

# Ibuprofeno arginato: una estrategia farmacocinética para mejorar el tratamiento del dolor inflamatorio

MIGUEL A. MARTÍNEZ GARCÍA Y CARLOS GOICOECHEA GARCÍA

## RESUMEN

El ibuprofeno, ácido ( $\pm$ )-(R,S)-2-(4-isobutilfenil)-propiónico, es una mezcla racémica de un compuesto ácido débil, ampliamente usado desde la década de 1970 como antiinflamatorio no esteroideo para el tratamiento del dolor leve a moderado, de la fiebre y de la inflamación. Presenta un bajo índice de complicaciones gastrointestinales severas en pacientes que no muestren riesgo. La vía más usada es la oral y a este respecto existen distintas formulaciones para ella. Por ejemplo, la formación de sales es una técnica común para incrementar la solubilidad y disolución de un fármaco a lo largo del tracto digestivo, asociándose generalmente a iones o a aminoácidos. El ibuprofeno-arginina agiliza la absorción, acorta el tiempo de latencia y el tiempo que tarda en alcanzar su concentración máxima en plasma, e incrementa la potencia analgésica y su concentración máxima en plasma, mejorando además el perfil toxicológico del fármaco, sin afectar significativamente a su biodisponibilidad, distribución o eliminación.

**Palabras clave:** *Ibuprofeno. Arginina. Dolor inflamatorio. Farmacocinética. Absorción.*

## ABSTRACT

Ibuprofen, 2-(3-isobutylphenyl) propanoic acid, is a racemic mixture of a weak acid compound, broadly used since the seventies of the last century as a non-steroid anti-inflammatory drug to treat mild to moderate pain, fever and inflammation. It presents a low incidence of severe gastrointestinal side effects, which imply no risk for the patient. Oral administration is the most frequently used route of administration and in this regard, there exist many different formulations. For instance, salt formation is a common technique to optimize drugs solubility and dilution along the gastrointestinal tract, which is achieved by association with ions or amino acids. Ibuprofen arginine salts accelerate absorption, decrease the latent period and the time taken to reach the maximum concentration, and increase the analgesic potency and the maximum serum concentration of the drug, while improving its toxicological profile, without significantly affecting its bioavailability, distribution or elimination rate. (DOLOR. 2019;34:159-65)

**Key words:** *Ibuprofen. Arginine. Inflammatory pain. Pharmacokinetics. Absorption.*

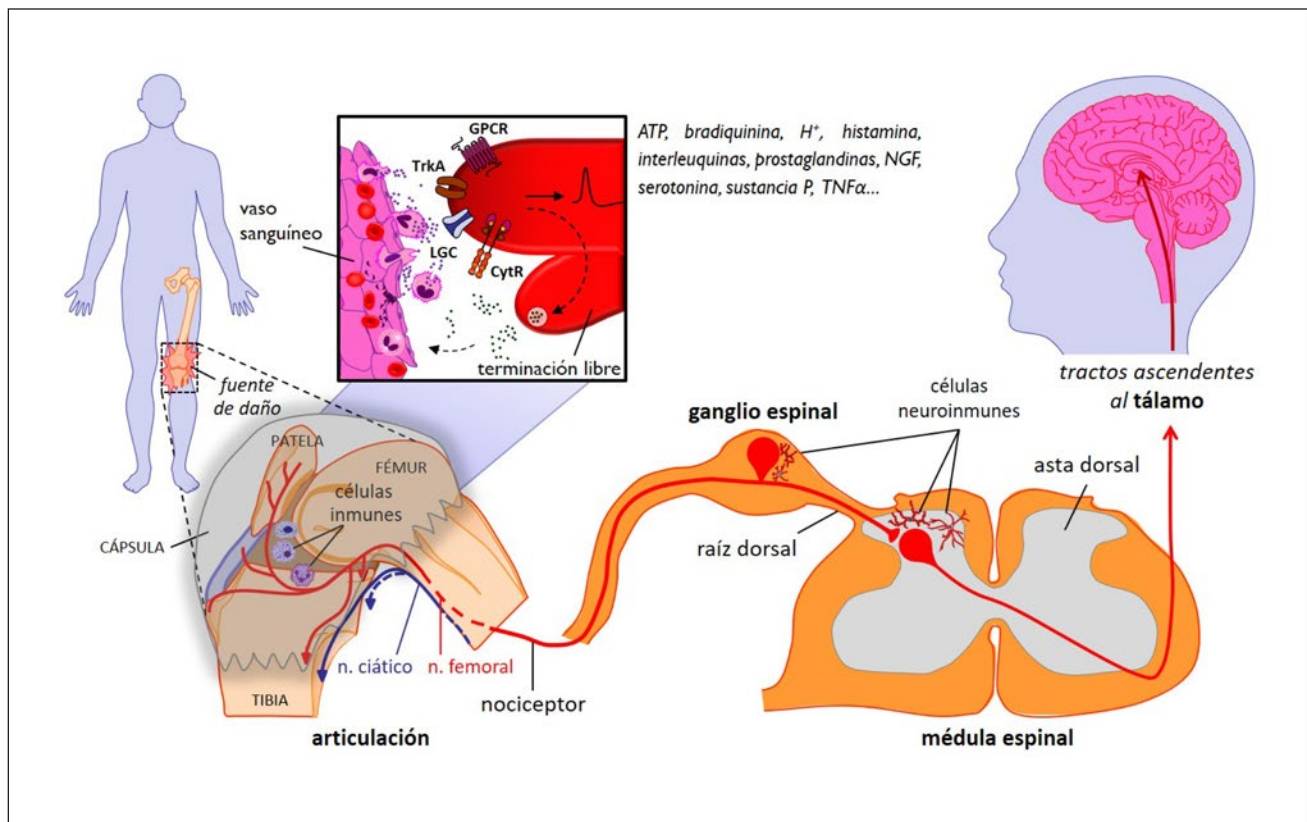
**Corresponding author:** Carlos Goicoechea García, carlos.goicoechea@urjc.es

