

PRINCIPIOS ACTIVOS

DOLOR 2006;21:28-37

Neobrufen efervescente[®]: una mejor respuesta analgésica

A. DOMÍNGUEZ-GIL HURLÉ

RESUMEN

Neobrufen efervescente[®] es una formulación que contiene 600 mg de ibuprofeno y que ha sido diseñada para facilitar la administración, incrementar la biodisponibilidad en velocidad y mejorar el perfil de respuesta analgésica en el tratamiento del dolor agudo. Se ha demostrado mediante diversos estudios farmacocinéticos que el ibuprofeno se absorbe en esta formulación de forma más rápida que en los comprimidos (T_{\max} 15-40 vs 60-90 minutos). La biodisponibilidad en magnitud de ibuprofeno no se modifica con el cambio de formulación y se mantiene en valores superiores al 85%. Se han aplicado al ibuprofeno los modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos, demostrándose que se puede relacionar la cinética de disposición del fármaco con la intensidad, iniciación y mantenimiento de la respuesta analgésica. Se ha demostrado en estudios clínicos una mayor rapidez en la iniciación de la respuesta analgésica en relación con las formulaciones convencionales.

Palabras clave: Ibuprofeno. Formulación. Biodisponibilidad. Analgesia.

ABSTRACT

Neobrufen efervescente[®] is a pharmaceutical formulation containing 600 mg of ibuprofen which has been designed to facilitate its administration, to increase the bioavailability as well as to improve its analgesic response profile when used for acute pain treatment. Pharmacokinetic studies have shown that ibuprofen is absorbed more rapidly from this formulation than from conventional tablets (t_{\max} 15-40 vs. 60-90 min). The amount of drug absorbed is not modified as a consequence of the modifications in the formulation and oral bioavailability values above 85% are maintained. Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) models applied to ibuprofen reveals the existence of a relationship between the kinetic profile of the drug and the intensity, the initiation and the maintenance of its analgesic response. Earlier appearance of the analgesic response compared to conventional formulations has been proved by clinical trials.

Key words: Ibuprofen. Bioavailability. Formulation. Analgesic effect.

Catedrático de Farmacia y Tecnología Farmacéutica
Jefe del Servicio de Farmacia
Hospital Universitario de Salamanca
Salamanca

Dirección para correspondencia:

Alfonso Domínguez-Gil Hurlé
Catedrático de Farmacia y Tecnología Farmacéutica
Jefe del Servicio de Farmacia
Hospital Universitario de Salamanca
Salamanca

INTRODUCCIÓN

Hasta no hace demasiado tiempo se tenía la creencia de que si la dosificación de un determinado fármaco en la forma farmacéutica era correcta no se precisaban comprobaciones adicionales para asegurar que la administración del medicamento produciría el efecto terapéutico deseado.

Actualmente, se sabe que «la identidad genérica no asegura la misma eficacia terapéutica» y que «las formas sólidas deben disgregarse una vez que se ponen en contacto con los fluidos orgánicos». Por tanto, la introducción de los estudios de disgregación de las formas sólidas de administración oral, que actualmente se exigen en todas las farmacopeas, incluida la Real Farmacopea Española, ha resultado un paso importante para poder asegurar, en principio, la liberación del fármaco que contienen¹.

La disgregación es el primer paso, dentro del proceso de liberación, que influirá directamente en la disolución del fármaco contenido en la formulación, por lo que, en definitiva, interviene en la modulación de su velocidad de absorción; ello queda reflejado en la distinta morfología de las curvas de niveles séricos y, por consiguiente, en los valores de las concentraciones de fármaco en los distintos compartimentos del organismo.

La disolución del fármaco, dentro del proceso global de su liberación, es el paso con mayor trascendencia en su posterior absorción. El fenómeno de la disolución comporta convertir el fármaco en un soluto que, hasta aquel momento, era un sólido contenido en la formulación. La disolución puede producirse a partir de unos gránulos que contienen el fármaco o de cualquier otro estado desagregado de la forma de dosificación original. Por ello, la eliminación total o parcial del proceso de disgregación favorece la absorción de numerosos medicamentos².

Es una regla general que para que el fármaco pueda absorberse primero debe hallarse disuelto en los fluidos acuosos en el lugar de absorción y, posteriormente, difundirse a través de las biomembranas. Así, en el caso de la administración oral, la velocidad de disolución de un fármaco en los fluidos gastrointestinales podrá influir, en ciertos casos, en la magnitud y velocidad de su posterior absorción. Debido a que frecuentemente la velocidad de disolución de sólido es una función de su hidrosolubilidad (recuérdese que la solubilidad es la concentración del soluto a saturación), ésa puede llegar a

influir en el proceso de absorción cuando se trata de fármacos poco solubles. La biodisponibilidad se convierte, por tanto, en un parámetro esencial en el diseño de formulaciones destinadas a la administración de medicamentos por vía oral, especialmente de aquellos que presentan baja solubilidad en agua. Recordemos que por biodisponibilidad se entiende: «La velocidad y extensión por la cual un principio activo o metabolito activo absorbido a partir de una forma de dosificación alcanza la circulación sistémica».

La biodisponibilidad en velocidad se expresa, habitualmente, por el valor de la concentración sérica máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y por el tiempo al que se alcanza la concentración sérica máxima ($T_{m\acute{a}x}$). Si el proceso de absorción sigue una cinética de orden uno, la más habitual, la mejor expresión de la velocidad de absorción es la constante de absorción (K_a), que puede determinarse por diferentes métodos, como los de Loo Riegelman, Wagner y Nelson, deconvolución numérica, etc.³ Asimismo, también puede expresarse mediante otros parámetros en modelos no compartimentales relacionados con el valor del área bajo la curva de concentraciones séricas-tiempo (ABC) tales como $C_{m\acute{a}x}/(ABC)_{0^{\infty}}$, $(ABC)_{0^{tm\acute{a}x}}/(ABC)_{0^{\infty}}$, $(ABC)_{0^t}/(ABC)_0$ y TMA (tiempo medio de absorción). La utilización de los parámetros puntuales $C_{m\acute{a}x}$ y $T_{m\acute{a}x}$ es, actualmente, una de las exigencias de las agencias reguladoras (FDA, EMEA, etc.) para la caracterización del perfil farmacocinético de medicamentos que se administran por vía extravascular en los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia. Por razones evidentes, la utilización conjunta de $C_{m\acute{a}x}$ y $T_{m\acute{a}x}$ es obligada para definir correctamente el proceso de absorción, aunque debido a que el valor de $C_{m\acute{a}x}$ puede modificarse por cambios en la magnitud de la dosis, es aconsejable normalizarlo por el ABC².

