



## Pharmakokinetik von Ibuprofen: Vergleich der fixen Kombination Ibuprofen plus Coffein mit Ibuprofen Lysinat und Ibuprofen Säure

Ergebnisse von zwei Einzeldosis-Studien (randomisiert, monozentrisch, cross-over, open-label)

Dr. habil. Thomas Weiser

Analgetika mit leicht löslichem Ibuprofen (z. B. als Lysinat) wurden mit dem Ziel entwickelt, durch schnellere Absorption im Magen-Darmtrakt eine schnellere Schmerzlinderung zu gewährleisten als Ibuprofen-Säure. Da die Magenfüllung einen erheblichen Einfluss auf die Absorption haben kann, untersuchten zwei Studien die Pharmakokinetik von Ibuprofen-Lysinat und Ibuprofen-Säure (in der Kombination mit Coffein) auf nüchternen Magen und nach einem Standardfrühstück. Eine schnellere Absorption von Ibuprofen als Lysinat konnte nur auf nüchternen Magen gezeigt werden; nach einem Frühstück war die Zeit bis zum Erreichen maximaler Plasmaspiegel bei Ibuprofen-Säure (mit Coffein) sogar geringer als bei Ibuprofen-Lysinat. Da Analgetika üblicherweise nicht auf nüchternen Magen eingenommen werden, relativiert dies die angeblichen Vorteile von Ibuprofen-Lysinat.

**P**atienten erwarten von einem Akutschmerzmittel eine rasche und effektive Schmerzlinderung. Um dies zu erreichen und Analgetika mit dem bewährten Arzneistoff Ibuprofen noch weiter zu verbessern, gibt es im Wesentlichen zwei Ansätze: Die Kombination mit anderen Wirkstoffen, z. B. dem Co-Analgetikum Coffein, sowie die Formulierung als Lysin-Salz mit dem Ziel, die Aufnahme ins Blut zu beschleunigen (was eine schnellere Schmerzlinderung bewirkt).

Die überlegene Wirksamkeit von Ibuprofen (400 mg) plus Coffein (100 mg) gegenüber Ibuprofen (400 mg) alleine ist inzwischen klar belegt [1]. Zwei klinische Studien untersuchten nun auch die Pharmakokinetik von Ibuprofen aus der Kombination mit der von Ibuprofen-Lysinat, und zwar auf nüchternen Magen (>10h Nahrungskarenz), sowie nach Einnahme eines Standardfrühstücks [2].

### Methodik

Es wurden zwei klinische Studien mit je 36 Probanden durchgeführt. In der ersten (NCT01879371) wurde die Pharmakokinetik von Ibuprofen aus der fixen Kombination mit Coffein mit der von Ibuprofen (als Säure und Lysinat) aus zwei Vergleichspräparaten bestimmt. Die Einnahme der

Prüfpräparate erfolgte nach >10h Fasten, wobei nur klares Wasser als Getränk erlaubt war.

In der zweiten Studie wurde die Pharmakokinetik von Ibuprofen aus dem Kombinationspräparat mit der von Ibuprofen (als Lysinat) nach Einnahme eines Standardfrühstücks verglichen (NCT02629354).

Diese Einzeldosis-Studien wurden randomisiert, monozentrisch, cross-over und open-label durchgeführt. Wesentliche ermittelten Parameter waren maximale Plasmaspiegel ( $C_{max}$ ), die Zeit bis zu deren Erreichen ( $t_{max}$ ), sowie die Gesamtexposition ( $AUC_{0-t}$ ). Zusätzlich wurden auch diese Parameter für Coffein bestimmt. Analytische und statistische Verfahren entsprachen den üblichen Standards [2].

### Ergebnisse

Die Einnahme auf nüchternen Magen zeigte die erwarteten Ergebnisse: Ibuprofen als Lysinat flutete schneller im Blut an als Ibuprofen Säure (aus der fixen Kombination oder als Einzelpräparat); und die maximalen Plasmaspiegel waren höher bei vergleichbarer Exposition (siehe **Tabelle**).

Arithmetische Mittelwerte (Standardabweichung) von  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ , sowie Mediane von  $t_{max}$

| Parameter [Einheit]                           | Studie 1<br>Nüchterner Magen |                     | Studie 2<br>Nach Standardfrühstück |                     |
|---|------------------------------|---------------------|------------------------------------|---------------------|
|   | Ibuprofen (Kombination)      | Ibuprofen (Lysinat) | Ibuprofen (Kombination)            | Ibuprofen (Lysinat) |
| $C_{max}$ [ $\mu\text{g/ml}$ ]                | 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                  |

$C_{max}$  =maximale Plasmakonzentration,  $AUC$ =Area under the curve (Exposition),  $t_{max}$  =Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration, Kombination = IBU/Coffein (400/100 mg)

