



Desarrollo de geles masticables de ibuprofeno para pacientes pediátricos

Development of ibuprofen chewable gels for pediatric patients

REINALDO J ARISTIMUÑO^{*1}, OMAR G CARMONA², IVÁN A MOGNA³, LEXANDRA D OLIVAR⁴,
ADRIANA P RAMOS⁵, GREGORY J ROSAL⁶

Resumen

El desarrollo de geles masticables de ibuprofeno dirigidos a pacientes pediátricos en edad escolar supone retos tanto de investigación documental, como tecnológicos al momento de su manufactura. Se realizaron los estudios de preformulación y pruebas previas al principio activo, el ibuprofeno, y a los diferentes excipientes para lograr características que no comprometan la eficacia y seguridad del medicamento, ni la aceptabilidad por parte del paciente. La principal limitante de esta formulación es el sabor amargo del ibuprofeno. Para disminuirlo se recurrió al uso de las tecnologías que implican el enmascaramiento del sabor, tales como la incorporación de Ibuprofeno suspendido en la formulación, ya que el ibuprofeno suspendido retrasa la aparición del sabor amargo en comparación con el parcialmente disuelto. En segundo lugar, la supresión cognitiva central mediante la adición de sacarina como edulcorante que compite con las moléculas de ibuprofeno por las proteínas de las células receptoras; y finalmente la supresión periférica mediante la adición de gluconato de calcio y acetato de sodio. Los iones sodio y calcio modifican el receptor de sabor y disminuyen su afinidad por la molécula de ibuprofeno. Se aplicaron herramientas estadísticas, diseño factorial y diseño de experimentos con mezclas simplex centroide para delimitar el número de experimentos en base a las variables dependientes "sabor" y "consistencia" e independientes el porcentaje de acetato de sodio y gretina, respectivamente. Se obtuvo una matriz de cinco experimentos y se seleccionó el número dos como la "mejor fórmula". Se definió, en base a principios tecnológicos la técnica de manufactura ideal.

Palabras clave: Gel masticable, sabor amargo, ibuprofeno, paciente pediátrico

Abstract

The development of chewable ibuprofen directed to school-age pediatric patients requires both documentary research and technological challenges at the time of their manufacture. Preformulation studies and prior tests of the active principle, ibuprofen, and the different excipients were carried out to achieve characteristics that do not compromise the efficacy and safety of the drug, nor the acceptability by the patient. The main limitation of this formulation is the bitter taste of ibuprofen. To reduce it, the use of technologies involving taste masking was used, such as the incorporation of suspended ibuprofen in the formulation, since suspended ibuprofen delays the onset of a bitter taste compared to a partially dissolved one. Second, central cognitive suppression by adding saccharin as a sweetener that competes with ibuprofen molecules for receptor cell proteins; and finally peripheral suppression by adding calcium gluconate and sodium acetate. Sodium and calcium ions modify the taste receptor and decrease its affinity for the ibuprofen molecule. Statistical tools, factorial design, and design of experiments with centroid simplex mixtures were applied to delimit the number of experiments based on the dependent variables' "taste" and "consistency" and independent of the percentage of sodium acetate and gelatin, respectively. A matrix of five experiments was obtained and number two was selected as the "best formula". Based on technological principles, the ideal manufacturing technique was defined.

Keywords: Chewable gel, bitter taste, ibuprofen, pediatric patient

Universidad Central de Venezuela, Facultad de Farmacia "Dr. Jesús María Bianco", Mención Tecnología Industrial.
Correspondencia: reinaldoaristi16@gmail.com.