El valor de la biodisponibilidad en velocidad es importante especialmente en aquellos fármacos que, administrados por vía oral, tienen como objetivo tratar procesos agudos, particularmente el dolor. Es importante que la aparición del efecto, en este caso la analgia, se manifieste lo más próximo posible a la administración del medicamento.

La biodisponibilidad en magnitud se expresa, habitualmente, en función del parámetro ABC, que se relaciona directamente con la cantidad de fármaco en el organismo. Los cambios de la biodisponibilidad tanto en magnitud como en velocidad modifican la disposición del fármaco en la economía y pueden tener repercusión clínica.

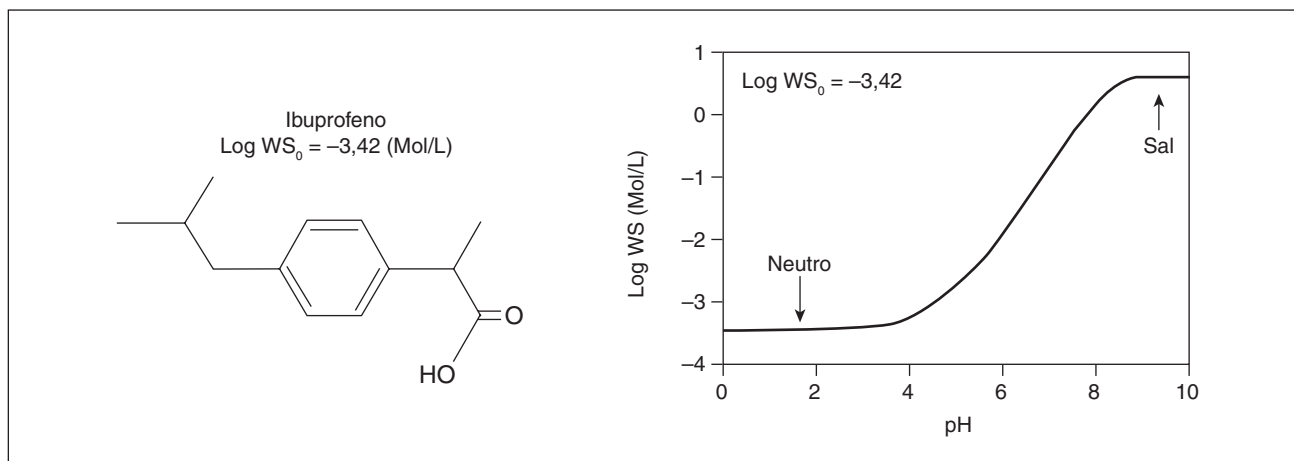


Figura 1. Cambio en la solubilidad de ibuprofeno con el pH.

ABSORCIÓN GASTROINTESTINAL DE IBUPROFENO®

Los parámetros físico-químicos más importantes asociados a la biodisponibilidad oral son la solubilidad (que limita la concentración de un fármaco que puede encontrarse en disolución y la velocidad de las moléculas que se disuelven), el carácter ácido/base (que expresa la carga de las moléculas en disolución en un determinado pH), la lipofilia (que define la distribución de una molécula entre las fases oleosas acuosas de los componentes orgánicos), y la permeabilidad (que expresa la facilidad con la que las moléculas atraviesan las membranas que separan los compartimentos corporales)⁴. Los antiinflamatorios no esteroides (AINE) son moléculas altamente lipofílicas y escasamente solubles en agua, aspecto que constituye una de sus propiedades físico-químicas más destacadas.

El cociente de reparto octanol-agua (P) se utiliza para describir el carácter lipofílico o hidrofílico en los principios activos. Los coeficientes de reparto que son medidos a un determinado pH se denominan coeficientes de difusión (D) y son definidos por la relación de concentraciones de un compuesto en fase orgánica y la suma de las concentraciones de la fracción ionizada y no ionizada en la fase acuosa.

Ibuprofeno tiene un perfil logD-pH característico de los componentes de carácter ácido. El carácter lipofílico del ibuprofeno es dominante cuando el grupo carboxilo no está ionizado, lo cual ocurre a valores bajos de pH. El ibuprofeno, con un logD > 3, se considera un fármaco de elevada lipofilia, el cual, una

vez disuelto en los fluidos biológicos, presenta unas características adecuadas para su absorción y también es sensible a los procesos metabólicos. La figura 1 recoge el comportamiento de ibuprofeno en medio acuoso y la evolución de la solubilidad con el pH. Ibuprofeno es un ácido monoprótico escasamente soluble con un valor de $\log WS_0 = -3,42$ mol/l equivalente al 0,07%, valor que representa un factor crítico para su absorción gastrointestinal.

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) agrupa los diferentes fármacos en función de su solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal cuando se combinan con la información de disolución *in vitro*. El SCB toma en consideración tres factores fundamentales: solubilidad, permeabilidad y velocidad de disolución, factores que controlan la velocidad y extensión de la absorción gastrointestinal de fármacos incorporados a formulaciones de liberación inmediata^{5,6}. La figura 2 recoge un esquema del SCB, incluyendo algunos ejemplos de medicamentos representativos entre los que se encuentra ibuprofeno. Esta clasificación biofarmacéutica ha sido adoptada por la FDA y es de gran utilidad no sólo en el desarrollo preclínico de nuevos medicamentos sino también en la planificación de estudios de bioequivalencia a partir de las relaciones *in vivo/in vitro*. Ello facilita conocer los posibles cambios en la farmacocinética cuando se modifican los componentes de la formulación.