## EL CUADRO INFLAMATORIO Y SU TRATAMIENTO

La inflamación es un mecanismo natural de defensa por el cual se facilita la activación del sistema inmunitario con objeto de reparar y sanar el tejido dañado. En esta facilitación, la zona dañada libera una variedad de sustancias (p. ej., bradicinina, histamina o sustancia P) que provocan una serie de cambios estructurales en la célula endotelial, lo que conduce a su retracción y a la consiguiente aparición de pequeños espacios intercelulares. Esto genera un aumento de la permeabilidad vascular, lo que facilita la exudación de mediadores defensivos y regenerativos. El aumento de la extravasación plasmática de células y mediadores químicos trae consigo la producción de edema, el cual aumenta la presión sobre los terminales nerviosos (corpúsculos de Pacini) de la zona. De manera paralela, el aumento del flujo sanguíneo local conduce a un aumento de la temperatura, que es también percibida por sensores especializados (terminaciones de Ruffini). Además, la liberación de estas sustancias algógenas estimula a

los nociceptores (fibras c) poniéndose en marcha un sistema de señalización de daño tisular que será interpretado por nuestro cerebro como dolor. Es en este último aspecto donde se hacen interesantes sustancias como las prostaglandinas, en especial la prostaglandina  $E_2$  ( $PGE_2$ ), uno de los principales mediadores lipídicos que contribuye a incrementar la información dolorosa que llega al cerebro al aumentar la sensibilidad de las neuronas nociceptivas a mediadores algógenos<sup>1</sup>. Es esta sensibilización periférica la responsable de la aparición de la hiperalgesia; esto es, una disminución del umbral de respuesta de los nociceptores, de forma que cualquier estímulo doloroso se percibe de manera exacerbada. Si esta sensibilización periférica se prolonga en el tiempo, podrán darse mecanismos de sensibilización central, mediados por la activación de células neuroinmunitarias «silentes», que harán mucho más difícil erradicar el dolor (Fig. 1).

Por este motivo es especialmente importante iniciar el tratamiento de la forma más precoz posible, porque la eficacia analgésica será mayor. A este respecto, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) bloquean las enzimas responsables de la síntesis de



**Figura 1.** Relación entre el inicio del cuadro inflamatorio, el dolor y su cronificación.

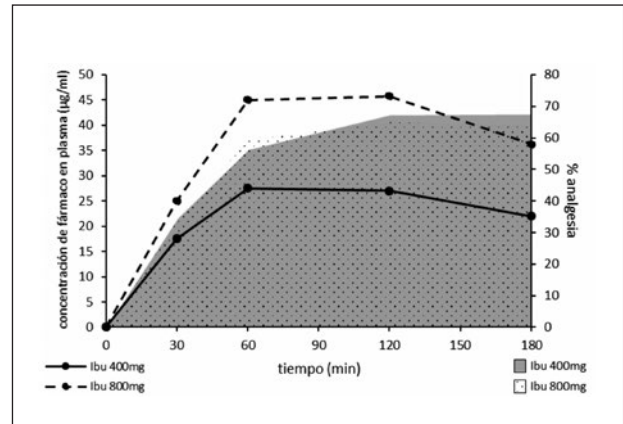
prostaglandinas (ciclooxigenasa [COX] 1 y COX-2) y son los fármacos de referencia para el tratamiento de cuadros inflamatorios y procesos febriles con o sin dolor, siendo el ibuprofeno uno de los fármacos más usados por su elevada eficacia como analgésico en dolores inflamatorios de origen periférico de intensidad leve a moderada (dolor dental, dismenorrea, traumatismos, artritis, etc.).