Orcid: [10000-0002-9333-1516](https://orcid.org/0000-0002-9333-1516)

[50000-0002-5381-5882](https://orcid.org/0000-0002-5381-5882)

[20000-0003-3197-8610](https://orcid.org/0000-0003-3197-8610)

[60000-0001-9362-5648](https://orcid.org/0000-0001-9362-5648)

[30000-0003-2765-0487](https://orcid.org/0000-0003-2765-0487)

[40000-0002-5387-2801](https://orcid.org/0000-0002-5387-2801)

DOI: [10.54305/RFFUCV.2023.86.1-2.5](https://doi.org/10.54305/RFFUCV.2023.86.1-2.5)

Disponible: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff

Recepción: 27/02/2023

Aprobación: 25/04/2023

Rev. Fac. Farmacia 86(1y2): 34-43. 2023

Introducción

Durante las últimas décadas, el sector farmacéutico es uno de los rubros donde más se invierte en investigación y desarrollo (I+D) en el mundo (Castro Quesada, 1969). Por este motivo, la industria farmacéutica ha buscado siempre optimizar o adecuar el desarrollo de formulaciones farmacéuticas a ser administradas por vía oral. El uso de medicamentos por esta vía resulta ser una tarea complicada, y más cuando de niños se trata, a pesar de que esto resulte en un beneficio para la salud en dichos pacientes.

Los niños suelen ser menos tolerantes con los sabores y las texturas de los alimentos, ya que ante cualquier estímulo con algo desconocido o poco agradable, expresan desagrado y rechazo, complicando el consumo de dicho alimento nuevamente en un futuro, y que, en el caso de los medicamentos no es diferente. La forma farmacéutica en la cual se presenta el fármaco para su administración en este tipo de pacientes es de suma importancia, ya que de eso depende el éxito de la terapia y de que no se generen experiencias traumáticas para los niños en torno al uso de la medicación. La vía de administración de preferencia para este tipo de pacientes es la oral, idealmente jarabes y suspensiones para su fácil deglución, sin embargo, no es siempre posible debido a la idiosincrasia de algunos fármacos. En Estados Unidos de Norteamérica para el año 2001, de 41,000 ensayos clínicos controlados con medicamentos, solamente 200 correspondían a estudios que potencialmente podrían permitir el uso de nuevos fármacos en pacientes pediátricos. Esta realidad coloca a los niños en una posición de desventaja con relación a los adultos, haciendo más lenta

su posibilidad de acceso a terapias más modernas y efectivas, obligándolos a tomar presentaciones de medicamentos (tabletas, cápsulas, grageas) diseñadas para tratar a pacientes adultos, por lo que se dificulta la dosificación e ingesta por parte de los niños. Como consecuencia de lo anterior mencionado, en varios foros internacionales a los niños se les ha llamado "huérfanos terapéuticos" (Arguedas y Mohs, 2001).

El ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) derivado del ácido propiónico, es una mezcla racémica de enantiómeros R y S que tiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Este fármaco se administra por vía oral y se comercializa en la actualidad en varias formas farmacéuticas (suspensión, grageas, tabletas convencionales y de liberación controlada). Debido a su seguridad terapéutica, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó su uso como analgésico, antipirético y antiinflamatorio sin prescripción médica en el año 1984 (Barrios y col., 2019; Martindale. 2000: A. Wolters Kluwer Company., 2000; Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, 2001; Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2000).

La principal limitante del ibuprofeno en las formulaciones, es su sabor amargo. Es por ello por lo que se planteó la posibilidad de desarrollar una formulación de geles masticables de ibuprofeno que cumplan con características organolépticas adecuadas, pH, tiempo de desintegración y control de peso. Con ello se pretende que estos geles masticables sean una alternativa cómoda y sencilla de administrar por los cuidadores de los pacientes que ayude a solventar las necesidades terapéuticas de la población pediátrica en Venezuela.

El principal reto para lograr dicho objetivo fue enmascarar el sabor amargo del principio activo, por lo que se optó por mantenerlo suspendido en la matriz de gelatina, donde adicionalmente se utilizaron técnicas de enmascaramiento, como lo son la supresión cognitiva central, mediante el empleo de edulcorantes no calóricos como la sacarina y la supresión periférica obtenida por el empleo de iones de calcio y sodio, que fueron aportados por el uso de gluconato de calcio y acetato de sodio, respectivamente (Villegas-Ruiz y col., 2010).