La escala de solubilidad se define en términos del volumen (ml) de agua requerida para disolver la dosis más alta, a la solubilidad más baja, en el rango de pH de 1-8, siendo 250 ml el punto de corte entre alta y baja solubilidad. Por tanto, alta solubilidad se refiere a la disolución completa de la dosis más alta

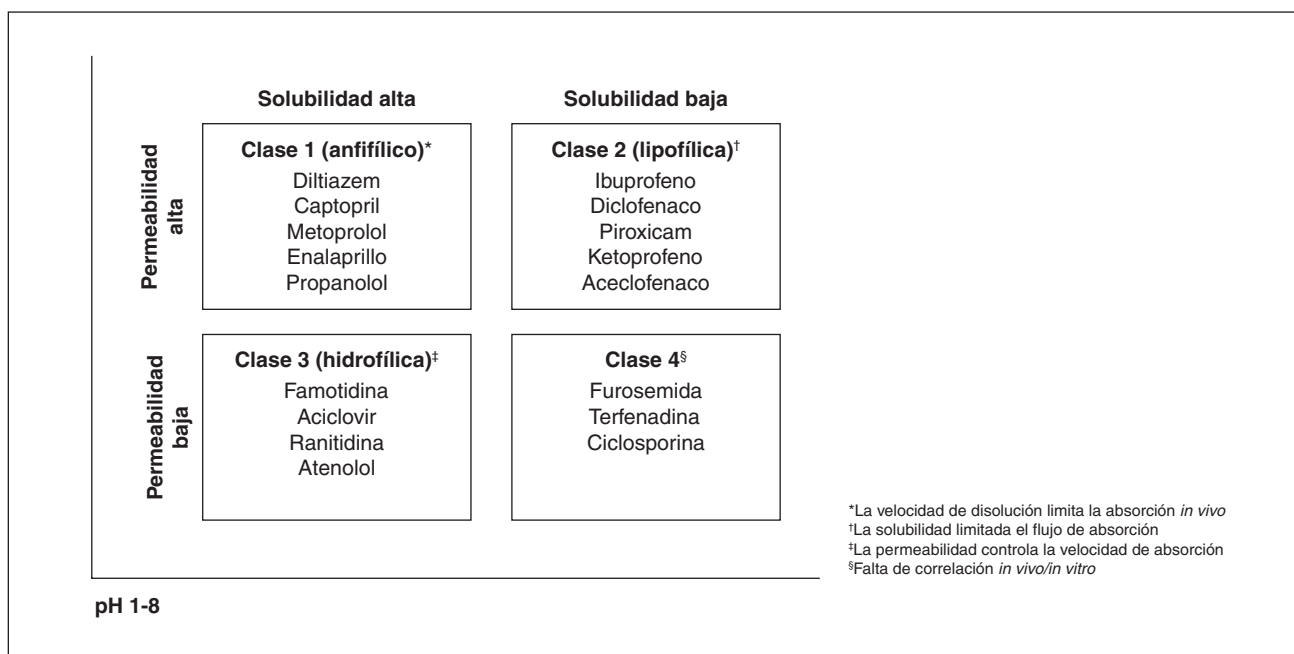


Figura 2. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB).

en 250 ml en el rango de pH 1-8. La permeabilidad hace referencia a los valores obtenidos en yeyuno humano, siendo considerada alta por encima de 10^{-4} cm/seg y baja por debajo de dicho valor.

La velocidad de disolución se considera rápida cuando se disuelve más del 85% en 30 minutos en 900 ml en medio acuoso a pH 1,0, 4,5 y 6,8 utilizando el test de velocidad de disolución de la USP. En 1998 se introduce en Europa una guía similar a la elaborada por la FDA en EE.UU.: «*Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence*» (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/140198en.pdf>).

Según Dressman: «*Para los fármacos incluidos en la clase II del SCB, la velocidad de disolución es la principal limitación para su absorción oral*»⁷. Para estos fármacos, el valor de su hidrosolubilidad (C_s) es bajo y el tiempo de disolución es alto. En estas condiciones, la velocidad de la disolución del fármaco *in vivo* es el factor limitante de su absorción. Los estudios de velocidad *in vitro* deberán, por tanto, estudiar el perfil de disolución de la curva representativa del proceso. Es posible obtener correlaciones *in vivo/in vitro* si la velocidad de disolución *in vitro* es similar al proceso *in vivo*. Ello facilita la optimización en el proceso de preformulación de aquellos medicamentos que se administran por vía oral.

Ibuprofeno es un fármaco que presenta una elevada permeabilidad de acuerdo con los resultados obtenidos en diferentes modelos *in vitro*, *in situ* e *in vivo*.

Así, podemos decir que el punto crítico para una buena absorción del ibuprofeno se basa fundamentalmente en su difícil solubilización. De ahí la posición que ocupa el ibuprofeno en el SCB; ibuprofeno está incluido, de acuerdo con su solubilidad y permeabilidad, en la clase II con otros fármacos que presentan baja solubilidad y alta permeabilidad. Otros AINE como diclofenaco, piroxicam, ketoprofeno y aceclofenaco, por unas propiedades similares, se incluyen también en la clase II del SCB.