## IBUPROFENO COMO TRATAMIENTO BASE PARA EL DOLOR INFLAMATORIO

La farmacocinética del ibuprofeno ha sido revisada de manera extensa en numerosos artículos. La mayoría de los fármacos son sales de ácidos o bases débiles, que se absorben en su forma no disociada o neutra (liposoluble). Igualmente, el ibuprofeno es un ácido débil, cuya disociación debería verse suprimida a pH ácidos como el del estómago. Sin embargo, el ibuprofeno presenta una baja hidrosolubilidad, por lo que en el jugo gástrico es difícil que moléculas de fármaco contacten con la pared estomacal y, al pasar al intestino delgado, aun siendo el pH más elevado, dado que el tránsito es mucho más duradero y hay una mayor superficie de absorción, la posibilidad de adherencia a la pared, en parte promovida por su interacción con las sales biliares liberadas, también se ve aumentada. Esto da pie a que las distintas formas orales de ibuprofeno alcancen niveles máximos de concentración en plasma entre 1 y 2 horas tras su administración<sup>2</sup>. Por todo ello, el ibuprofeno tiene una absorción lenta por vía oral, ya que ocurre mayoritariamente en el intestino, y en la mayoría de los casos empieza a actuar cuando la intensidad del dolor ya ha alcanzado unos niveles considerables.

Una vez absorbido, a través de la pared gastrointestinal, el ibuprofeno circula unido mayoritariamente a proteínas plasmáticas (> 98%), especialmente a albúmina, una base débil por la que sienten predilección fármacos con perfil ácido débil, al verse atraídos electrostáticamente. Se metaboliza mayoritariamente en el hígado por acción de las enzimas del citocromo P450 (principalmente CYP2C8 y CYP2C9), y se excreta mayoritariamente por el riñón<sup>3</sup>.

A pesar de que su descubrimiento fue hace casi 60 años, los primeros ensayos que establecieron una conexión entre los niveles plasmáticos y la analgesia producida por el ibuprofeno en pacientes con dolor de tipo inflamatorio (dolor postoperatorio