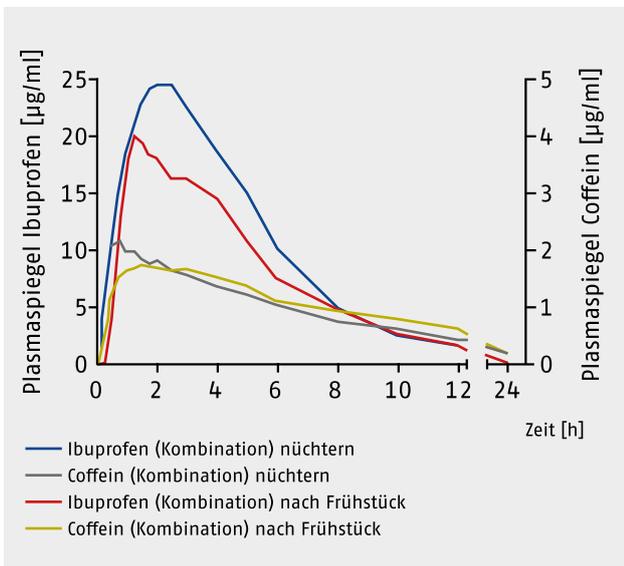


Abb. 1: Arithmetische Mittelwerte der Plasmaspiegel-Verläufe von Ibuprofen und Coffein aus der Kombination Ibuprofen/Coffein

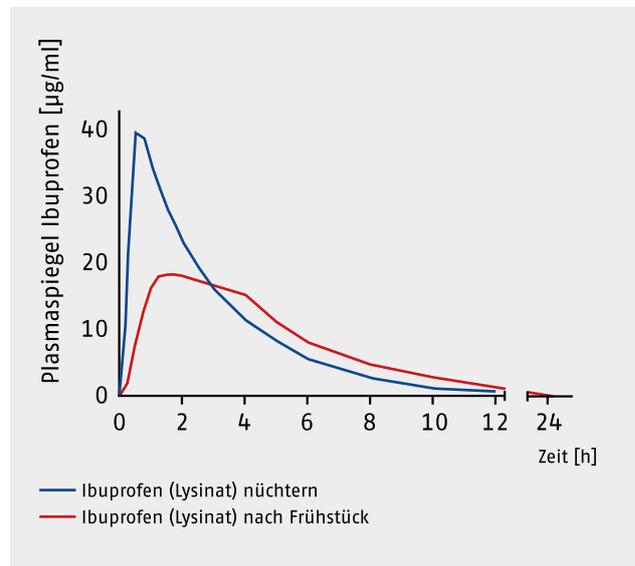


Abb. 2: Arithmetische Mittelwerte der Plasmaspiegel-Verläufe von Ibuprofen (als Lysinat)

Erfolgte die Einnahme nach einem Standardfrühstück, d. h. auf nicht-nüchternen Magen, zeigte sich ein anderes Bild: Nun erreichte Ibuprofen aus der Kombination höhere Plasmaspiegel als Ibuprofen Lysinat, und die Zeit bis zum Erreichen des maximalen Plasmaspiegels war kürzer (siehe **Tabelle** und **Abbildung 1**). Der Unterschied zwischen nüchtern/nicht-nüchtern war auch deutlich kleiner als bei Ibuprofen Lysinat (**Abbildung 2**).

### Diskussion und Fazit

Nach der Definition der Europäische Arzneimittelzulassungsbehörde bedeutet „nüchtern“, dass die Testpersonen in einer Studie mindestens 8 Stunden vor und 4 Stunden nach der Einnahme der Prüfpräparate nichts essen, nur klares Wasser (ohne Kohlensäure) trinken, und eine Stunde vor und nach der Einnahme auch nichts getrunken werden darf. Die Prüfpräparate sollen mit exakt 150 ml Wasser eingenommen werden [3]. Unter diesen

standardisierten Bedingungen lassen sich Ergebnisse unterschiedlicher Studien recht gut vergleichen; allerdings sind diese sehr lebensfern.

Schmerzmittel werden üblicherweise nicht unter Bedingungen eingenommen, die den Standard-Vorgaben der Zulassungsbehörden für „nüchtern“ entsprechen. Um dies zu erreichen, müsste man ein Schmerzmittel vor dem Frühstück einnehmen (und auch das nur, wenn man nicht zu spät zu Abend gegessen hat), das Frühstück selber müsste man dann aber ausfallen lassen. Nur unter diesen Bedingungen ist ein schnelleres Anfluten (und höhere maximale Plasmaspiegel) von Ibuprofen als Lysinat im Vergleich zu Ibuprofen Säure belegt! Ältere Daten zeigen, dass nach einem Standardfrühstück Ibuprofen Lysinat und Säure vergleichbare pharmakokinetische Eigenschaften haben, d. h. es besteht kein Vorteil für das Ibuprofen Lysinat [4]. Die vorliegende Publikation (Weiser, 2018b) zeigt nun, dass das Ibuprofen

aus der Kombination mit Coffein auf nicht-nüchternen Magen schneller aufgenommen wird und höhere Maximal-Plasmaspiegel erreicht als Ibuprofen Lysinat.

#### Literatur

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) (Zugriff 05.12.2019).

4. Klüglic 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.

Interessenkonflikt: T. Weiser ist ein Angestellter von Sanofi.

Offenlegung: Publikation finanziert von Sanofi Aventis Deutschland GmbH.

#### Informationen zum Manuskript

Eingereicht am: 13.10.2020

Angenommen am: 02.01.2021

Veröffentlicht am: 16.08.2021