



Il dexibuprofene: identikit

Andrea Gažová Doc. PharmD, PhD, Ján Kyselovič PharmD, PhD ed Eva Koscova MD, PhD, MBA

Il dexibuprofene, l'enantiomero farmacologicamente attivo dell'ibuprofene, mostra una buona efficacia contro il dolore sia acuto sia cronico. Il presente articolo offre un compendio dei risultati degli studi che confermano come il dexibuprofene sia un'alternativa efficace e sicura se confrontato con l'ibuprofene e altri COX-inibitori.

Il dexibuprofene, l'enantiomero S(+) attivo dell'ibuprofene, è l'unico enantiomero dell'ibuprofene con azione terapeutica. Vista la sua recente introduzione sul mercato in altri quattro Paesi europei, è tempo di esaminare più nel dettaglio i vantaggi e le particolari caratteristiche di questo moderno COX-inibitore.

Il dexibuprofene: approvato e autorizzato come COX-inibitore in 23 Paesi

Gli stereoisomeri sono molecole con la stessa formula molecolare e la stessa massa molecolare che differiscono per la disposizione degli atomi nello spazio tridimensionale. Se gli stereoisomeri si comportano come un'immagine e la sua immagine speculare, allora si parla di enantiomeri. Il dexibuprofene è l'enantiomero S(+) attivo dell'ibuprofene nonché l'unico enantiomero farmacologicamente attivo

dell'ibuprofene racemico. Il dexibuprofene puro in forma cristallina si ottiene dal racemo mediante l'innovativo processo di produzione noto come cristallizzazione differenziale [1]. Si differenzia dal racemo per varie proprietà fisico chimiche ed è stato classificato come nuova sostanza chimica, con un codice ATC a sé [2]. Nel contesto dei farmaci da banco, il dexibuprofene è indicato negli adulti per il trattamento sintomatico di breve durata del dolore acuto da lieve a moderato e dell'infiammazione (es. dolore muscolo-scheletrico, mal di schiena, mal di denti, dolore dentale, dolore dopo estrazione dentale, dolore mestruale, mal di testa, dolore associato al raffreddore e all'influenza).

È approvato e autorizzato in 23 Paesi in tutto il mondo. Il lancio del prodotto sul mercato in Italia nell'aprile del 2020, in Repubblica Ceca e in Repubblica Slovacca nel novembre dello

Tab. 1. Proprietà farmacocinetiche degli enantiomeri dell'ibuprofene (secondo Evans et al. 2001 [3])

	Caratteristiche generali	Dati farmacocinetici degli enantiomeri
Assorbimento	Assorbimento rapido ed esteso, moderatamente influenzato dall'ingestione contemporanea di cibo.	La biodisponibilità dei due enantiomeri è pari all'incirca al 100%; l'emivita di assorbimento delle comuni forme farmaceutiche è pari a circa 30 minuti.
Distribuzione	Gli enantiomeri vanno incontro a distribuzione extravascolare, ma i relativi volumi di distribuzione sono bassi per via del forte legame con l'albumina nel plasma. Lenta distribuzione dentro e fuori dai liquidi sinoviale e cerebrospinale, in parte dovuta al forte legame con le proteine plasmatiche.	Entrambi gli enantiomeri presentano un volume di distribuzione compreso tra 10 e 12 l circa. La frazione non legata nel plasma è pari a 0,008 per S(+)-ibuprofene e a 0,004 per R(-)-ibuprofene.
Clearance	Principalmente per via epatica. Basso rapporto di estrazione epatica e clearance bassa rispetto al flusso sanguigno nel fegato.	La clearance plasmatica è compresa tra 50 e 150 ml/min per entrambi gli enantiomeri.
Eliminazione	I metaboliti sono eliminati principalmente dai reni (90%), il resto nella bile.	Quasi esclusivamente metabolica, mediante glucuronidazione e ossidazione. Solo l'enantiomero R(-) è soggetto a inversione chirale e incorporazione nei trigliceridi.
Emivita	Emivita breve (necessaria la somministrazione 3-4 volte al giorno).	Entrambi gli enantiomeri hanno un'emivita di 2 ore negli adulti sani. In alcuni studi, l'enantiomero R(-) ha mostrato un'emivita più breve rispetto a S(+)-ibuprofene.

Evid Self Med 2021;1:210328 | <https://doi.org/10.52778/efsm.21.0328>

Affiliazione/Corrispondenza: Andrea Gažová, Doc. PharmD, PhD, Institute of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Comenius University in Bratislava, Spitalska 24, 81372 Bratislava, Slovakia (aandreagazova@gmail.com); Jan Kyselovic, PharmD, PhD, Clinical Research Unit, 5th Department of Internal Medicine Faculty of Medicine, Comenius University, University Hospital Bratislava – Ruzinov, Ruzinovska 6, 826 06 Bratislava Slovakia (kyselovic@uniba.sk); Eva Koscova MD, PhD, MBA, Consumer Healthcare Medical Affairs, Sanofi-Aventis Pharma Slovakia s.r.o, Einsteinova 24, 851 01 Bratislava, Slovakia (eva.koscova@sanofi.com)

stesso anno e in Ungheria nell'aprile del 2021 è tra i motivi che rendono necessario approfondire le particolari caratteristiche del dexibuprofene.