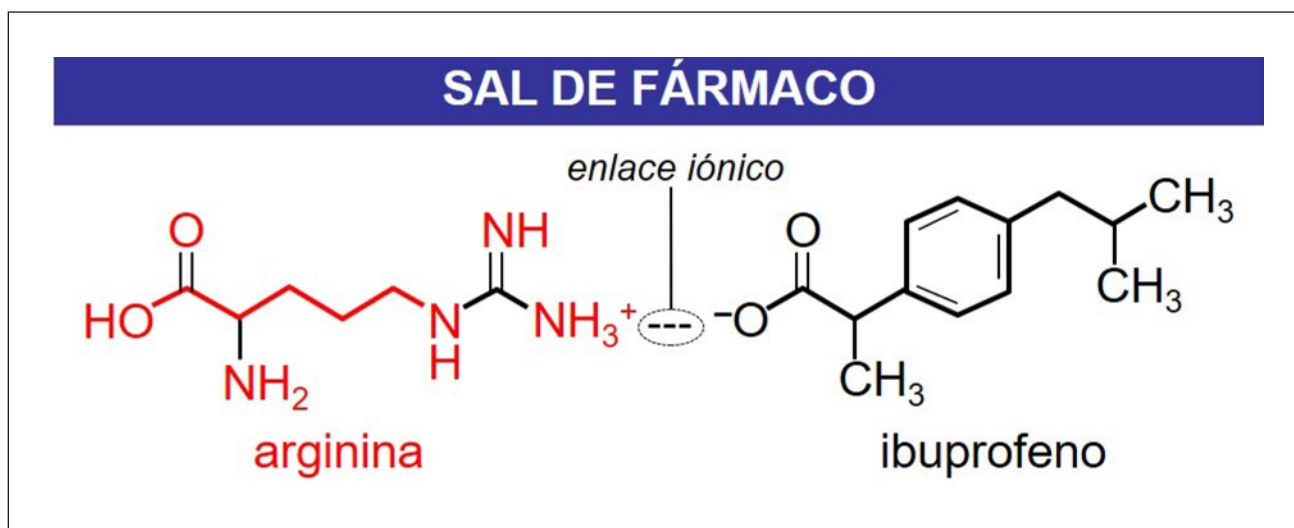


**Figura 2.** Correlación entre niveles plasmáticos y analgesia producida tras la ingesta de uno (400 mg) o dos (800 mg) comprimidos de ibuprofeno (Ibu) (adaptada de Laska, et al., 1986<sup>2</sup>).

dental) tienen poco más de 30 años<sup>2</sup>. Fueron estos estudios los que pusieron de manifiesto el tiempo que tarda en alcanzar su concentración máxima en plasma ( $T_{máx}$ ) y que existe un techo analgésico por el cual a partir de una determinada concentración no aumenta la analgesia (Fig. 2). Además, comienza a emplearse el ibuprofeno con sales para lograr una mayor hidrosolubilidad (ibuprofeno aluminio), aumentando así su potencia y disminuyendo el tiempo de latencia.

## MECANISMO DE ACCIÓN DE LA SAL DE IBUPROFENO-ARGININA

El interés en la formación de sales ha crecido progresivamente desde mediados de la segunda mitad del siglo pasado y actualmente es una técnica común para incrementar la tasa de solubilidad y disolución de un fármaco. Numerosos estudios han ido encaminados a asociar el ibuprofeno con distintas sales, con objeto de mejorar la relación entre la farmacocinética y su respuesta analgésica en diversos tipos de dolor con componente inflamatorio. No obstante, los primeros estudios comparan distintas formas farmacéuticas orales, no pudiéndose inferir si esa mejor farmacocinética, y un más temprano inicio de acción (menor tiempo de latencia), se deben a la propia forma farmacéutica (al organismo le lleva menos tiempo disponer de moléculas individuales de fármaco cuando es administrado como granulado que como tableta, comprimido o cápsula) o a la sal<sup>4,5</sup>.



**Figura 3.** Diferencias entre los enlaces de un profármaco y una sal de fármaco. Los conjugados péptido-fármaco son profármacos que presentan enlaces covalentes de tipo éster o amida con uno o más aminoácidos y que aprovechan transportadores específicos de péptidos o aminoácidos para atravesar membranas biológicas. Se necesita una hidrólisis química o enzimática para su escisión. Las sales de fármaco, por el contrario, presentan uniones iónicas electrostáticas mucho más lábiles que se rompen con simples cambios en el pH y la composición electrolítica del medio.

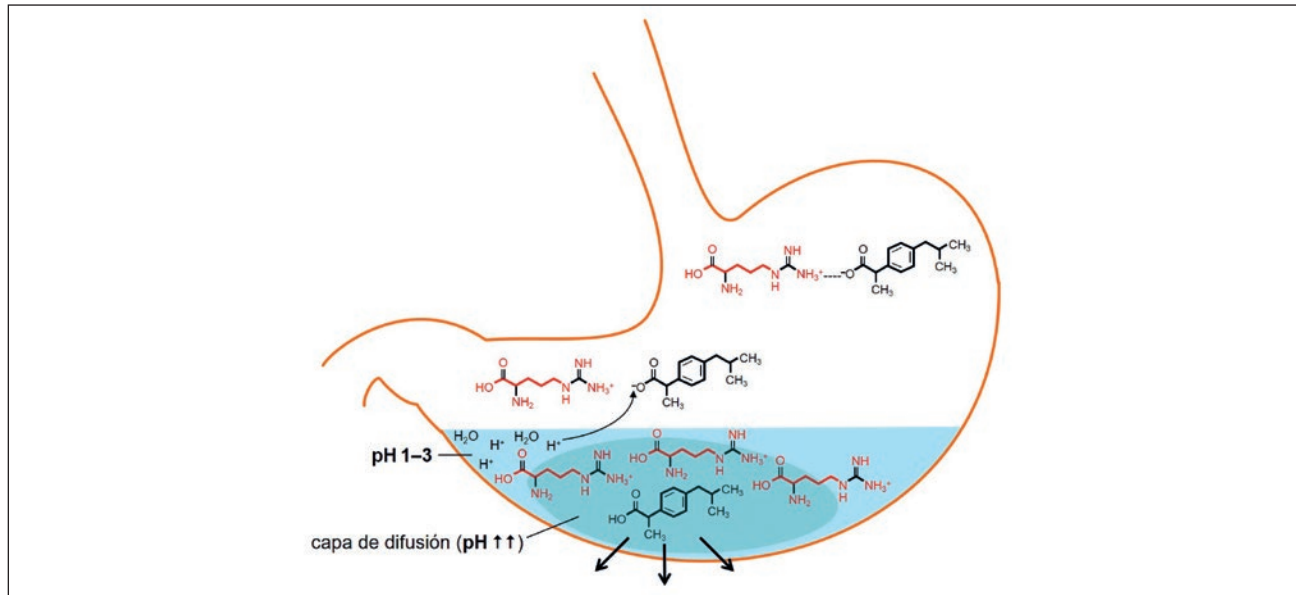
De las distintas asociaciones iónicas con sales ( $K^+$ ,  $Na^+$ , aluminio, lisina, arginina, etc.), ibuprofeno-arginina es la que ha mostrado un mejor perfil farmacocinético. El ibuprofeno-arginina combina una mezcla racémica de ibuprofeno con el aminoácido L-arginina. En humanos, en torno a un 60% de (-)-R-ibuprofeno se acaba convirtiendo en (+)-S-ibuprofeno, el enantiómero con acción antiinflamatoria. La arginina lo hace más soluble en agua y facilita su rápida absorción a través de la mucosa gástrica y entérica<sup>5,6</sup>.

