubilidad y estabilidad de la molécula durante el proceso de manufactura.

Además, hay que destacar que su elevado valor del coeficiente de reparto octanol/agua es indicativo de su carácter lipófilo, por lo que nuestro fármaco no va a presentar problemas para su absorción.



**Figura 2.** Solubilidad acuosa del ibuprofeno en función del pH (adaptado de Stayanova et al. [11]).

Otro dato fisicoquímico con repercusión tecnofarmacéutica es su relativo bajo punto de fusión de 75 °C, lo que implica que determinadas operaciones básicas, deban realizarse a una tempe-

ratura controlada [12]. Además, se debe tener una gran precaución de no superar este valor durante el proceso de fabricación del medicamento, para así evitar problemas tecnológicos, modificación de la estructura cristalina de partida, interacción con otros excipientes, etc. En la síntesis de ibuprofeno, es de mucho interés controlar la impureza C y en las formas farmacéuticas, además, hay que controlar la impureza J, atributos de calidad que garantizan la seguridad de la forma farmacéutica [13].

También es importante comentar que la presencia de un carbono quiral hace que el ibuprofeno presente dos enantiómeros, la forma S levógira y la R dextrógira (Figura 3). El ibuprofeno normalmente se formula en los medicamentos como mezcla racémica. Una vez absorbido, el (R)-ibuprofeno se interconvierte "in vivo" (en torno a un 53 - 65 % por la alfa-metilacil-CoA racemasa) en (S)-ibuprofeno o dexibuprofeno, que presenta una mayor analgesia y acción antiinflamatoria [10].



**Figura 3.** Estructura de los enantiómeros de ibuprofeno [14].

Existe un dato trascendental relacionado con sus propiedades fisicoquímicas, que no aparece recogido en dicha tabla, su peculiar sabor amargo y sensación de quemazón en la garganta tras su ingesta. Esta característica, como veremos, va a condicionar, tanto el tipo de forma farmacéutica elaborada, como su formulación [15].

Diversos estudios han demostrado que la causa del sabor amargo de algunos fármacos se debe en gran medida a sus características fisicoquímicas. Así, principios activos con una lipofilia elevada ( $\log P > 2,82$ ), una baja solubilidad en agua ( $S < 10^{-3}$  M) [10, 16] y un valor de PSA (suma de superficies de los átomos polares de una molécula) inferior a 45,59 Å<sup>2</sup>, que para el ibuprofeno es de 37,3 Å<sup>2</sup> [16], son claros candidatos para poseer un sabor desagradable.

### 3.1 Aspectos tecnofarmacéuticos de los medicamentos que contienen ibuprofeno

Se ha observado tras consultar las fichas técnicas, que de los 166 medicamentos formulados con ibuprofeno o dexibuprofeno, 145 emplean la mezcla racémica, 11 lo hacen en forma de sal ibuprofeno-lisina, 7 en forma de sal ibuprofeno-arginina y 3 utilizan el isómero aislado dexibuprofeno [5-8].

La formación de sales con aminoácidos supone una mejora destacable en sus propiedades farmacocinéticas, ya que estos actúan como transportadores fisiológicos selectivos, consiguiéndose una reducción en su  $t^{max}$ , que pasa de 1-2 horas en las formulaciones con la mezcla racémica convencional o el isómero activo, a 20 minutos en el caso de la sal con L-arginina o 30 minutos para la sal con lisina, como se recoge en las fichas técnicas. Un dato importante de estas formulaciones es que, debido a su rápida absorción, se reducen los negativos efectos gastrointestinales al mínimo y, por tanto, se pueden administrar en ayunas [17].

Resulta muy llamativo que, de todos los medicamentos comercializados con ibuprofeno, sólo tres contengan dexibuprofeno, pues el empleo de la forma isómera activa permite una reducción en la dosis del fármaco a la hora de conseguir los mismos efectos farmacológicos, con los consiguientes beneficios que ello supone. En efecto, diversos estudios en animales demuestran que el (S)-ibuprofeno es dos veces más potente que la formulación racémica en ensayos antiinflamatorios y analgésicos, produciendo menos efectos gastrolesivos [18], pero el mayor coste del medicamento formulado con el enantiómero S aislado, que cuadruplica el precio, es un claro factor limitante para su utilización generalizada por parte de la población. Los 3 medicamentos comercializados con el enantiómero puro como principio activo son comprimidos recubiertos con película.

