



## Farmakokinetyka ibuprofenu: porównanie stałego skojarzenia ibuprofenu plus kofeiny z lizynianem ibuprofenu i kwasem ibuprofenowym

Wyniki dwóch badań z zastosowaniem pojedynczej dawki (randomizowanych, prowadzonych w jednym ośrodku, krzyżowych, prowadzonych metodą otwartej próby)

Thomas Weiser, PhD

Leki przeciwbólowe zawierające łatwo rozpuszczalny ibuprofen (np. w postaci lizynianu) zostały opracowane w celu uzyskania szybszego uśmierzenia bólu niż w przypadku kwasu ibuprofenowego poprzez szybsze wchłanianie w przewodzie pokarmowym. Ponieważ stopień wypełnienia żołądka może mieć istotny wpływ na wchłanianie, w dwóch badaniach badano farmakokinetykę lizynianu ibuprofenu i kwasu ibuprofenowego (w skojarzeniu z kofeiną) w warunkach na czczo i po spożyciu standardowego śniadania. Wchłanianie ibuprofenu w postaci lizynianu było szybsze tylko po przyjęciu na czczo, po spożyciu standardowego śniadania czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu kwasu ibuprofenowego (w skojarzeniu z kofeiną) był krótszy niż w przypadku lizynianu ibuprofenu. Ponieważ leków przeciwbólowych zwykle nie przyjmuje się na czczo, zmniejsza to rzekome korzyści wynikające ze stosowania lizynianu ibuprofenu.

Patients expect pain relief from an acute analgesic to be rapid and effective. In order to achieve this and to further improve analgesics with the proven drug ibuprofen, there are essentially two approaches: combining it with other substances such as the co-analgesic caffeine or formulating ibuprofen as the lysine salt, with the aim of accelerating its absorption into the bloodstream (which results in faster relief of pain).

Jednoznacznie ustalono nadrzędną skuteczność ibuprofenu (400 mg) w skojarzeniu z kofeiną (100 mg) w porównaniu z samym ibuprofenem (400 mg) [1]. W dwóch badaniach klinicznych badano również farmakokinetykę ibuprofenu w skojarzeniu oraz farmakokinetykę lizynianu ibuprofenu, w obydwu przypadkach na czczo (>10 godzin na czczo), jak również po spożyciu standardowego śniadania [2].

### Metody

Przeprowadzono dwa badania kliniczne, każde z udziałem 36 uczestników. W pierwszym badaniu (NCT01879371) farmakokinetykę ibuprofenu w preparacie złożonym zawierającym kofeinę porównano z farmakokinetyką ibuprofenu (w postaci kwasu lub lizynianu) zawartego w

dwóch preparatach porównawczych. Preparaty badane przyjmowano po >10 godzinach bycia na czczo, w czasie których dozwolone było tylko picie wody.

W drugim badaniu (NCT02629354) farmakokinetykę ibuprofenu w preparacie złożonym porównywano z farmakokinetyką ibuprofenu (w postaci lizynianu) po spożyciu standardowego śniadania.

Te badania z zastosowaniem pojedynczej dawki były randomizowanymi, prowadzonymi w jednym ośrodku, badaniami krzyżowymi, prowadzonymi metodą otwartej próby. Kluczowymi parametrami, które mierzono, były maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ), czas do jego osiągnięcia ( $t_{max}$ ) oraz całkowita ekspozycja ( $AUC_{0-t}$ ). Parametry te mierzono również dla kofeiny. Metody analityczne i statystyczne odpowiadały standardom [2].

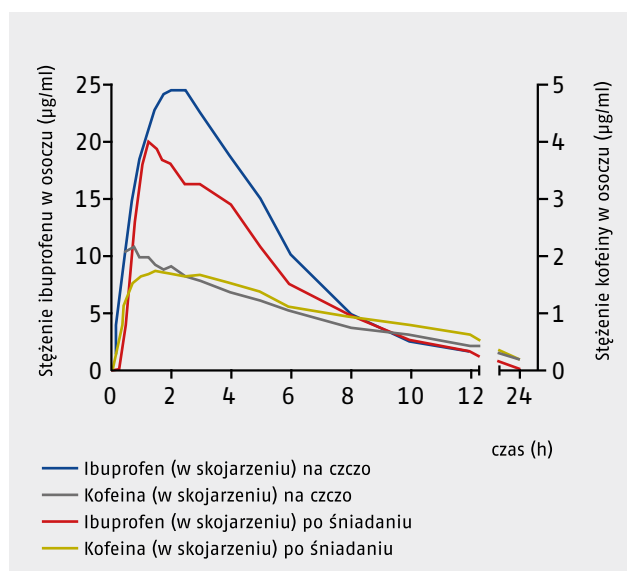
### Wyniki

Po przyjęciu na czczo uzyskano oczekiwane wyniki: ibuprofen w postaci lizynianu był wchłaniany szybciej niż kwas ibuprofenowy (z preparatu złożonego lub z preparatu zawierającego tylko ibuprofen); mimo podobnej ekspozycji