Como se ha comentado, el ibuprofeno es poco soluble en agua: su solubilidad acuosa es inferior a 10  $\mu\text{g/ml}$  (3,7  $\mu\text{g/ml}$ ). Diseñar las sales de fármaco, con uniones electrostáticas de poca intensidad, tiene como finalidad únicamente incrementar la solubilidad del compuesto. En el caso del ibuprofeno-arginina, el enlace tiene lugar entre los grupos amino terminal de la arginina (catiónico) y carboxilo terminal del ibuprofeno (aniónico) (Fig. 3). La molécula de ibuprofeno, aunque contiene un grupo polar carboxílico, presenta grupos alquilo y, en especial, un anillo de benceno que reducen mucho la polaridad de la molécula; es insoluble en medio ácido y su solubilidad aumenta solo a pH superiores a 6,5 ( $\text{pH}_{\text{máx}}$ : 6,9-7,2). Sin embargo, la arginina es un aminoácido polar y su interacción con el ibuprofeno vuelve a la molécula más polar, incrementando su solubilidad más de 1.000 veces.

Aunque el ibuprofeno es un ácido débil ( $\text{pKa}$ : 4,4), puede actuar en un medio básico como ácido fuerte

gracias a la gran diferencia de  $\text{pKa}$  existente con la arginina ( $\text{pKa}$ : 13,8). Al ser ingerido por vía oral, la sal farmacéutica se disuelve en el estómago y genera una capa de difusión de pH relativamente alto que promueve su disolución (un mejor perfil de solubilidad), mucho más rápido de lo que se disolvería dado en su forma ácida no asociada a sales<sup>7</sup>. Esto es, se crea un microambiente con un pH óptimo para su absorción y adsorción (incremento de solubilidad) debido a un efecto de tamponamiento (Fig. 4).

Por este motivo, el fármaco es absorbido antes, ya en el estómago. Con base en estudios e informes de experto<sup>8</sup>, la arginina aumenta un 30-60% la concentración máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) de ibuprofeno en plasma cuando se administra en dosis de 200, 400 y 600 mg y reduce el  $T_{\text{máx}}$  de 1-1,5 h a 21 min (según ficha técnica) para las mismas dosis (Tabla 1). Además, la cantidad disponible de ibuprofeno en el organismo a los 30 min de la administración de ibuprofeno-arginina es 4,42 veces superior a la alcanzada cuando se administra ibuprofeno solo. Esto posibilita que a los 5 min la concentración plasmática sea ya suficiente para producir analgesia. Como es de esperar, la arginina no modifica el resto de parámetros farmacocinéticos del ibuprofeno: biodisponibilidad (cercana al 100%), volumen de distribución, constante de eliminación o vida media (1,8-2 h), y conserva las tres propiedades del ibuprofeno: antipiréticas, antiinflamatorias y analgésicas<sup>3,9</sup>.