Es por lo expuesto que, el presente estudio tuvo como objetivo el desarrollar geles masticables de ibuprofeno dirigidos a pacientes pediátricos. Para ello, se procedió a la realización de la revisión bibliográfica y antecedentes de geles masticables de ibuprofeno, a realizar estudios de preformulación a los excipientes que serán utilizados tentativamente para la elaboración de los geles masticables, a efectuar pruebas preliminares para evaluar selección, comportamiento y proporción de excipientes a utilizar en los geles masticables, a determinar las variables dependientes e independientes para el tratamiento estadístico pertinente, a decodificar la matriz factorial para establecer una fórmula final cuali-cuantitativa para la formulación de geles masticables de ibuprofeno y a establecer la técnica de manufactura para los geles masticables de ibuprofeno.

Materiales y métodos

La investigación fue de tipo experimental, cuantitativa, prospectiva y longitudinal ya que se llevó a cabo con el fin de describir

y establecer los excipientes idóneos para la formulación de geles masticables de ibuprofeno dirigidos a pacientes pediátricos con una edad comprendida entre 5 y 7 años. Constó de tres etapas, la revisión bibliográfica, la parte experimental donde se realizaron las pruebas preliminares y fórmulas en base a un diseño factorial, y por último las conclusiones y recomendaciones en base a los resultados obtenidos en la parte experimental.

PRUEBAS PRELIMINARES

Las primeras pruebas se realizaron con la finalidad de determinar el peso promedio de los geles masticables con los moldes utilizados, se prepararon geles masticables empleando únicamente grenetina, glucosa y agua a diferentes concentraciones, a la formulación resultante se le procedió a determinar el peso a veinte unidades por separado y calcular el peso promedio. La formulación que presentó las mejores características, y fue la que se utilizó para determinar el peso promedio de los geles masticables, fue la que contenía las proporciones de los componentes de Grenetina 20%, Glucosa 20% y Agua 60%.

Posteriormente, se realizaron estudios con los diferentes excipientes a utilizar para obtener una consistencia adecuada de los geles masticables y un sabor agradable de los mismos a través de los métodos de supresión cognitiva central y supresión periférica mediante la incorporación de enmascarantes de sabor y edulcorantes.

Con estas pruebas preliminares se logró determinar las concentraciones a emplear de cada uno de los excipientes, exceptuando la grenetina y el acetato de sodio, los cuales serán incorporados en el diseño factorial, Tabla I.

Las concentraciones de los componentes a emplear en la formulación, así como las funciones de los mismos fueron:

- **Ibuprofeno:** principio activo al 11,56%, que representa 200 mg de ibuprofeno por cada gel masticable y que tiene acciones como antipirético, analgésico y antiinflamatorio.
- **Grenetina:** es agente de cuerpo, el cual brinda consistencia a la formulación, se determinará la concentración óptima en el diseño factorial (Lascurain, 2012).
- **Glucosa:** a una concentración de 20%, la cual otorga elasticidad a la formulación además de brindar un leve dulzor a la misma
- **Glicerina:** Es utilizado en una concentración de 10% y se emplea para levigar el principio activo y su sabor dulce ayuda a enmascarar el sabor amargo del ibuprofeno.
- **Gluconato de calcio:** es utilizado como agente enmascarante del sabor amargo empleado al 1%. Se utilizó una solución de gluconato de calcio al 10% (Lawless y col., 2013).
- **Sacarina:** edulcorante no calórico. Su sabor dulce ayuda a enmascarar el sabor amargo del principio activo. Se utilizó al 0,4% en la formulación.
- **Benzoato de sodio:** agente preservante empleado al 0,2%.
- **Acetato de sodio:** es un agente enmascarante del sabor, el cual determinará la concentración óptima en el diseño factorial.
- **Colorante hidrosoluble rojo:** colorante modificador de propiedades organolépticas, empleado al 0,04%.
- **Saborizante de cereza:** saborizante modificador de propiedades organolépticas utilizado al 0,3%.
- **Agua destilada:** se utilizó como vehículo de la formulación en cantidad suficiente para completar el cien por ciento de esta.