Aunque la mayoría de los medicamentos comercializados llevan como único principio activo el ibuprofeno, es posible encontrar algunas asociaciones con otros fármacos, como paracetamol (1), cafeína (1), fenilefrina y clorfenamina (1), pseudoefedrina (3), y codeína (5). Las fichas técnicas indican que los fármacos en estas combinaciones farmacéuticas presentan la misma biodisponibi-

lidad que administrados individualmente, concluyéndose que las asociaciones no alteran la farmacocinética y biodisponibilidad que posee cada principio activo aislado.

En cuanto su dosificación, en las formas líquidas y semisólidas es muy variable, dependiendo del tipo de sistema fisicoquímico (solución, suspensión o gel) y vía de administración, pero respecto a las formas sólidas, aunque las más habituales son 200, 400 y 600 mg, también hay medicamentos dosificados a 300, 500 e incluso a 800 mg. Hay que señalar, además, que, en las formas sólidas orales, sólo los medicamentos con una dosis inferior a 400 mg, o a esta dosis, pero con 20 unidades como máximo, no requieren prescripción médica para su dispensación.

En cuanto a la comercialización de genéricos, hay que tener en cuenta que la fecha de expiración de su patente (1985), favorece el hecho de que casi cuarenta años después, existan en el mercado farmacéutico un elevado número (72 medicamentos), frente a los 94 de referencia.

Recordemos que los genéricos, se comercializan normalmente por un procedimiento denominado bioexención. Este procedimiento de autorización de comercialización de una formulación oral está basado estrictamente en criterios de disolución, lo que les permite estar exentos de realizar un estudio de bioequivalencia "in vivo", como es lo habitual. Pero hay que señalar que la bioexención, está restringida a formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata altamente solubles y con una absorción intestinal elevada pertenecientes a la clase I según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica [19], por lo que el ibuprofeno inicialmente quedaría excluido de este procedimiento, pues al presentar una elevada permeabilidad, pero una restringida solubilidad acuosa, pertenece a la clase II. No obstante, existen excepciones cuando el fármaco muestra una rápida disolución "in vitro" (superior a un 85 % disuelto en 30 minutos), como ocurre con nuestro fármaco [20].

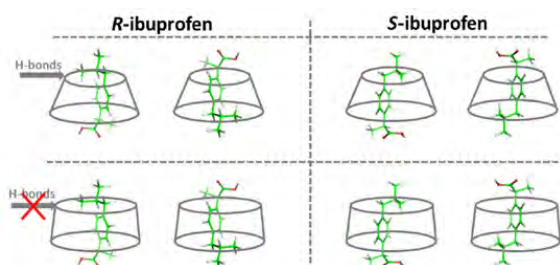
### 3.2. Formas farmacéuticas de los medicamentos que contienen ibuprofeno

#### *3.2.1. Formas líquidas orales*

Respecto a las formas líquidas orales, no existe ningún medicamento autorizado y comercializado como solución. En principio esto podría

parecer extraño, pues como es evidente, la formulación de un fármaco en solución permite una absorción más rápida, y por tanto el comienzo más rápido de su acción. Este hecho se puede justificar en base a sus malas características organolépticas, con el consiguiente rechazo que puede suponer por parte de los pacientes.

El resto de las formas líquidas, son suspensiones (39) que en su gran mayoría emplean el principio activo sin modificación estructural alguna, pues no se persigue su solubilización, debido a que como ya hemos comentado esto supondría la percepción de su acentuado sabor amargo. El más conocido de ellos es el Dalsy®, erróneamente denominado jarabe, pues como indica el fabricante se trata de una suspensión oral. Sólo dos medicamentos utilizan el principio activo en forma de sal ibuprofeno-lisina (Dolorac® y Dolorac pediátrico®), cuyas ventajas farmacocinéticas ya hemos comentado, e incluyen  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ -CD) en su formulación, con lo que se consigue aumentar su biodisponibilidad oral sin que se manifiesten sus malas características organolépticas, ya que al formar un complejo de inclusión con el fármaco, favorecen su solubilización, minimizando su sabor desagradable durante su administración.