**Figura 4.** Efecto tampón de la sal de arginina en el estómago. A pH ácido, los ácidos débiles presentan eminentemente una carga neta neutra, mientras que las bases débiles se encuentran en su forma disociada o cargada. El estómago es un compartimento con un pH ácido y al disolverse la sal de ibuprofeno, los hidrones ( $H^+$ ) presentes en el jugo gástrico van a competir con la arginina por unirse a la molécula de fármaco. La arginina liberada es entonces capaz de basificar el medio inmediatamente circundante a la molécula de ibuprofeno y, dado que solo la forma neutra atraviesa las membranas lipídicas, este será capaz ahora de absorberse con mayor facilidad.

**Tabla 1.** Relación entre concentración máxima en plasma ( $C_{máx}$ ) y tiempo que tarda en alcanzarla ( $T_{máx}$ ) para distintas dosis de ibuprofeno e ibuprofeno-arginina

Dosis	Formulación	$C_{máx}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$T_{máx}$ (min)
200 mg	Ibuprofeno	$16,3 \pm 3,9$	$90,0 \pm 69,9$
	Ibuprofeno-arginina	$26,1 \pm 5,8^*$	$16,9 \pm 8,4^{\dagger}$
400 mg	Ibuprofeno	$43,0 \pm 8,5$	$63,7 \pm 29,7$
	Ibuprofeno-arginina	$56,4 \pm 13,6^*$	$24,4 \pm 16,9^*$
600 mg	Ibuprofeno	$43,9 \pm 7,6$	$152,4 \pm 50,4$
	Ibuprofeno-arginina	$71,8 \pm 11,5^*$	$18,6 \pm 5,4^*$

Los resultados se dieron como media  $\pm$  desviación estándar.

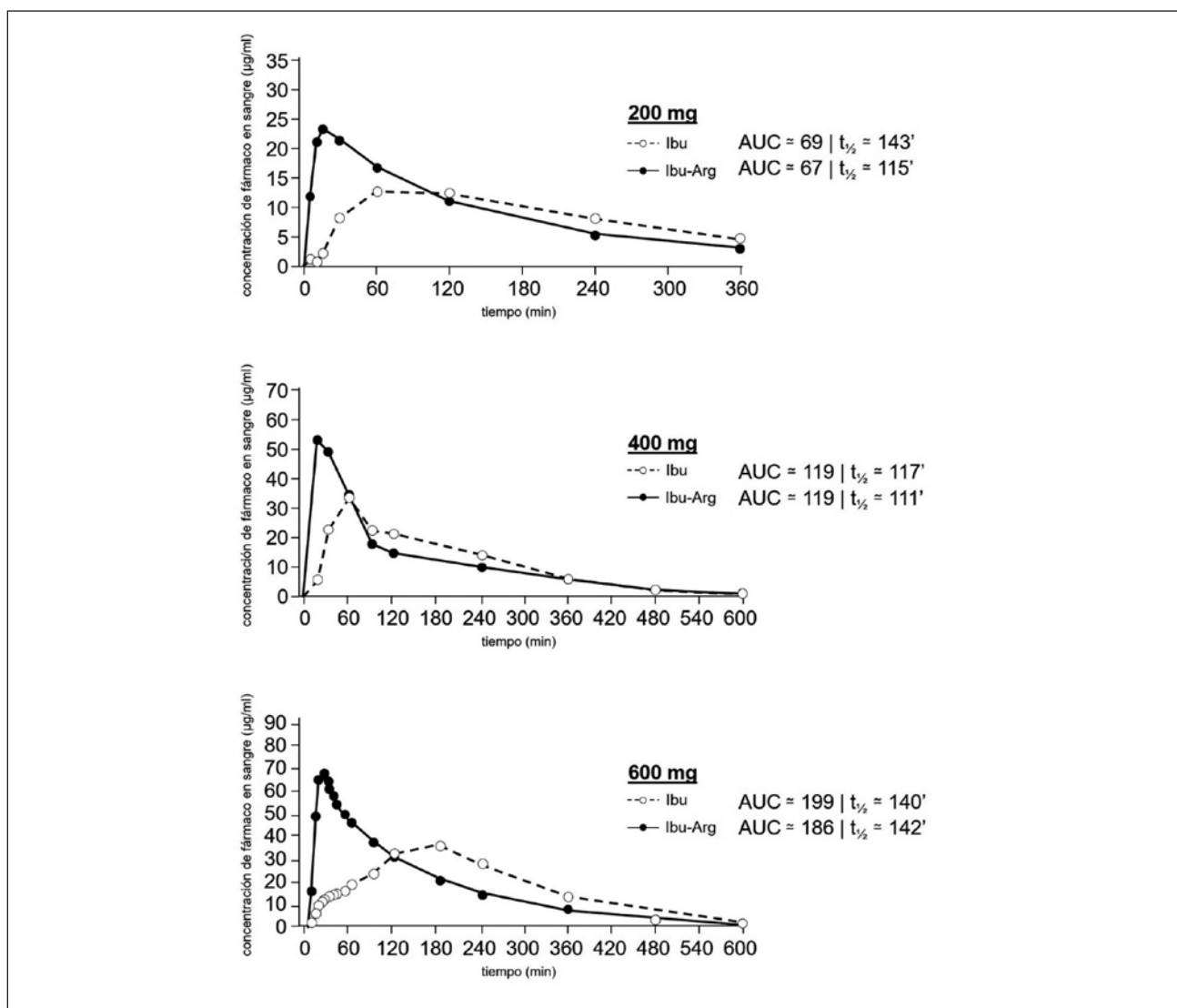
\* $p < 0,01$ .