Farmacocinetica

Tra gli enantiomeri dell'ibuprofene vi sono numerose somiglianze e alcune importanti differenze in termini di proprietà farmacocinetiche (vedere la **Tab. 1**).

La differenza più evidente tra i due enantiomeri risiede nel loro metabolismo. A differenza di (S+)-ibuprofene, R(-)-ibuprofene forma un tioestere con il coenzima A. Questo prodotto intermedio determina la formazione di trigliceridi ibridi. (S+)-ibuprofene non sembra essere soggetto a quest'insolita reazione metabolica, ragion per cui è considerato metabolicamente "più pulito" dell'ibuprofene racemico [3].

In media, il 50–60 % della porzione R(-) va incontro a inversione metabolica e diventa S(+)-ibuprofene. Gli studi clinici suggeriscono una dose equivalente in rapporto 0,5:1 [1].

Uno studio randomizzato in doppio cieco ha esaminato l'efficacia del dexibuprofene contro il dolore acuto dopo un'estrazione dentale (n = 176) [4]. Una singola dose di dexibuprofene (200 mg o 400 mg) è stata messa a confronto con una dose di ibuprofene (400 mg). Dopo un'ora, il dexibuprofene (200 mg, 400 mg) ha mostrato un effetto analgesico significativamente migliore rispetto a 400 mg di ibuprofene o al placebo. Anche tre ore dopo la somministrazione di una dose singola di 200 mg, il dexibuprofene ha continuato a essere significativamente più efficace dell'ibuprofene, il che conferma il rapporto di dose 0,5:1.

Negli anziani non sono richieste particolari modifiche del dosaggio. Tuttavia, vanno prese in considerazione una riduzione e una valutazione della dose individuale per via della maggiore suscettibilità degli anziani alle reazioni avverse del tratto gastrointestinale (GI). È necessaria una riduzione della dose nei pazienti con compromissione da lieve a moderata della funzionalità renale o epatica. Per i pazienti con anamnesi di ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata sono necessari monitoraggio e consigli adeguati, poiché in associazione alla terapia con COX-inibitori sono stati segnalati ritenzione di liquidi ed edema. Le reazioni avverse al farmaco elencate nell'RCP sono simili a quelle indicate per l'ibuprofene racemico [5].

Efficacia e tollerabilità

L'enantiomero S(+) è in grado di inibire le cicloossigenasi (COX) 1 e 2 a concentrazioni clinicamente rilevanti, mentre l'enantiomero R(-)-ibuprofene non mostra alcuna inibizione delle COX. I due enantiomeri dell'ibuprofene si differenziano quindi per le relative proprietà farmacologiche [3].

In tre studi post-immissione in commercio (n = 7.133), una dose di dexibuprofene pari al 50 % di quella del racemo ha mostrato un'efficacia almeno pari a quella dell'ibuprofene.

Il 75 % della dose massima giornaliera di dexibuprofene ha prodotto lo stesso effetto analgesico del 100 % della dose massima giornaliera di diclofenac, mentre la frequenza delle reazioni avverse al farmaco osservate è stata inferiore con il dexibuprofene [6].

Una meta-analisi di cinque studi clinici randomizzati (n = 1.330) ha esaminato la prevalenza degli effetti indesiderati di ibuprofene e dexibuprofene dopo 21 giorni di trattamento. Il dosaggio di dexibuprofene variava da 600 a 1200 mg, quello di ibuprofene racemico da 1200 a 2400 mg. Nel gruppo trattato con dexibuprofene è stato osservato un tasso di effetti indesiderati significativamente inferiore, pari al 15,66 % a fronte del 20,41% nel gruppo trattato con ibuprofene racemico (p < 0,05). Anche gli effetti indesiderati sul sistema nervoso centrale sono stati meno comuni: 2,54 % vs 4,63 % (p < 0,05). L'autore dell'articolo ha quindi descritto il dexibuprofene come un moderno COX-inibitore che combina l'elevata efficacia del diclofenac e la buona tollerabilità dell'ibuprofene [6].