**Figura 4.** Posibles estructuras del complejo ciclodextrina-ibuprofeno [23]

El proceso de complejación del ibuprofeno con esta ciclodextrina aparece descrito ampliamente en la bibliografía [21-23], quienes muestran que el diagrama de solubilidad es tipo BS, es decir, el complejo de inclusión presenta un límite de solubilidad por encima del cual precipita, con una estequiometría 1:1, y una elevada constante de complejación, que atribuyen a la estructura química simple del fármaco, donde su anillo bencénico se adapta perfectamente al tamaño de la cavidad de la ciclodextrina. Los estudios de modelización molecular muestran que dicho complejo puede presentar diversas estructuras,

dependiendo de la forma enantiomérica del ibuprofeno (Figura 4).

### 3.2.2. Formas sólidas orales

Respecto a las formas sólidas orales, existe una amplia variedad, como se indica en la Figura 1.

En cuanto a los polvos, como podemos observar, existen tanto polvos orales (para su administración directamente en la boca), como polvos para suspensión oral, los primeros se formulan con ibuprofeno, pues al administrarse directamente en la boca, el tiempo de contacto del fármaco con las papilas gustativas puede ser elevado, por lo que se minimiza la percepción de su sabor amargo, aunque ello supone una elevada  $t^{\max}$  de entre 1 y 2 horas, como se indica en su ficha técnica. Por el contrario, los polvos para suspensión emplean la sal ibuprofeno-lisina (en este caso como su administración es en forma líquida de preparación extemporánea, el sabor amargo es menos perceptible), y contiene  $\beta$ -ciclodextrina en su formulación, con lo que consigue reducir la  $t^{\max}$  a 30 minutos.

Respecto a los granulados, los resultados muestran que son mayoritarios los granulados para solución oral, pues encontramos 23 medicamentos. Muchos de ellos utilizan la sal con L-arginina e incorporan una base en la formulación (bicarbonato de sodio o carbonato de sodio anhidro), para favorecer la forma ionizada, más soluble en agua, y la mayoría incluyen lauril sulfato sódico, excipiente de carácter tensioactivo aniónico con función solubilizante y humectante [23]. Además, registramos la presencia de sacarosa como aglutinante y L-arginina como excipiente adicional en su formulación, lo que contribuye a lograr una  $t^{\max}$  de 20 minutos, como se indica en su ficha técnica.

En forma de granulado para suspensión oral, sólo encontramos una especialidad, Astefor®, su formulación difiere claramente de los anteriores, pues el principio activo es ibuprofeno sin modificación estructural (junto a codeína), no lleva modificador de pH ni sacarosa, y como aglutinante utiliza povidona K30, por lo que se alcanza la  $C^{\max}$  en un  $t^{\max}$  de entre 1 y 2 horas [24].

En los granulados efervescentes (4 medicamentos), encontramos la presencia de povidona como aglutinante, como base débil aparece el carbonato de sodio anhidro en todos los casos,

y como ácido débil encontramos ácido málico en dos de las formulaciones, y ácido cítrico en las otras dos. Además, la presencia de ibuprofeno base, indica que tras su reconstitución obtendremos un preparado tipo suspensión.

El único comprimido efervescente de ibuprofeno comercializado en este país lo constituye la Couldina<sup>®</sup>, que utiliza el principio activo en forma de ibuprofeno-lisina. Además, también posee como principios activos clorfenamina y fenilefrina. Su formulación incluye la mezcla efervescente, ácido cítrico anhidro (ácido débil) y bicarbonato de sodio (base débil), aspartamo y sacarina sódica (edulcorantes) para enmascarar el sabor amargo, y povidona K30 (aglutinante). Este último, y el hecho de no presentar excipiente de compresión directa en su formulación, son factores que indican que se han fabricado por compresión previa granulación (húmeda o seca). Además, se incluye la crospovidona (superdisgregante), que facilita la disgregación del comprimido; y el docusato de sodio (agente antifricción) [25].