Tabla I.
Fórmula general

| Fórmula general | |
|--|------------|
| Componente | Porcentaje |
| Ibuprofeno | 11,56% |
| Grenetina | Factor B |
| Glucosa | 20% |
| Glicerina | 10% |
| Solución de gluconato de calcio al 10% | 10% |
| Sacarina | 0,4% |
| Benzoato de sodio | 0,2% |
| Acetato de sodio | Factor A |
| Colorante hidrosoluble rojo | 0,04% |
| Saborizante de cereza | 0,3% |
| Agua | cs |

Fuente: Datos propios

DISEÑO FACTORIAL

Una vez culminadas las pruebas preliminares y determinadas las concentraciones de algunos de los excipientes, se procedió a realizar un diseño factorial en base a las concentraciones de grenetina y acetato de sodio, estableciendo estas como variables independientes correlacionadas con las variables

dependientes de consistencia/ tiempo de desintegración y sabor, respectivamente.

El diseño factorial contó con 2 niveles, es decir, un experimento donde los factores K solo puede tener dos niveles. También se utilizó un diseño de experimentos con mezclas Simplex Centroide, estableciendo un centroide que fue la concentración en donde se observaron mejores resultados en las pruebas preliminares (Fernández, 2020).

La optimización de la aceptabilidad sensorial es un paso importante en el desarrollo de nuevos productos, y para alcanzar este objetivo, el Diseño Simplex-Centroide de la Metodología de Superficie de Respuesta se ha aplicado con éxito en varias investigaciones (Ricce y col., 2013; Caipo y col., 2015), esta metodología permite la identificación de rangos de las variables que optimizan una respuesta mediante la obtención de una ecuación de respuesta que describe el comportamiento de las variables sin implicar la realización de un conjunto completo de experimentos (Siche y col., 2015; Siche y col., 2016).

El diseño factorial se fijó en base a la siguiente ecuación y se obtuvo como resultado el siguiente cuadro resumen:

Diseño factorial 2^2 , es decir, $2^2=4$ experimentos + 1 centroide = 5 experimentos.

Una vez realizados los cinco experimentos del diseño factorial, se determinó que los geles masticables que presentaban mejores características fueron los de la formulación número 2 (0,03% de acetato de sodio y 13,5% de grenetina), y en segundo lugar la formulación número 4 (0,03% de acetato de sodio y 16,5% de grenetina). A ambas

formulaciones se les realizaron pruebas de control de proceso y una encuesta para evaluar y comparar sus características organolépticas, Tabla II.

Tabla II.

Experimento y concentraciones en base al diseño factorial

| Experimento | Acetato de sodio | Grenetina |
|-------------|------------------|-----------|
| 1 | 0,01 | 13,5 |
| 2 | 0,03 | 13,5 |
| 3 | 0,01 | 16,5 |
| 4 | 0,03 | 16,5 |
| 5 | 0,02 | 15 |

Fuente: Datos propios

CONTROLES EN PROCESOS

En la USP 42 (Davydova, 2018), se describen los siguientes ensayos con sus respectivos criterios de aceptación para los geles masticables:

- Determinación de pH: el valor de pH de la solución debe encontrarse en el rango de mayor estabilidad, que en el caso del ibuprofeno es de 6.
- Uniformidad de peso: ninguna de las 20 unidades pesadas debe estar 10% por encima o por debajo del peso promedio.
- Tiempo de desintegración: los 6 geles masticables colocados en cada una de las cestas del equipo deben desintegrarse en un tiempo no mayor a 15 minutos.