La solubilidad de los fármacos en los que la disolución es un factor limitante de la absorción por vía oral puede incrementarse aplicando dos estrategias generales. Una consiste en incrementar su solubilidad ideal mediante modificaciones químicas del principio activo o manipulaciones al estado sólido, y la otra consiste en hacer descender hasta la unidad su coeficiente de actividad por cambios en la formulación. La primera estrategia incluye la introducción de grupos polares que modifican el reparto y que conducen, lógicamente, a otro principio activo cuyas propiedades farmacológicas intrínsecas pueden ser muy diferentes. Ello implica plantear nuevos estudios preclínicos y clínicos para conocer su comportamiento farmacológico. La segunda incluye todos aquellos cambios en la formulación que no producen modificaciones estructurales del principio activo como: la solubilización micelar, mezclas efervescentes de complejos solubles, sales, uso de cosolventes, etc. En estos casos, las propiedades farmacológicas

se mantienen, aunque se puede modificar el perfil de la respuesta, especialmente los tiempos de su iniciación y desaparición. Las formulaciones efervescentes representan una alternativa a los comprimidos convencionales, facilitando la administración de medicamentos, especialmente en aquellos pacientes que presentan dificultades de deglución. Además, estas formulaciones favorecen la rápida absorción de numerosos medicamentos debido a que no se precisa la disgregación de los comprimidos y al efecto del dióxido de carbono, que favorece la absorción de moléculas de marcado carácter lipófilo, como es el caso de ibuprofeno^{8,9}. Cuando las modificaciones estructurales no son factibles, los cambios en la formulación pueden permitir mejorar la biodisponibilidad oral tanto en magnitud como en velocidad. Ello permite mejorar el rendimiento terapéutico de muchos fármacos de amplia utilización en formulaciones convencionales.

Debido a las manifiestas dificultades en el desarrollo de nuevas moléculas, los procesos en la formulación farmacéutica van a adquirir gran importancia en los próximos años.

CAMBIOS FARMACOCINÉTICOS PRODUCIDOS CON LA FORMULACIÓN EFERVESCENTE DE IBUPROFENO

La formulación efervescente de ibuprofeno tiene como objetivo facilitar la disgregación y mejorar la disolución del agente analgésico. Estos cambios van a aumentar el valor de la constante de absorción y mejorar otros parámetros farmacocinéticos.

La cantidad de fármaco presente en el organismo (Q) a un tiempo dado desde la administración (t) puede cuantificarse como la diferencia entre la cantidad de fármaco que ha accedido a la circulación sistémica y la cantidad eliminada hasta ese momento.

Habitualmente, los procesos de absorción y eliminación siguen cinéticas de primer orden, regidas por las constantes K_a y K_e , respectivamente, siendo las cantidades absorbidas y eliminadas al tiempo t , los productos de dichas constantes por las cantidades que quedan por absorber (A_t) y eliminar (Q_t) a ese tiempo:

Velocidad de absorción a (t) = $K_a A_t$; velocidad de eliminación a (t) = $K_e Q_t$

En los tiempos iniciales tras la administración (t_i), la cantidad remanente en el lugar de absorción es

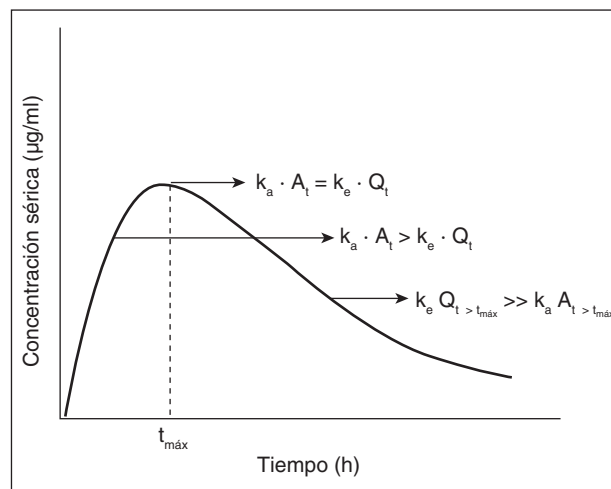


Figura 3. Curva de concentraciones séricas de un medicamento administrado por vía extravasal.

muy superior a la cantidad de fármaco en el organismo ($A_{t_i} \gg Q_{t_i}$). Además, en general, ocurre que K_a es mayor que K_e y, por tanto, la velocidad de absorción será muy superior a la de eliminación ($K_a A_{t_i} \gg K_e Q_{t_i}$). En consecuencia, la curva de concentraciones plasmáticas frente a tiempo presenta un tramo ascendente.

A medida que transcurre el tiempo, la cantidad remanente en el lugar de absorción disminuye, y aumenta la cantidad de fármaco en el organismo, que es la susceptible de eliminarse, de tal forma que la velocidad de absorción disminuye progresivamente, mientras que la velocidad de eliminación va aumentando. En el momento en que ambas velocidades se igualan, se alcanza el valor máximo en la curva de concentraciones plasmáticas frente a tiempo ($C_{máx}$), que corresponde al tiempo conocido como $t_{máx}$. La figura 3 recoge una curva de concentraciones séricas obtenida tras la administración de un medicamento por vía extravascular, así como las relaciones entre los parámetros farmacocinéticos en función del tiempo.

A partir de ese momento, la velocidad de eliminación es superior a la de absorción ($K_e Q_{t > t_{máx}} \gg K_a A_{t > t_{máx}}$) y la curva presenta un tramo descendente que refleja exclusivamente el proceso de eliminación.

De las consideraciones anteriores se deduce que para una misma dosis administrada (y a igualdad del resto de los parámetros farmacocinéticos), es K_a quien determina la velocidad de absorción, de tal forma que cuanto mayor sea el valor de esta constante, con mayor rapidez accederá el fármaco a la circulación sistémica, alcanzándose concentraciones

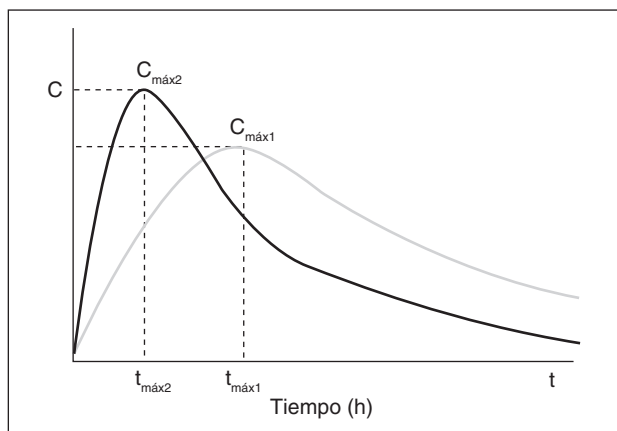


Figura 4. Cambios farmacocinéticos ($C_{máx2} \uparrow$ y $t_{máx2} \downarrow$, $ABC \leftrightarrow$) producidos por un incremento de K_a .

máximas ($C_{máx}$) más elevadas, y antes se igualarán las velocidades de absorción y eliminación, acortándose el tiempo necesario para ello; es decir, un aumento de K_a se traduce en un incremento de $C_{máx}$ y una disminución de $t_{máx}$, tal como se refleja en la figura 4.