De los 61 comprimidos recubiertos que se comercializan en nuestro país, la gran mayoría (56) utilizan el ibuprofeno base, 3 emplean dexibuprofeno y dos lo hacen en forma de sal, uno con L-arginina y otro con lisina. En la mayoría de los casos se trata por tanto de una película de confort, cuyo polímero de recubrimiento suele ser la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). No obstante, existen dos medicamentos, el Astefor<sup>®</sup> y el Neobrufen con codeína<sup>®</sup>, que incluyen en dicha película Eudragit<sup>®</sup> L 30 D-55 (copolímero ácido metacrílico y acrilato de etilo en proporción 1:1 soluble a pH superior a 5,5), por lo que ambos medicamentos son gastroresistentes aunque el fabricante no lo indique en su denominación del medicamento.

En cuanto al núcleo de la formulación, destaca la presencia mayoritaria de la celulosa microcristalina, excipiente de compresión directa típicamente empleado en comprimidos, dada sus propiedades cohesivas y plásticas [26]. Pero también encontramos aglutinantes típicos como almidón de maíz, almidón de maíz pregelatinizado, HPMC o povidona, o incluso la sacarosa, que como ya comentamos en los granulados podía ejercer esta función, por lo que resulta imposible en base exclusivamente a su formulación, establecer su técnica de elaboración.

Por último, hay que señalar que existe un comprimido de liberación prolongada, Neobrufen Retard<sup>®</sup>, el cual es una matriz hidrófila que contiene goma xantan en su formulación [27].

En cuanto a las cápsulas, su número es muy reducido, pues sólo se comercializan 5, dos de gelatina duras y tres de gelatina blandas. Las blandas incluyen en su formulación un alcalinizante (NaOH), para facilitar la solubilización del principio activo, lo que conduce a un  $t^{\max}$  de 32,5 minutos, sin que el paciente perciba el sabor amargo. Todas las cápsulas blandas comercializadas incluyen en su formulación como solubilizante Macrogol 600<sup>®</sup>. Además, se encontraba en el mercado unas cápsulas blandas masticables dirigidas al público infantil (Nurofen junior<sup>®</sup>), con menor dosis de fármaco, sólo 100 mg, y formuladas con modificadores del pH de carácter ácido, el cítrico y fumárico, para evitar la solubilización del ibuprofeno y que se perciba su sabor amargo al masticarlas, por lo que su  $t^{\max}$  oscila entre 1-2 horas, pero desde el 6 de septiembre del 2021 se encuentran suspendidas. Su forma cuadrada revelaba su fabricación por el método Schärer [28].

### 3.2.3. Formas de administración tópica

Las preparaciones de administración tópica son una buena alternativa a los tratamientos orales ya que ejercen su acción en el lugar de aplicación, consiguiendo un efecto terapéutico local sin pasar al torrente sanguíneo y sin provocar por tanto efectos sistémicos ni los efectos gastrolesivos. En el caso de los medicamentos comercializados con ibuprofeno encontramos dos tipos, Diltix<sup>®</sup> una solución para pulverización cutánea y 15 geles hidrófilos, 2 formulados con poliacrilatos más conocidos por su marca registrada Carbopol<sup>®</sup>, y los 13 restantes con derivados de la celulosa, 11 con la hidroxietilcelulosa y 2 con la hidroxipropilcelulosa. Mientras que los derivados celulósicos gelifican debido al hinchamiento en medio acuoso que experimentan dada su capacidad de captar moléculas de agua, los carbopoles lo hacen por cambio de pH [29], por lo que suelen requerir en la formulación la presencia de una base, que el caso de los geles de ibuprofeno es la diisopropanolamina. En la mayoría de las formulaciones encontramos isopropanol, muy usado en formas tópicas como promotor de la penetración. En cuanto al sistema

de aplicación, 12 están envasados en los tradicionales tubos de aluminio, y 3 (Ibudol®, Ibustick® y Madariaga®) en un sistema con aplicador de bola o roll-on, de mejor aceptación por parte del paciente, ya que consiguen un ligero masaje con el propio dispositivo, lo que facilita la penetración del fármaco, y además logran su aplicación de una forma muy higiénica.