Resultados

Los controles en procesos de fabricación de los geles masticables que se realizaron fueron la determinación de pH, uniformidad

de peso, tiempo de desintegración y propiedades organolépticas.

Determinación de pH. Se realizaron 3 ensayos de medición de pH, y se utilizó un gel masticable por cada ensayo, también se utilizó agua desmineralizada a temperatura ambiente (Tabla III). Como se observa el pH promedio fue de 5,21.

Tabla III.
Resultados de pH de los geles masticables

| N° del ensayo | pH |
|------------------------|-------------|
| 1 | 5,20 |
| 2 | 5,22 |
| 3 | 5,21 |
| Promedio del pH | 5,21 |

Fuente: Datos propios

Uniformidad de peso. En la Tabla IV se indican los datos obtenidos para 20 unidades de geles masticables, para un gel masticable preliminar del 1,7300g del cual se calculó el 10% del criterio de aceptación y da un rango de (1,557 - 1,903) g, siendo el peso promedio de 1,6740 g.

Tiempo de desintegración. Se realizaron 3 ensayos de desintegración con 6 unidades para cada ensayo, agua desmineralizada a $36\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2$ (Tabla V). El tiempo promedio de desintegración fue de 1,05 minutos.

Para hacer una evaluación comparativa de las propiedades organolépticas de la mejor formulación se optó por utilizar el segundo mejor resultado obtenido por el sistema factorial, ya que en el mercado nacional no se dispone de ibuprofeno en presentación de gel masticable. Para efectuar dicha comparación se procedió a realizar una encuesta donde los participantes fueron voluntarios que declararon no ser alérgicos al ibuprofeno y tenían una edad comprendida entre 20 - 50 años. Se

Tabla IV.
Control de peso de los geles masticables

| Unidad de gel masticable | Peso por unidad (g) | Variación con respecto al promedio (%) |
|--------------------------|---------------------|--|
| 1 | 1,6797 | 2,91 |
| 2 | 1,6681 | 3,58 |
| 3 | 1,6643 | 3,80 |
| 4 | 1,6580 | 4,16 |
| 5 | 1,6802 | 2,88 |
| 6 | 1,6459 | 4,86 |
| 7 | 1,6287 | 5,86 |
| 8 | 1,6914 | 2,23 |
| 9 | 1,6721 | 3,35 |
| 10 | 1,7012 | 1,66 |
| 11 | 1,6979 | 1,86 |
| 12 | 1,7041 | 1,50 |
| 13 | 1,6614 | 3,96 |
| 14 | 1,6715 | 3,38 |
| 15 | 1,6660 | 3,70 |
| 16 | 1,6742 | 3,22 |
| 17 | 1,6643 | 3,80 |
| 18 | 1,6752 | 3,17 |
| 19 | 1,6833 | 2,70 |
| 20 | 1,6933 | 2,12 |
| Peso promedio | 1,6740 | |

Fuente: Datos propios

Tabla V.
Resultados del tiempo de desintegración de los geles masticables

| N° del ensayo | Tiempo de desintegración (min) |
|---|--------------------------------|
| 1 | 1,03 |
| 2 | 1,03 |
| 3 | 1,08 |
| Promedio de tiempo de desintegración | 1,05 |

Fuente: Datos propios

evaluaron ciertos aspectos como color, olor, consistencia, textura y sabor, haciendo énfasis en este último.

Discusión

La fiebre en pacientes pediátricos es uno de los motivos más frecuentes de derivación al pediatra y uso de medicamentos (Serwint y col., 2006). Las guías recomiendan el tratamiento de los niños febriles en el hogar a menos que exista la presencia de un problema subyacente grave. En las guías actuales se recomienda paracetamol o ibuprofeno para el tratamiento médico de la fiebre (Wong y col., 2014, Chiappini y col., 2013). Según los pediatras, el buen sabor de un fármaco y la facilidad para tragarlo, marcan la diferencia entre el éxito y el fracaso en el tratamiento (Winzenburg, 2009).