$^{\dagger}p < 0,05$  vs. ibuprofeno.

Adaptada de Cattaneo, et al., 2010<sup>9</sup>.

Si se comparan las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno-arginina y de ibuprofeno, el hecho de que todavía se presenten altos niveles del primero, similares a los encontrados para el ibuprofeno convencional (Fig. 5), hace pensar que no todo el ibuprofeno-arginina se esté disolviendo y absorbiendo en el estómago, sino que es muy posible que parte haya pasado al intestino y continúe absorbiéndose allí, asociado a sales biliares o quizás incluso a la propia arginina. Existen distintos

sistemas de transporte transmembrana para la arginina, como el sistema transportador  $y^+$  de aminoácidos catiónicos, o el transportador de péptidos PepT1<sup>10</sup>. En esta línea, la arginina también podría ser absorbida como aminoácido libre al llegar al intestino, pero además, una fracción de ibuprofeno-arginina podría actuar como conjugado péptido-fármaco aprovechándose de estos transportadores de péptidos altamente expresados en el lumen del epitelio intestinal<sup>11</sup>.



**Figura 5.** Curvas farmacocinéticas para distintas dosis de ibuprofeno (Ibu) e ibuprofeno-arginina (Ibu-arg). Nótese que tanto las áreas bajo la curva (AUC) como la vida media ( $t_{1/2}$ ) son muy similares para ambas formulaciones, lo que da a entender la ausencia de diferencias significativas en biodisponibilidad y eliminación, respectivamente (adaptada de Cattaneo, et al., 2010<sup>3</sup>).

## PAPEL ADICIONAL DE LA ARGININA EN LA INHIBICIÓN DE LA TOXICIDAD INDUCIDA POR IBUPROFENO Y EN LA MODULACIÓN DEL DOLOR

La arginina es el precursor del óxido nítrico (NO). La NO sintasa (NOS) transforma la arginina en NO, que favorece la reparación de la mucosa gástrica por su acción vasodilatadora y estabilizadora: favorece la liberación de moco y bicarbonato, estimula los procesos proliferativos y reparadores en el estómago, y lleva a cabo la inhibición plaquetaria y protección

contra la arteriosclerosis a nivel vascular. A este respecto, es posible que la administración de ibuprofeno-arginina aumente la producción de NO por medio de la liberación de arginina al disolverse y tal vez por esto, como indican algunos estudios, esté teniendo una función protectora con una toxicidad más leve que la forma convencional<sup>9</sup>. El ibuprofeno-arginina proporciona un  $T_{máx}$  más corto y una inhibición de la formación de  $PGE_2$  más marcada que el ibuprofeno solo. No obstante, en términos de efectividad analgésica, no se necesita una completa inhibición de la  $PGE_2$ , por lo que un menor  $T_{máx}$  solo refleja un éxito más temprano, potente y sostenible de la terapia<sup>12</sup>.

Por otro lado, el efecto inhibitor del ibuprofeno sobre la COX-2 es dependiente del tiempo e irreversible, en oposición al efecto instantáneo y reversible de la inhibición de la COX-1. La COX-2 en los riñones proporciona una potente regulación de las metilargininas (L-NMMA y ADMA), formadas de manera natural cuando los residuos de arginina de las proteínas se metilan y degradan. Las metilargininas son inhibidores competitivos de la L-arginina por el sitio de unión a la enzima NOS, bloqueando la liberación de NO en los vasos sanguíneos, lo que puede comprometer la salud cardiovascular sistémica. En particular, la ADMA se utiliza como biomarcador de daño vascular inducido por el bloqueo de la COX-2 por los AINE. Por tanto, la administración de L-arginina podría contrarrestar los efectos de la ADMA por competición por el sitio activo de NOS<sup>13</sup>, disminuyendo así el riesgo de daño vascular secundario al bloqueo de la COX-2.