### 3.2.4. Formas de administración parenteral

Existen 7 medicamentos de administración parenteral. Uno en forma de solución inyectable indicado para el tratamiento del conducto arterioso persistente hemodinámicamente significativo en recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional y seis que se administran mediante perfusión, (5 en forma de solución para perfusión a diferentes dosis, y 1 en forma de concentrado para solución para perfusión), cuya indicación se restringe al tratamiento sintomático a corto plazo del dolor agudo moderado y de la fiebre, cuando la administración oral es inapropiada. Como se indica en sus fichas técnicas, se formulan a un pH ligeramente básico que oscila entre 7,8 y 8,4, con lo que se logra la fácil solubilización del fármaco.

### 3.3. Aspectos prácticos para la elección del medicamento

Para finalizar, una vez que hemos comentado los aspectos biofarmacéuticos y farmacocinéticos más destacado de los medicamentos, queremos considerar también los económicos, en muchas ocasiones el criterio de elección, a fin de aportar una visión global que conjugue ambos factores a la hora de ayudar, tanto al farmacéutico en su labor informativa como al posible paciente, a la hora de la elección de aquella presentación que más se adapte a sus necesidades. Se han elegido

para ello los medicamentos para los que no es necesaria la prescripción médica y cuyo único principio activo sea ibuprofeno (Tabla 2).

En cuanto a las formas líquidas orales ya preparadas, dirigidas sobre todo a público infantil, formuladas como suspensión con ibuprofeno base, podemos optar entre dos opciones. Preparaciones multidosis en frasco con jeringa dosificadora, con 20 o 40 mg/ml en envases de 100, 150 o 200 ml, más económicas con un precio muy variable dado su variabilidad de presentación, que oscila entre 2,5 y 7,5 € aproximadamente, o unidosis en forma de sobres con 20 unidades, con un coste alrededor de los 8 €.

Si prefiere una forma líquida oral de preparación extemporánea, el formato más extendido es el de 20 unidades con 400 mg de principio activo. La opción más económica son los granulados para solución, cuyo precio alrededor de los 6 €, con la gran ventaja de presentar el fármaco en forma de sal con arginina. Los polvos para suspensión formulados con lisinato, aunque muestran un precio similar, sólo incluyen 12 unidades, por lo que comparativamente con los anteriores resultan más caros, sin presentar ninguna mejora farmacocinética. Las opciones de las formas efervescentes parecen a priori poco recomendables, pues no aportan mejoras significativas, y que en el caso de los granulados presentan un coste superior alrededor de los 8 €, y menor dosis (200 mg), estando además formulados con ibuprofeno base. Los comprimidos efervescentes, aunque incluyen el fármaco formulado con lisina, su alto precio, superior a los 11 €, desaconseja a priori su elección.

Si optamos por una forma sólida oral, la forma más habitual y económica son los comprimidos

**Tabla 2.** Tabla resumen de las características más destacadas a la hora de elegir medicamento cuyo principio activo sea ibuprofeno

Fórmula molecular	Rango de dosis	Envases	Rango de precio (€)	Principio activo
Formas líquidas orales ya preparadas	20 - 40 mg/ml	100, 150 o 200 ml; unidosis (20 sobres)	2,5 – 8,0	Ibuprofeno base
Formas líquidas orales de preparación extemporánea	200 - 400 mg	Hasta 20 unidades	6,0 – 11,0	Ibuprofeno base, lisinato y arginato
Formas sólidas orales	200 - 400 mg	Hasta 20 unidades	2,0 – 9,0	Ibuprofeno base, dexibuprofeno, lisinato y arginato
Formas tópicas	50 mg/g	Roll-on, en tubo o en spray	6,0 – 9,0	Ibuprofeno base

recubiertos formulados con ibuprofeno base a 400 mg, cuyo precio ronda los 5 €. Si optamos por una forma de rápida absorción, podemos elegir el formato comprimido formulado con ibuprofeno en forma de sal con L-arginina (con un leve aumento de precio), aunque la opción más recomendable serían las cápsulas blandas, con ibuprofeno base, donde existe una presentación con un precio similar al de los comprimidos.

Si se elige administración tópica, la opción más económica son los geles envasados en tubo, con un coste variable entre 6 y 8,5 € aproximadamente, el precio se incrementa levemente en el formato roll-on, pero cuenta con la ventaja de un mejor aprovechamiento del producto y una administración más higiénica, por lo que serían una opción para tener en cuenta a la hora de recomendarlo. También se puede optar por un sistema solución en forma de pulverización, existiendo una única presentación cuyo coste supera ligeramente los 9 €.