Uno de los mayores obstáculos para completar el tratamiento en el 90% de los pacientes pediátricos es el sabor desagradable (Walsh y col., 2014), por ello prescribir a los niños un antipirético agradable al paladar disminuirá las dificultades experimentadas por sus padres y aumentará el cumplimiento del medicamento por parte del paciente.

El presente estudio tuvo como objetivo el desarrollar geles masticables de ibuprofeno dirigidos a pacientes pediátricos. Nuestros resultados demuestran que la formulación 2 presentó un peso promedio de 1,6740 g, el cual se encuentra dentro del criterio de aceptación, aunado que ninguno de los valores obtenidos supera el 10% permitido para aprobar el ensayo. Se asume que todos los geles masticables tienen la cantidad de principio activo que se declara en el producto final, cumpliendo con los estándares de peso para este producto farmacéutico. Por su parte, el promedio del pH obtenido de la formulación 2 fue de 5,21. Considerando que el pH de estabilidad del ibuprofeno es de 6, el valor promedio de

pH obtenido se considera cercano a su pH de estabilidad. Se asume entonces que el ibuprofeno está en un medio estable y no compromete la estabilidad ni eficacia de la formulación. El tiempo de desintegración de la formulación 2, en medio acuoso a 37°C, fue de 1,05 minutos. Es importante resaltar que para este trabajo se utilizó el criterio de Tiempo de desintegración de tabletas debido a que no existe en la USP 42 un criterio de aceptación para el tiempo de desintegración de geles masticables.

En relación con las propiedades organolépticas, en la presente formulación no fue posible eliminar por completo el sabor amargo que genera el ibuprofeno, sin embargo, se pudo atenuar de manera considerable dicho sabor con el uso de edulcorantes no calóricos y iones como el calcio y sodio. Nuestros hallazgos muestran que la formulación presentó un color rojo uniforme y nítido el cual hace alusión a la cereza. Mientras que la textura presenta un aspecto firme y flexibilidad moderada ideal para masticar y deglutir.

La formulación presentó una concentración de Ibuprofeno, como principio activo al 11,56%, que representa 200 mg de ibuprofeno por cada gel masticable y que tiene acciones como antipirético, analgésico y antiinflamatorio. La concentración es superior a la reportada por Paz Martín-Viaña y col. (2009) quienes desarrollaron la formulación de suspensión oral de ibuprofeno 100 mg/5mL para uso pediátrico; la cual cumple con los requisitos fisicoquímicos, microbiológicos y toxicológicos exigidos para una suspensión farmacéutica de uso en humanos, y resulta estable por un período de 24 meses, bajo las condiciones de almacenamiento y envase en que ha sido ensayado.

Al evaluar la encuesta se encontró que los voluntarios que participaron escogieron la formulación número 2 como aquella que presenta las mejores propiedades organolépticas, sin embargo, indicaron que existía un sabor amargo en la forma de dosificación que seleccionaron como la mejor. Al respecto, Aksöz y col. (2019) en un estudio para determinar los preparados de paracetamol e ibuprofeno preferidos en cuanto a sabor y olfato en el tratamiento de niños de forma ambulatoria y demostraron que todas las preparaciones de paracetamol e ibuprofeno son generalmente aceptables en cuanto a su sabor y olor. Sin embargo, prescribir a los niños un antipirético agradable al paladar disminuirá las dificultades experimentadas por sus padres y aumentará el cumplimiento del medicamento por parte del paciente.