Es preciso señalar que una modificación exclusivamente de K_a no conlleva cambios en el área bajo la curva total de concentraciones frente a tiempo (ABC_0^∞), que permanece constante, puesto que el incremento inicial en el ABC, debido a una mayor velocidad de absorción, cuando K_a es más elevada, se compensa con un acortamiento del tramo final de la curva (dado que la cantidad de fármaco en el organismo es más elevada durante el período inicial, la velocidad neta de eliminación será mayor, puesto que K_e no se modifica). Es por ello que el cálculo de la fracción biodisponible (F) no resulta un índice aceptable para cuantificar estos cambios, que sólo afectan al componente en velocidad de la biodisponibilidad pero no a su magnitud.

En consecuencia, los cambios en K_a tienen repercusión en las concentraciones séricas, que en el caso de ibuprofeno pueden ser consideradas variables subrogadas de la respuesta. La tabla 1 recoge el resultado de una simulación de los cambios producidos en los parámetros farmacocinéticos como consecuencia de la modificación en la constante de absorción (K_a) cuando la constante de eliminación (K_e) no se modifica.

Si la constante de eliminación (K_e)₁ es 0,1 h⁻¹ y la constante de absorción K_a se incrementa de 0,2 a 0,3 h⁻¹, se produce una disminución de $t_{máx}$ de 6,93 a 5,49 h, y se incrementa el valor de $C_{máx}$ de 5,00 a 5,77 µg/ml, mientras que el valor de ABC perma-

Tabla 1. Cambios en los parámetros farmacocinéticos ($C_{máx}$, $t_{máx}$ y ABC) producidos por un incremento en K_a

K_a (h ⁻¹)	K_e (h ⁻¹)	$t_{máx}$ (h)	$C_{máx}$ (µg/ml)	ABC (µg · h/ml)
0,2	0,1	6,93	5,00	100
0,3	0,1	5,49	5,77	100
0,4	0,1	4,62	6,29	100
0,5	0,1	4,02	6,69	100
0,6	0,1	3,58	6,99	100

nece constante con un valor de 100 µg · h/ml. En consecuencia, los cambios en K_a afectan a $C_{máx}$ y $t_{máx}$, pero no al valor del ABC.

El 85% de la dosis oral administrada de ibuprofeno se absorbe en el tracto gastrointestinal de acuerdo con los estudios de biodisponibilidad absoluta, utilizando de referencia la formulación endovenosa. Ibuprofeno presenta valores de $T_{máx}$ 90-120 minutos inferiores a los que presentan otros AINE: piroxicam ($T_{máx} = 30$ h), ketoprofeno ($T_{máx} = 24$ h), indometacina ($T_{máx} = 24$ h), diclofenaco ($T_{máx} = 2$ h), naproxeno ($T_{máx} = 2-4$ h), etc.¹⁰ Ello pone de manifiesto las ventajas de ibuprofeno en el tratamiento del dolor agudo.

Tras la administración oral de ibuprofeno en adultos, los valores del ABC del total y del fármaco libre se incrementan proporcionalmente con dosis únicas de ibuprofeno de 50-1.200 mg. Ello pone de manifiesto que ibuprofeno presenta una cinética lineal en la que los parámetros farmacocinéticos (ABC, Vd y Cl) no se modifican con la dosis administrada. La excreción de ibuprofeno se completa en 24 h y presenta una semivida de eliminación próxima a las 2 horas. Ni el fármaco ni sus metabolitos se acumulan en sujetos sanos tras la administración repetida del fármaco a dosis terapéuticas. Ibuprofeno, a diferencia de otros AINE, no sufre circulación enterohepática, lo que ayuda a explicar por qué las lesiones gastrointestinales experimentales producidas por ibuprofeno, a diferencia de otros AINE, se limitan a lesiones gástricas sin afectar a la mucosa intestinal. Las formulaciones efervescentes presentan un perfil farmacocinético diferenciado de ibuprofeno con relación a los comprimidos¹¹⁻¹³. Aunque los valores de $C_{máx}$ y de ABC de estas dos presentaciones no presentan diferencias estadísticamente significativas, sí se observan diferencias cuando se comparan los valores de $T_{máx}$ que expresan la velocidad de absorción. En la tabla 2 están recogidos los parámetros farmacocinéticos de ambas formulaciones en un

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos de una formulación efervescente y de comprimidos recubiertos

Parámetro	Comprimidos efervescentes	Comprimidos recubiertos	Significación estadística
C _{máx} (mg/ml)	27,2 (±6,2)	26,1 (±6,8)	NS*
AUC _{0-t} (mg/ml · h)	75,2 (±14,4)	80,6 (±21,7)	NS*
T _{máx} (h)	0,5 (±0,01)	1,1 (±0,4)	p < 0,01 (W)

*ANOVA

estudio de biodisponibilidad relativa realizada en voluntarios sanos.

Ibuprofeno se absorbe más rápidamente en la formulación efervescente ($t_{máx}$ 0,5 vs 1,1 h), aunque la biodisponibilidad en magnitud se mantiene próxima a 1 (Fr = 0,94). Es decir, se asegura la misma fracción absorbida pero se incrementa de forma significativa la velocidad de absorción del analgésico. Mediante el cálculo del grado de absorción en los 30 minutos que siguen a la administración del fármaco, la fracción absorbida se multiplica por tres en relación a los comprimidos de ibuprofeno. Ello queda reflejado en los valores más altos de las concentraciones séricas de ibuprofeno en los minutos siguientes a la administración de la formulación efervescente.

Farmacocinética-farmacodinámica (pK-pD) de ibuprofeno. Aplicación a las formulaciones efervescentes de ibuprofeno

«Los aumentos rápidos en las concentraciones plasmáticas son importantes en la determinación de la magnitud del efecto analgésico».