En este apartado, no se han contemplado las **formas parenterales**, ya que todas son de uso hospitalario, por lo que el paciente no tiene ninguna capacidad de elección.

#### 4. Conclusiones

En CIMA se recogen 166 medicamentos que contienen ibuprofeno, en una amplia variedad de formas farmacéuticas de administración tanto oral, tópica como parenteral, por lo que se puede optar por aquella que más se adapte a las necesidades del paciente, si bien las orales con 143 medicamentos son las presentaciones mayoritarias.

El principio activo se formula habitualmente como base en forma racémica, aunque también existen medicamentos con el isómero más activo (dexibuprofeno) o su combinación con arginina o lisina en forma de sal, ya sea aislado o en combinación con otros fármacos, en un intervalo de

dosis que oscila entre los 200 y 800 mg para las formas sólidas orales.

Existen un gran número de medicamentos genéricos, que podemos justificar en base a que su patente expiró hace casi 40 años y que, aunque el fármaco no pertenece a la clase I, se puede acoger al procedimiento de bioexención, dada su rápida disolución.

La formulación de las formas líquidas orales se mostró muy condicionada por las características fisicoquímicas del fármaco (baja solubilidad acuosa, pKa y, sobre todo, su sabor amargo), por lo que predominan las de tipo suspensión.

El ibuprofeno o dexibuprofeno administrado de forma oral conduce a una  $t^{\max}$  entre 1-2 horas, para reducirla, existe la posibilidad de formularlo en forma de cápsulas blandas ( $t^{\max}$  32,5 minutos), o formar sales con lisina incluyendo  $\beta$ -ciclodextrina en la formulación ( $t^{\max}$  30 minutos) o combinarlo con L-arginina ( $t^{\max}$  20 minutos). Los aminoácidos consiguen un inicio más rápido en su acción terapéutica gracias a un mecanismo de transporte activo y la complejación con ciclodextrinas es una forma muy original de conseguir un aumento en la solubilidad del fármaco minimizando la percepción de su sabor amargo.

A la hora de la correcta elección por parte del paciente o su recomendación por el farmacéutico, además del tipo de presentación, las diferentes dosis y unidades, y su precio, se han de tener en cuenta las posibles mejoras en sus características farmacocinéticas, ya que, en algunas ocasiones, no supone un gran aumento de coste. De igual forma, no siempre el aumento de coste en el medicamento supone una mejora en su eficacia, por lo que su elección debe estar correctamente justificada.

#### Conflicto de intereses

Los autores no declaran ningún conflicto de intereses.

#### Referencias bibliográficas

1. Adams SS, Cobb R. Non-steroidal antiinflammatory drugs. Prog Med Chem. 1967;5:59-138. doi: 10.1016/s0079-6468(08)70442-9
2. Rainsford KD. Fifty years since the discovery of ibuprofen. Inflammopharmacology. 2011;19(6):293-7. doi: 10.1007/s10787-011-0103-7
3. Bayer®. Historia del ibuprofeno [Internet]. [consultado 19 noviembre 2021]. Disponible en: <https://www.pediatrico.actron.com.ar/es/ibuprofeno/historia-del-ibuprofeno/>