Conclusiones

Para la formulación de geles masticables como forma farmacéutica no se requieren equipos ni recursos vanguardistas, sin embargo, uno de los mayores retos es lograr enmascarar los sabores desagradables de la mayoría de los principios activos, por lo que se procede a incorporar en la formulación edulcorantes no calóricos, saborizantes y enmascarantes. En este caso, el ibuprofeno presenta un sabor amargo característico, por lo cual se recurrió a la supresión cognitiva central y la supresión periférica como técnicas de enmascaramiento mediante la incorporación de sacarina, saborizante de cereza, gluconato de calcio y acetato de sodio para lograr enmascarar dicho sabor. No obstante, a pesar de que se logró disminuir la intensidad en la percepción de este, no se logró eliminar por completo el sabor amargo y picor que

deja el ibuprofeno al momento de deglutir el gel masticable, por ello, dentro de nuestras recomendaciones, se menciona utilizar un ibuprofeno recubierto, así como el empleo de otro edulcorante que permitan enmascarar mejor el sabor del principio activo.

Recomendaciones

La formulación que resultó de esta investigación tiene varios aspectos que, de mejorarse, modificaría el nivel de calidad y posiblemente la aceptación por parte de los pacientes de la formulación final:

1. Emplear un ibuprofeno modificado, es decir un ibuprofeno recubierto que podría permitir un mejor enmascaramiento del sabor debido a que se disminuye la velocidad de disolución del principio activo evitando el mal sabor y molestia en la garganta.
2. Emplear edulcorantes no calóricos o nutritivos (ENN) que estén permitidos en niños: existe un consenso con respecto al uso de ENN en pacientes pediátricos y un interés por parte de la comunidad pediátrica en la investigación para evaluar la seguridad y posible uso de estos aditivos en niños sanos y en algunas patologías. Entre los ENN aprobados para el consumo humano como aditivo alimentario la FDA ha aprobado dos edulcorantes no calóricos para su uso en niños: el advantame y el extracto de la fruta Luo han guo (monk fruit), sin embargo, no ha prohibido ni restringido el resto.
3. Proponer ante un Comité de Ética una prueba de sabor en niños: aunque la formulación está dirigida a pacientes pediátricos en una edad escolar (6

años), las pruebas de sabor y demás propiedades organolépticas fueron realizadas por un grupo de personas de edades comprendidas entre 20-50 años, esto es debido a que por razones éticas no se debe exponer a niños a una investigación sin que antes exista una aprobación de dicha investigación por un Comité de Ética que vele por la dignidad e integridad de los pacientes pediátricos.

4. Pruebas de estabilidad de la formulación: para realizar un estudio completo de los geles masticables de ibuprofeno se recomienda realizar ensayos de estabilidad acelerado y de estabilidad natural. Esto con la finalidad de determinar el tiempo de vida útil de esta formulación.
5. Evaluar sistemas envase-cierre: el sistema envase-cierre tiene la finalidad de proteger la forma farmacéutica y de asegurar la integridad de ésta última, por esta razón la elección del mismo es un factor muy importante a considerar al momento del desarrollo de nuevas formulaciones farmacéuticas. Se recomienda como envase primario un blíster de cloruro de polivinilo (PVC) con la forma del gel masticable sellado con una lámina de aluminio debido a que evita el contacto entre los geles masticables previniendo la adhesión entre ellos, además este material es una excelente barrera contra el agua y oxígeno.

