



## PK/PD of *rac*-Ibuprofen Co-administered with Caffeine: a Preclinical Study Using PIFIR Model

Raúl MEDINA <sup>1</sup>\*, Marcela HURTADO <sup>1</sup>, Olivia SORIA-ARTECHE <sup>1</sup>,  
Luis A. MORENO-ROCHA <sup>1</sup>, Helgi JUNG <sup>2</sup> & Francisco J. LÓPEZ-MUÑOZ <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Sistemas Biológicos, UAM-Xochimilco,  
C.P. 04960, Delegación Coyoacán, Mexico City, Mexico

<sup>2</sup> Departamento de Farmacia, Facultad de Química UNAM,  
C.P. 04510, Delegación Coyoacán, Mexico City, Mexico

<sup>3</sup> Departamento de Farmacobiología, Cinvestav-Sede Sur,  
C.P. 14330, Delegación Tlalpan, Mexico City, Mexico

**SUMMARY.** The aim of the study was to establish the pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of ibuprofen administered as a racemic mixture (*rac*-ibuprofen) of 10.0-100.0 mg/kg concomitantly with caffeine (17.8 mg/kg). Plasma drug levels were determined with a high-performance liquid chromatography method and the antinociceptive effect was determined under the protocol of PIFIR (pain-induced functional impairment in the rat) model. To establish the relationship, blood samples were taken and antinociceptive effect was measured in the interval of 0.25-4.0 h. The areas under the curve of the effect and plasma levels were adjusted to the sigmoidal E<sub>max</sub> model according to the following equation:  $y = 331.12x^{6.27}/(33.64^{6.27} + x^{6.27})$ . This equation can be used to predict information in situations of arthritic pain when caffeine is involved. In order to improve dosing schedules, further investigation of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of non-steroidal analgesic drugs and caffeine is necessary.

**RESUMEN.** El objetivo del estudio fue establecer la relación farmacocinética-farmacodinámica de ibuprofeno administrado como mezcla racémica (*rac*-ibuprofen) de 10.0-100.0 mg/kg concomitantemente con cafeína (17.8 mg/kg). Los niveles plasmáticos de fármaco se determinaron con un método por cromatografía de líquidos de alta resolución y el efecto antinociceptivo se determinó bajo el protocolo del modelo PIFIR (pain-induced functional impairment in the rat). Para establecer la relación se tomaron muestras de sangre y del efecto antinociceptivo de manera simultánea desde 0.25 a 4.0 h. Los datos de área bajo la curva del efecto y del nivel plasmático se ajustaron al modelo E<sub>max</sub> sigmoidal bajo la siguiente ecuación:  $y = 331.12x^{6.27}/(33.64^{6.27} + x^{6.27})$ . Esta ecuación puede ser utilizada para predecir información en situaciones de dolor artrítico cuando la cafeína está involucrada. A fin de mejorar los esquemas de dosificación, es necesaria mayor investigación de la farmacocinética y farmacodinamia de fármacos analgésicos no esteroideos y cafeína.

**KEY WORDS:** antinociception, caffeine, *rac*-ibuprofen, NSAIDs, PIFIR model.

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: rmlopez@correo.xoc.uam.mx