4. Atkinson HC, Stanescu I, Frampton C, Salem II, Beasley CPH, Robson R. Pharmacokinetics and Bioavailability of a Fixed-Dose Combination of Ibuprofen and Paracetamol after Intravenous and Oral Administration. *Clin Drug Investig*. 2015;35(10):625–32. doi: 10.1007/s40261-015-0320-8
5. Centro de investigación de medicamentos. CIMA [Internet]. España. [consultado 19 julio 2022]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
6. Centro de investigación de medicamentos. CIMA [Internet]. España. [consultado 19 julio 2022]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
7. Centro de investigación de medicamentos. CIMA [Internet]. España. [consultado 19 julio 2022]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
8. Centro de investigación de medicamentos. CIMA [Internet]. España. [consultado 19 julio 2022]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
9. Centro de investigación de medicamentos. CIMA [Internet]. España. [consultado 19 noviembre 2021]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
10. Drugbank Database. Ibuprofen. DrugBank Online [Internet]. [consultado 19 noviembre 2021]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01050>
11. Stoyanova K, Vinarov Z, Tcholakova S. Improving Ibuprofen solubility by surfactant-facilitated self-assembly into mixed micelles. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2016;36:208-15. doi: 10.1016/j.jddst.2016.10.011
12. Alonso-Cuenca TR. Comparación y características farmacéuticas de comprimidos de ibuprofeno genéricos [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2015. 279 p.
13. US Pharmacopeia. USP 43. Ibuprofen. 2020.
14. Bushra R, Aslam N. An overview of clinical pharmacology of ibuprofen. *Oman Med J*. 2010;25(3):155–61. doi: 10.5001/omj.2010.49
15. Jiménez-Redondo AM, Berges-Abanades L. Composiciones farmacéuticas líquidas de base acuosa en forma de suspensión para la administración por vía oral de ibuprofeno [patente]. WO2003047550A1. Junio, 2003.
16. Haraguchi T, Okuno T, Nishikawa H, Kojima H, Ikegami S, Yoshida M, et al. The relationship between bitter taste sensor response and physicochemical properties of 47 pediatric medicines and their biopharmaceutics classification. *Chem Pharm Bull*. 2019;67(12):1271–7. doi: 10.1248/cpb.c19-00508
17. Jiménez-Gordillo MD. Mecanismos implicados en la gastroprotección mediada por ibuprofeno/L-arginina [tesis doctoral]. Sevilla: Universidad de Sevilla; 1999. 180 p.
18. Bonabello A, Galmozzi MR, Canaparo R, Isaia GC, Serpe L, Muntoni E, Zara GP. Dexibuprofen (S(+)-isomer ibuprofen) reduces gastric damage and improves analgesic and antiinflammatory effects in rodents. *Anesth Analg*. 2003;97(2):402-8. doi: 10.1213/01.ANE.0000073349.04610.42
19. Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. *Pharm Res*. 1995;12(3):413–20. doi: 10.1023/a:1016212804288
20. Subirán R. Bioexenciones [trabajo fin de grado]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2018. 20 p.
21. Salústio PJ, Feio G, Figueirinhas JL, Pinto JF, Cabral Marques HM. The influence of the preparation methods on the inclusion of model drugs in a  $\beta$ -cyclodextrin cavity. *Eur J Pharm Biopharm*. 2009;71(2):377–86. doi: 10.1016/j.ejpb.2008.09.027
22. Wang R, Zhou H, Siu SWI, Gan Y, Wang Y, Ouyang D. Comparison of three molecular simulation approaches for cyclodextrin-ibuprofen complexation. *J Nanomater*. 2015;193049. doi: 10.1155/2015/193049
23. Pereva S, Nikolova V, Sarafska T, Angelova S, Spassov T, Dudev T. Inclusion complexes of ibuprofen and  $\beta$ -cyclodextrin: Supramolecular structure and stability. *J Mol Struct*. 2020;1205:127575. doi: 10.1016/j.molstruc.2019.127575

24. Centro de investigación de medicamentos. CIMA [Internet]. España. [consultado 19 julio 2022]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/75575/FT\\_75575.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/75575/FT_75575.html)
25. Centro de investigación de medicamentos. CIMA [Internet]. España. [consultado 19 julio 2022]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81807/FT\\_81807.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81807/FT_81807.html)
26. Mallick S, Pradhan SK, Mohapatra R. Effects of microcrystalline cellulose based ibuprofen tablet formulation on compaction. *Int J Biol Macromol*. 2013;60:148-55. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2013.05.021
27. Centro de investigación de medicamentos. CIMA [Internet]. España. [consultado 19 julio 2022]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81807/FT\\_81807.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81807/FT_81807.html)
28. Centro de investigación de medicamentos. CIMA [Internet]. España. [consultado 19 julio 2022]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82519/FT\\_82519.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82519/FT_82519.html)
29. Koleng JJ, McGinity JW. Carbomers. En: Rowe R, Sheskey P, Owen S, editores. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 5ª ed. London. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2006. p. 111-5.

Este trabajo debe ser citado como:

Mejías C, Ginés-Dorado JM. Generalidades de los medicamentos comercializados en España que contienen ibuprofeno: Aspectos prácticos para su elección. *Rev Esp Cien Farm*. 2022;3(1):72-81.