Walker JS, 1995[†]

En el caso de la formulación efervescente de ibuprofeno, se llegan a alcanzar con la dosis de 600 mg concentraciones séricas superiores a 30 µg/h en muchos pacientes cuando han transcurrido 30 minutos desde la administración, lo que asegura un escaso tiempo de latencia en la aparición de la respuesta con supresión del dolor.

Los modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos (pK/pD) permiten establecer relaciones entre parámetros farmacocinéticos y variables subrogadas o finales de la respuesta terapéutica. En el caso de los fármacos analgésicos, estas relaciones están bien definidas para los opioides, como morfina y codeína,

y para otros grupos incluyendo los AINE²⁰. La validación de estos modelos facilita la predicción de la respuesta analgésica tanto en intensidad como en duración y permite la optimización de formulaciones o de la forma de administración.

Se ha demostrado la existencia de una correlación positiva entre la concentración de ibuprofeno y el efecto analgésico en pacientes con dolor medio a moderado en el modelo de extracción del tercer molar¹⁴. Un modelo farmacocinético-farmacodinámico relaciona las concentraciones séricas y el efecto analgésico de ibuprofeno con medida de potenciales evocados. Este modelo estableció que la concentración eficaz 50% (CE₅₀) de ibuprofeno era 8,71 ± 3,67 mg/l, y para la supresión del dolor se precisaba una concentración sérica de 24,4 ± 1,2 mg/l¹⁵. Dicho modelo ha sido convenientemente validado y permite predecir la respuesta analgésica a partir de las concentraciones séricas de ibuprofeno.

La relación concentración sérica-respuesta analgésica permite conocer el efecto de diferentes formulaciones en la rapidez de la aparición del efecto terapéutico. Cuando la absorción es más rápida, se alcanzan concentraciones séricas más elevadas en los minutos que siguen a la administración del medicamento por vía oral, lo que acelera la aparición del efecto analgésico.

La figura 5 muestra la relación entre la respuesta a ibuprofeno una hora después de la administración y las concentraciones séricas obtenidas con diversas formulaciones. En el caso de la formulación efervescente de ibuprofeno, se llegan a alcanzar con la dosis de 600 mg concentraciones séricas superiores a 30 µg/h en muchos pacientes cuando han transcurrido 30 minutos de la administración, lo que asegura un escaso tiempo de latencia en la aparición de la respuesta con supresión del dolor.

En pacientes con artritis reumatoide se ha demostrado la existencia de una correlación significativa entre la eficacia clínica, medida por el índice articular, y las concentraciones séricas de ibuprofeno¹⁶. Por otra

[†]Walker JS. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic correlations of analgesics in Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic Correlation. Derendorf H ed. CRC Press. 1995;141.

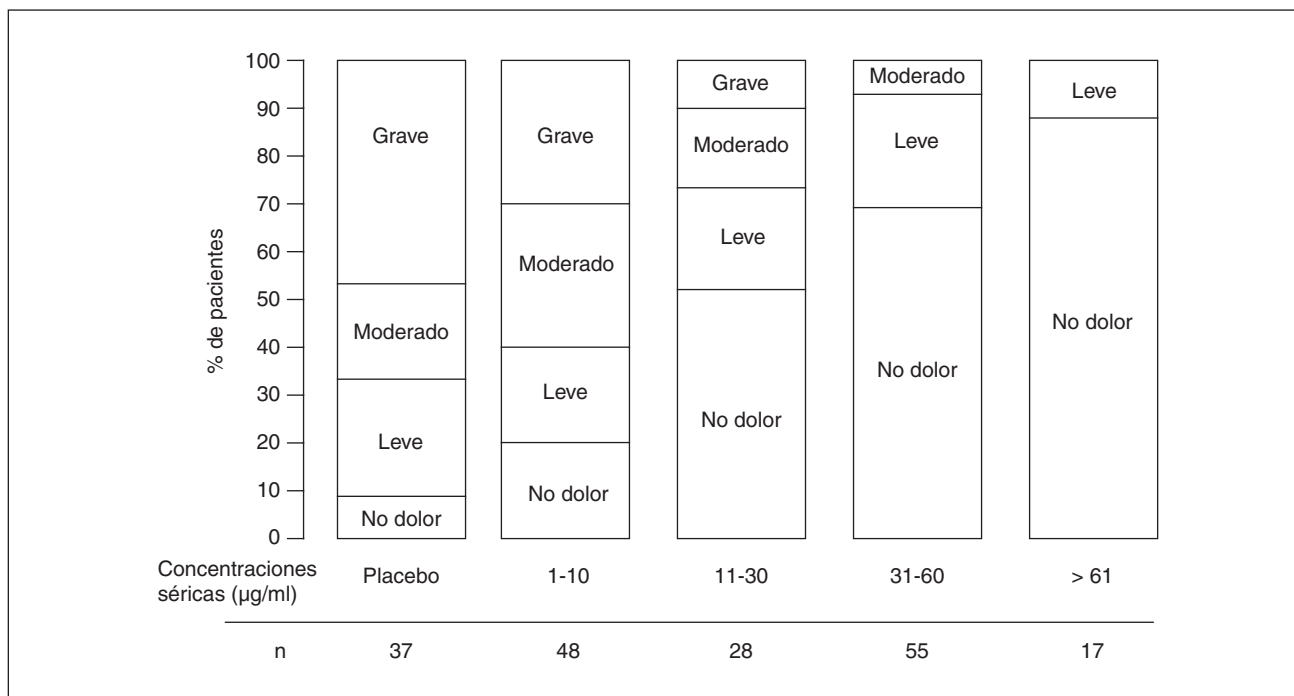


Figura 5. Distribución de la intensidad de dolor en función de las concentraciones séricas de ibuprofeno una hora después de la administración.

parte, el ABC del S-(+)-ibuprofeno se ha correlacionado con una mejoría en la incapacidad, el dolor en reposo y con las medidas globales de gravedad de la artritis, en 45 pacientes con osteoartritis de cadera o rodilla tratados con dosis únicas de ibuprofeno durante cuatro semanas. Cuando la mezcla racémica se sustituyó por la forma S-(+)-ibuprofeno, estas variables mostraron una correlación similar¹⁷.