Referencias

- Aksöz E, Yazıcı S, Korkut O, Yılmaz N, Çelik T. 2019. A taste preference study in pediatric patients: Paracetamol and ibuprofen. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 9(1):10-16.
- Arguedas Arguedas O, Mohs Villalta E. 2001. La nueva Regla Pediátrica y los ensayos clínicos controlados. *Acta Médica Costarricense* 43(1): 03-04.
- Barrios L, Correa A, Gomendio S, Machado A. 2019. Ibuprofeno: ¿fármaco seguro?. *Salud Mil* 38(1):46-55.
- Caipo Y, Gutiérrez A, Julca A. 2015. Optimization by mixtures design of the acceptability of an energy bar from quinoa (*Chenopodium quinoa*), amaranth (*Amaranthus caudatus*) and cañihua (*Chenopodium pallidicaule*) evaluated in children. *Agroindustrial Science* 5(1), 61-67.
- Castro Quesada C. 1969. Investigación Y Desarrollo (I+D) y La Dependencia Económica. *Revista Nacional de Administración* 2(1):125-34.
- Chiappini E, D'Elisio S, Mazzantini R, Becherucci P, Pierattelli M, Galli L, de Maritono M. 2013. Adherence among Italian paediatricians to the Italian guidelines for the management of fever in children: a cross-sectional survey. *BMC Pediatr* 13:210.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2000. Catálogo Especialidades Farmacéuticas. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; p.1577-9.
- Davydova N. 2018. USP Dietary Supplements Stakeholder Forum. USP Chewable Gels Monographs Disponible en: <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/stakeholder-forum/chewable-gels.pdf>.
- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 47 ed. Lima: Ediciones PLM; 2001. p. 1715-6.
- Fernández S. 2020. Tesis de maestría. Diseño de experimentos: Diseño factorial. Universidad Politécnica de Cataluña. España. <https://doi.org/10.1002/ebch.1978>.
- Lascurain G. 2012. Grenetina: proteína clave de la buena salud. *Vida sana*. Disponible en: <https://finance.yahoo.com/blogs/vida-sana/grenetina-proteina-clave-la-buena-salud-192324274.html>.
- Lawless HT, Rapacki F, Horne J, Hayes A. 2013. The taste of calcium and magnesium salts and anionic modifications. *Food Quality and Preference* 14(4):319-25.
- Martindale. The complete drug reference. 32 ed. London: Staff; 2000. p. 90.
- Paz Martín-Viaña N, Morales Lacarrere IG, Gil Apán JM, Casanave Guanaluze D, Barzaga Fernández P, Núñez Gomero R. 2009. Desarrollo de la formulación de la suspensión oral de ibuprofeno 100 mg/5 mL para uso pediátrico. *Revista*

- Cubana de Farmacia 43(2):1-11.
- Ricce C, Leyva M, Medina I, Miranda J, Saldarriaga L, Rodriguez J, Siche R. 2013. Using waste of La Libertad agroindustry in developing a bread. *Agroindustrial Scienc* 3(1), 41-4.
- Serwint JR, Thoma K, Dabrow SM, Hunt LE, Barratt MS, Shope TR, Darden PM, CORNET Investigators. 2006. Comparing patients seen in pediatric resi-dent continuity clinics and national ambulatory medical care survey practices: a study from the continuity research net-work. *Pediatrics* 118:e849-58.
- Siche R, Arteaga H, Saldaña E, Vieira FS. 2016. Antioxidant Capacity of Binary and Ternary Mixtures of Orange, Grape, and Starfruit Juices. *Current Nutrition & Food Science* 12(1):65-71.
- Siche R, Falguera V, Ibarz A. 2015. Use of response surface methodology to describe the combined effect of temperature and fiber on the rheological properties of orange juice. *J Texture Studies* 46(2):67-73.
- Villegas-Ruiz X, Ruiz-Espinosa H, Bárcenas-Pozo ME. 2010. Tecnologías de enmascaramiento de sabor amargo en alimentos. *Temas Selectos de Ingeniería de Alimentos* 4(1):27-36.
- Walsh J, Cram A, Woertz K, Breitreutz J, Winzenburg G, Turner R, Tuleu R, European Formulation Initiative. 2014. Playing hide and seek with poorly tasting paediatric medicines: Do not forget the excipients. *Adv Drug Deliv Rev* 73:14-33.
- Winzenburg G Desset-Brethes S. 2009. Industry perspective on palatability testing in children-two case studies. *International J Pharmaceutics* 435(2):139-42.
- Wolters Kluwer Company A. *Drugs Facts and Comparisons*. 54 ed. St Louis: Facts and Comparisons; 2000. p. 817-8.
- Wong T, Stang AS, Ganshorn H, Hartling L, Maconochie IK, Thomsen AM, Johnson DW. 2014. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. *Evidence-Based Child Health* 9(3)730-732.