Finalmente, aunque el papel de la arginina en la sensibilidad al dolor no está claro, el ibuprofeno-arginina se ha usado en el tratamiento de condiciones dolorosas como dismenorrea, migraña y periodontitis, y existe información que indica que el NO, producido tras la metabolización de la arginina, tendría un efecto antiinflamatorio y antioxidante añadido al efecto antiinflamatorio del ibuprofeno<sup>14</sup>.

## CONCLUSIÓN

La combinación de un aminoácido básico como la arginina con un ácido débil como el ibuprofeno produce ventajas farmacocinéticas: del análisis de estudios que comparan ibuprofeno-arginina frente a ibuprofeno se desprende que la sal de arginina disminuye considerablemente el tiempo de latencia, así como el  $T_{\text{máx}}$  y aumenta la  $C_{\text{máx}}$  en plasma, al favorecer una absorción mucho más rápida. Otros parámetros farmacocinéticos como la distribución o eliminación no se ven afectados. Resulta además interesante el papel adicional que juega la arginina disminuyendo

la toxicidad gastrointestinal inducida por la molécula de ibuprofeno y su posible efecto antiinflamatorio (y analgésico) al ser degradada a NO.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan su agradecimiento a Zambon por haber facilitado los ensayos clínicos e informes de expertos que han sido objeto de esta revisión.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kawabata A. Prostaglandin E2 and pain—An update. *Biol Pharm Bull.* 2011;34(8):1170-3.
2. Laska EM, Sunshine A, Marrero I, Olson N, Siegel C, McCormick N. The correlation between blood levels of ibuprofen and clinical analgesic response. *Clin Pharmacol Ther.* 1986;40(1):1-7.
3. Cattaneo D, Clementi E. Clinical pharmacokinetics of ibuprofen arginine. *Curr Clin Pharmacol.* 2010;5(4):239-45.
4. Monti N, Gazzaniga A, Giansello V, Lodola E. Activity and pharmacokinetics of a new oral dosage form of soluble ibuprofen. *Arzneimittelforschung/Drug Res.* 1992;42:556-9.
5. Fornasini G, Monti N, Brogin G, Gallina M, Eandi M, Persiani S, et al. Preliminary pharmacokinetic study of ibuprofen enantiomers after administration of a new oral formulation (ibuprofen arginine) to healthy male volunteers. *Chirality.* 1997;9(3):297-302.
6. Mehlisch DR, Ardia A, Pallotta T. A controlled comparative study of ibuprofen arginate versus conventional ibuprofen in the treatment of postoperative dental pain. *J Clin Pharmacol.* 2002;42(8):904-11.
7. Cristofolletti R, Dressman JB. Dissolution methods to increasing discriminatory power of in vitro dissolution testing for ibuprofen free acid and its salts. *J Pharm Sci.* 2017;106(1):92-9.
8. Dominguez-Gil Hurlé A. Ibuprofeno-arginina: una formulación farmacéutica diferencial. Expert report. Zambon data on file. 2014.
9. Novalbos Reina J, Abad Santos F. La arginina mejora la eficacia y seguridad del ibuprofeno. *Actualidad en farmacología y terapéutica.* 2006;4(1):23-34.
10. Closs EI, Simon A, Vékony N, Rotmann A. Plasma membrane transporters for arginine. *J Nutr.* 2004;134(10 Suppl):2752S-9S; discussion 2765S-7S.
11. Dahan A, Khamis M, Agbaria R, Karaman R. Targeted prodrugs in oral drug delivery: the modern molecular biopharmaceutical approach. *Expert Opin Drug Deliv.* 2012;9(8):1001-13.
12. Shin D, Lee SJ, Ha YM, Choi YS, Kim JW, Park SR, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation according to absorption differences in three formulations of ibuprofen. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:135-41.
13. Kirkby NS, Tesfai A, Ahmetaj-Shala B, Gashaw HH, Sampaio W, Etelvino G, et al. Ibuprofen arginate retains eNOS substrate activity and reverses endothelial dysfunction: implications for the COX-2/ADMA axis. *FASEB J.* 2016;30(12):4172-9.
14. Bakshi N, Morris CR. The role of the arginine metabolome in pain: implications for sickle cell disease. *J Pain Res.* 2016;9:167-75.