En pacientes con dismenorrea tratados con 400 mg de ibuprofeno se alcanzó la concentración sérica máxima una hora después de la administración, observándose una marcada reducción de la presión intrauterina y de la gravedad del dolor 1,5 horas tras la administración. A pesar de la baja o no detectable concentración de ibuprofeno cuatro horas después de la administración del fármaco, la presión intrauterina no regresó a los valores previos a su administración, lo que puede ser debido a que la fracción excretada en el miometrio podría contribuir a mantener la actividad muscular¹⁸.

Se ha establecido una buena relación entre la dosis de ibuprofeno, en el rango 50-400 mg, y el efecto analgésico máximo y la duración de la analgesia en el modelo de cirugía oral, tal como se recoge en la figura 6. Como puede apreciarse, el efecto máximo con las formulaciones convencionales se produce entre dos y tres horas después de la administración,

con la excepción de la dosis de 50 mg. La analgesia es efectiva al menos seis horas para la dosis de 400 mg²⁰.

En un estudio comparativo entre ibuprofeno en comprimidos y la formulación de gránulos efervescentes en el tratamiento del dolor dental agudo, se evaluó la eficacia analgésica de ambas formulaciones en 52 pacientes adultos mediante una escala analgésica visual. Los resultados de este estudio están recogidos en la tabla 3.

La formulación efervescente produjo efecto analgésico más rápido en los 30 minutos después de la administración. La formulación efervescente acelera el proceso de disolución de ibuprofeno, incrementando la biodisponibilidad en velocidad y, además, facilitando la administración del analgésico en aquellos pacientes que presenten dificultades para la deglución de comprimidos, principalmente los pacientes de cirugía oral²¹.

Los efectos gastrointestinales de los AINE constituyen una importante limitación de su utilización clínica en determinadas situaciones. Su mecanismo está relacionado con los efectos irritantes locales y con su capacidad para inhibir la síntesis de las prostaglandinas. Diversos estudios han demostrado que ibuprofeno presenta un perfil de seguridad superior al de

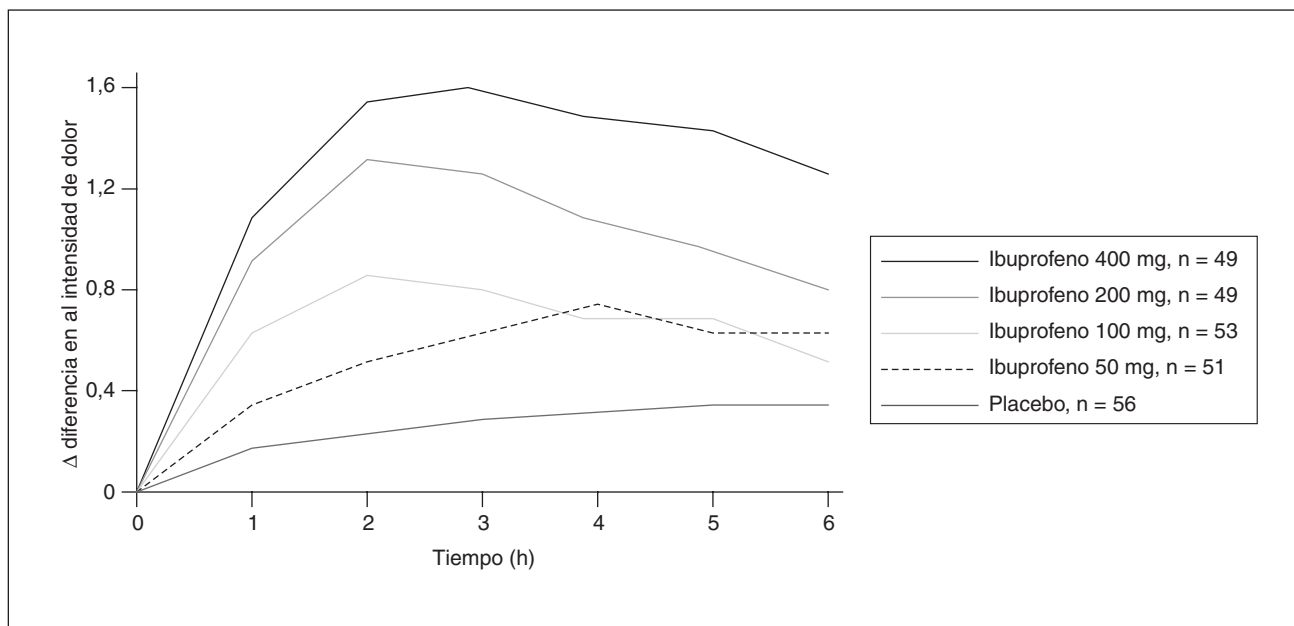


Figura 6. Eficacia analgésica de ibuprofeno a diferentes dosis.

los demás AINE. En el estudio PAIN (*Paracetamol, Aspirina, Ibuprofen, New tolerability*) se incluyeron más de 8.000 pacientes tratados en la comunidad con estos medicamentos para las indicaciones habituales. La aspirina se asoció con mayor riesgo de reacciones adversas, e ibuprofeno produjo menos efectos graves que paracetamol^{22,23}.

Los estudios clínicos no han demostrado la existencia de una correlación entre la toxicidad y las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno, aunque los estudios en animales han puesto de manifiesto que la actividad ulcerogénica se relaciona con las concentraciones plasmáticas¹⁹.

En definitiva, la formulación efervescente de ibuprofeno mantiene las excelentes propiedades analgésicas de ibuprofeno y su perfil de seguridad y, además, mejora notablemente el proceso de absorción gastrointestinal, que tiene una repercusión clínica al

acelerar la aparición de la respuesta sin comprometer a la duración efecto.