In uno studio di non inferiorità multicentrico, con osservatore in cieco, condotto su 489 pazienti affetti da osteoartrite dolorosa dell'anca o del ginocchio, sono state osservate reazioni avverse gastrointestinali in 8 pazienti (3,3 %) del gruppo trattato con dexibuprofene e in 19 pazienti (7,8 %) del gruppo trattato con ibuprofene. Anche tutte le altre analisi dei parametri di tollerabilità secondari hanno confermato che il profilo di sicurezza del dexibuprofene è significativamente migliore rispetto a quello dell'ibuprofene in questo contesto terapeutico [7].

Per ridurre ulteriormente il verificarsi di effetti indesiderati del tratto gastrico dopo la somministrazione orale del dexibuprofene, le ricerche in corso puntano ad aumentare l'idrosolubilità del dexibuprofene al fine di raggiungere concentrazioni plasmatiche superiori [8].

In sintesi

Il dexibuprofene è l'unico enantiomero farmacologicamente attivo dell'ibuprofene racemico.

Il dexibuprofene viene assorbito nell'arco di circa 30 minuti dalla somministrazione orale. L'ingestione contemporanea di cibo riduce l'assorbimento soltanto in misura minima, pertanto il dexibuprofene può essere assunto durante o dopo i pasti, il che è generalmente consigliato al fine di evitare effetti indesiderati a carico dello stomaco [4].

Con un rapporto di dose pari a 0,5:1 (dexibuprofene vs ibuprofene racemico), è stato dimostrato che il dexibuprofene è quantomeno di pari efficacia in modelli di dolore somatico e viscerale acuto da lieve a moderato.

La dose giornaliera massima raccomandata è di 600 mg di dexibuprofene, suddivisi in tre singole dosi da 200 mg. Per via del dosaggio più basso, è possibile ridurre il carico sui reni durante l'eliminazione. Non si verifica alcun accumulo nel tessuto adiposo e si evitano le possibili reazioni avverse al farmaco mediante metaboliti aggiuntivi quali i tioesteri.

La misura in cui si verifica l'inversione non varia da un individuo all'altro, il che rende possibile formulare una raccomandazione sul dosaggio più affidabile.

Il dexibuprofene è un moderno COX-inibitore che si ottiene dall'ibuprofene racemico mediante l'innovativo processo noto come cristallizzazione differenziale. I risultati degli studi clinici ne confermano l'efficacia e la sicurezza rispetto a ibuprofene, diclofenac e celecoxib, con un'incidenza degli effetti collaterali paragonabile o anche inferiore nei pazienti affetti principalmente da dolore cronico.

Conclusioni

Il dexibuprofene è un'opzione analgesica adeguata per i pazienti con dolore acuto o cronico. Combina l'elevata efficacia del diclofenac e la buona tollerabilità dell'ibuprofene racemico.

Il dexibuprofene ha mostrato un'efficacia paragonabile a quella di ibuprofene, diclofenac e celecoxib, con una tollerabilità gastrointestinale simile o anche superiore.

Letteratura

1. Kähler S, et al. Dexibuprofen: pharmacology, therapeutic uses and safety. *Inflammopharmacology* 2003;11(4-6):371-383.
2. Trung TQ, Kim JM, Kim KH. Preparative method of R(-)-ibuprofen by diastereomer crystallization. *Arch Pharm Res* 2006;29:108-111. <https://doi.org/10.1007/BF02977477>.
3. Evans AM. Comparative pharmacology of S(+)-ibuprofen and (RS)-ibuprofen. *Clin Rheumatol* 2001; 20(Suppl 1):9-14.
4. Dionne RA, McCullagh L. Enhanced analgesia and suppression of plasma β -endorphin by the S(+)-isomer of ibuprofen. *Clin Pharmacol Ther.* 1998;63:694-701.
5. Summary of Product Characteristics (SmPC) Iborex, 07/2021.
6. Phleps W. Overview on clinical data of dexibuprofen. *Clinical Rheumatology* [online]. 2001;20(Suppl. 1):S15-S21. doi:10.1007/BF03342663.
7. Zamani O, Böttcher E, Rieger JD, Mitterhuber J, et al. Comparison of safety, efficacy and tolerability of dexibuprofen and ibuprofen in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee. *Wien Klin Wochenschr.* 2014;126(11-12):368-75. doi: 10.1007/s00508-014-0544-2.
8. Gliszczynska A, Sánchez-López E. Dexibuprofen therapeutic advances: Prodrugs and nanotechnological formulations. *Pharmaceutics.* 2021;13(3):414. doi: 10.3390/pharmaceutics13030414.

Conflitto d'interessi: Gli autori A. Gažová e J. Kyselovič non dichiarano alcun conflitto d'interessi. E. Koscova è una dipendente di Sanofi.

Dichiarazioni: Medical writing e pubblicazione finanziati da Sanofi Aventis Deutschland GmbH.

Informazioni sul manoscritto

Inoltrato il: 22.06.2021

Accettato il: 27.09.2021

Pubblicato il: 29.10.2021