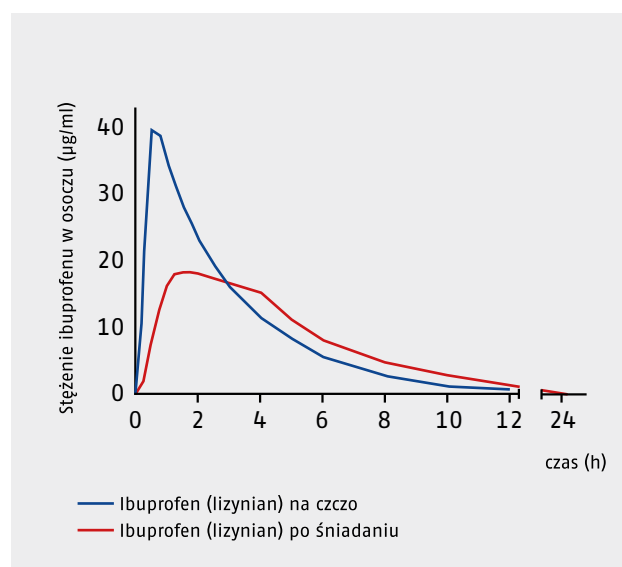
Średnia arytmetyczna (odchylenie standardowe)  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$   
i średnie wartości  $t_{max}$

Parametr (jednostka)	Badanie 1 na czczo		Badanie 2 po standardowym posiłku	
	Ibuprofen (FDC)	Ibuprofen (lizynian)	Ibuprofen (FDC)	Ibuprofen (lizynian)
$C_{max}$ [ $\mu\text{g/ml}$ ]	31,4 (5,22)	44,9 (8,77)	27,43 (7,10)	24,71 (7,09)
$AUC_{0-t}$ [ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ]	136 (31,5)	124(24,4)	106,7 (18,22)	110,1 (18,94)
$t_{max}$ [min]	113	30	75	98

$C_{max}$ =maksymalne stężenie w osoczu (ang. peak plasma concentration),  $AUC$ =pole powierzchni pod krzywą (ekspozycja) (ang. area under the curve),  $t_{max}$ =czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu, FDC=preparat złożony (400 mg ibuprofenu plus 100 mg kofeiny) (ang. fixed-dose combination)



Ryc. 1. Średnia arytmetyczna profili czasu średniego stężenia w osoczu dla ibuprofenu i kofeiny z preparatu złożonego



Ryc. 2. Średnia arytmetyczna profili czasu średniego stężenia w osoczu dla ibuprofenu (w postaci lizynianu)

maksymalne stężenie w osoczu było większe (patrz **tabela**).

Inny obraz wyłania się w przypadku przyjęcia po standardowym śniadaniu, tzn. w warunkach nie na czczo: w tych warunkach stężenie ibuprofenu w osoczu z preparatu złożonego było większe niż z lizynianu ibuprofenu, a czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu był krótszy (patrz **tabela** i **rycina 1**). Różnica między stanem na czczo/ nie na czczo również była znacznie mniejsza niż w przypadku lizynianu ibuprofenu (**rycina 2**).

### Omówienie i wyniki

Zgodnie z definicją europejskich organów nadzoru nad lekami termin „na czczo” oznacza, że osoba badana w badaniu nie spożywa żadnych posiłków przez co najmniej 8 godzin przed i 4 godziny po przyjęciu produktu eksperymentalnego, pije jedynie wodę niegazowaną, oraz przez jedną godzinę przed i po przyjęciu nie wolno jej nic pić. Produkty

eksperymentalne należy przyjmować, popijając dokładnie 150 ml wody [3]. W tych standaryzowanych warunkach można całkiem dobrze porównać różne badania, aczkolwiek warunki te różnią się bardzo od życia codziennego.

Leków przeciwbólowych nie przyjmuje się zazwyczaj w warunkach, które odpowiadają standardowym wymogom organów nadzorczych dla warunków „na czczo”. W celu osiągnięcia tego stanu dana osoba musiałaby przyjmować lek przeciwbólowy przed śniadaniem (i tylko jeśli nie spożyła wieczornego posiłku zbyt późno!) i musiałaby również zrezygnować z samego śniadania. Są to jedyne warunki, kiedy można udowodnić szybsze wchłanianie (i szybsze osiągnięcie maksymalnego stężenia w osoczu) ibuprofenu w postaci lizynianu w porównaniu z kwasem ibuprofenowym. Starsze dane pokazują, że po standardowym śniadaniu lizynian ibuprofenu i kwas ibuprofenowy mają podobne właściwości farmakokinetyczne, tzn. lizynian ibuprofenu nie wiąże się z

żadnymi korzyściami [4]. Najnowsza publikacja wykazuje, że ibuprofen z preparatu złożonego zawierającego kofeinę jest wchłaniany z żołądka w warunkach nie na czczo szybciej i osiąga większe maksymalne stężenie w osoczu niż lizynian ibuprofenu [2].

#### Piśmiennictwo

1. Weiser et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of ibuprofen and caffeine in the management of moderate to severe dental pain after third molar extraction. *Eur J Pain*. 2018;22(1):28–38. doi: 10.1002/ejp.1068.
2. Weiser et al. Pharmacokinetic Properties of Ibuprofen (IBU) From the Fixed-Dose Combination IBU/Caffeine (400/100 mg; FDC) in Comparison With 400 mg IBU as Acid or Lysinate Under Fasted and Fed Conditions-Data From 2 Single-Center, Single-Dose, Randomized Crossover Studies in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2019;8(6):742–753. doi: 10.1002/cpdd.672.
3. EMA GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE, 2010 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf) (accessed 05.12.2019).
4. Klüglich et al. Ibuprofen extrudate, a novel, rapidly dissolving ibuprofen formulation: relative bioavailability compared to ibuprofen lysinate and regular ibuprofen, and food effect on all formulations. *J Clin Pharmacol*. 2015;45(9):1055–61.

Konflikt interesów: T. Weiser jest pracownikiem firmy Sanofi.

Ujawnienie: Publikacja sfinansowana przez Sanofi Aventis Deutschland GmbH.

#### Informacje dotyczące manuskryptu

Otrzymano: 13.10.2020

Zaakceptowano: 02.01.2021

Opublikowano: 16.08.2021