CONCLUSIONES

- Ibuprofeno se ajusta a un modelo farmacocinético-farmacodinámico (pK-pD) adecuadamente validado en diversos modelos de dolor agudo que relaciona parámetros farmacocinéticos con la intensidad y duración de la respuesta analgésica.
- Ibuprofeno es prácticamente insoluble en agua en medio ácido y está incluido en la clase II del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB). Por ello, la velocidad de disolución del fármaco *in vivo* es el factor limitante de su absorción cuando se administra por vía oral.
- Neobrufen efervescente® aumenta la constante de absorción (K_a) del analgésico, produciendo, como consecuencia, un incremento del valor $C_{máx}$ y una disminución del $t_{máx}$. Con Neobrufen efervescente® la fracción disponible del agente analgésico en los primeros 30 minutos que siguen a la administración se multiplica por tres en relación a los comprimidos recubiertos.
- Neobrufen efervescente® presenta un efecto analgésico de aparición más rápida y de mayor intensidad que ibuprofeno en comprimidos, sin que ello suponga una reducción en el tiempo de anal-

Tabla 3. Eficacia analgésica de ambas formulaciones en las 0,5 horas postratamiento

Escala analógica visual de 102 mm	Grupos de tratamiento	
	Gránulos efervescentes	Comprimidos
Número de pacientes	24	28
Medida basal	77 mm	69 mm
0,5 h postratamiento	-32 mm	-16 mm
Cambio	-32 mm	-16 mm

gesia. La respuesta analgésica se detectó entre 10 y 15 minutos de la administración en un 75-85% de los pacientes, por lo cual su comportamiento en la clínica es equivalente al que presentan formulaciones denominadas «*flas*».

- La rápida aparición de la analgesia de los pacientes con dolor agudo tratados con Neobrufen efervescente® ha sido confirmada en diferentes ensayos clínicos, utilizando como tratamiento de referencia ibuprofeno y otros analgésicos.
- Neobrufen efervescente® no afecta al perfil de seguridad de ibuprofeno en relación con las formulaciones de este agente analgésico.
- Neobrufen efervescente® es una formulación especialmente útil en aquellos pacientes que presentan dificultades de deglución de comprimidos y en particular en aquellos que hayan sufrido cirugía oral.
- Neobrufen efervescente® e ibuprofeno en comprimidos no pueden ser considerados formulaciones equivalentes ni en base a su perfil farmacocinético ni por los objetivos terapéuticos alcanzados.
- Neobrufen efervescente® es una formulación de ibuprofeno diseñada para facilitar su administración, incrementar la biodisponibilidad en velocidad, mejorar el perfil de la respuesta analgésica en el tratamiento del dolor agudo y favorecer la seguridad de uso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Disgregación de comprimidos y cápsulas. Real Farmacopea Española, 3.ª ed. 2005;247-9.
2. Martínez MN, Amidon GR. A Mechanistic approach to understanding the factors affecting drug absorption: a review of fundamentals. *J Clin Pharmacol* 2002;42:620-43.
3. Ensayo de disolución para formas farmacéuticas sólidas. Real Farmacopea Española, 3.ª ed. 2005;251-4.
4. Avdeef A. Physicochemical Profiling (Solubility, Permeability and Charge State). *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2001;1:277-351.
5. Waiver of in vivo Bioavailability and Bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a Biopharmaceutics Classification System. FDA Center for evaluation and research (CDER), August 2000.
6. Martínez MN, Amidon GR. A Mechanistic approach to understanding the factors affecting drug absorption: a review of fundamentals. *J Clin Pharmacol* 2002;42:620-43.
7. Dressman JB, Lenneräs H. *Oral Drug Absorption* Marcel Dekker, Inc. New York, 2000.
8. Efferescent Befits. Amerilab Technologies, INC. (<http://www.amerilabtech.com>) (consulta 8/6/2005).
9. Lee Robert E. *Efferescent Tablets*. CSP Publishing. Tablets Z Capsules 2005.
10. Geisslinger G. Single Dose Pharmacokinetics of different formulations of Ibuprofen and Aspirin. *Drug Invest* 1993;5(4):238-42.
11. Naresh K Sharma. A study to compare Ibuprofen efferescent granules with Ibuprofen tablets in the treatment of acute pain. *Primary Dental Care* 1994;1(1):5-8.
12. Altomare E. Bioavailability of new efferescent tablet of Ibuprofen in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;52:505-6.
13. Bayer AG. Pharmakoinetik eines Ibuprofen-Brausegranulates im Vergleich zum Ibuprofen-Dragee. *Pharm. Ztg* 1993;1(6/138):17-22.
14. Davies NM. Clinical Pharmacokinetics of Ibuprofen. The first 30 years. *Clin Pharmacokinet* 1998;34:101-54.
15. Laska EM, Sunshine A, Marrero I, et al. The correlation between blood levels of ibuprofen and clinical analgesic response. *Clin Pharmacol Ther* 1986;40(1):1-7.
16. Greenan DW, Aarons L, Siddiqui M. Dose-response study with ibuprofen in rheumatoid arthritis: clinical and pharmacokinetic finding. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15:311-6.
17. Bradley JD, Rudy AC, Katz BP. Correlation of serum concentration of ibuprofen stereoisomers with clinical response in the treatment of hip and knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 1992;19:130-4.
18. Milson I, Andrech B. Intra-uterine pressure and serum ibuprofen: observations after oral administration of 400 mg ibuprofen to a patient with primary dysmenorrhea. *Eur J Clin Pharmacol* 1985;29:443-6.
19. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE. Some aspects of the pharmacology, metabolism and toxicology of ibuprofen. *Rheumatol Phys Med* 1970;(Suppl 9):9-26.
20. Moore N. Forty years of ibuprofen use. *UCP* 2003;(Suppl 135).
21. Hummel T. Comparison of the antinociception produced by two oral formulation of ibuprofen efferescent vs. ibuprofen tablets. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;52:107-14.
22. Wolfe MN, Lichtenstein Dr. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;340:1888-99.
23. Moore N, Gause E, Le Parc JM. The Pain Study. *Clin Drug Invest* 1999;18:89-96.