



## La farmacocinetica dell'ibuprofene: confronto tra la combinazione a dose fissa ibuprofene più caffeina, ibuprofene sale di lisina e ibuprofene acido

Risultati di due studi a dose singola (randomizzati, monocentrici, in crossover e in aperto)

Thomas Weiser, PhD

Gli analgesici contenenti ibuprofene in forma prontamente solubile (es. come sale di lisina) sono stati sviluppati allo scopo di assicurare un più rapido sollievo dal dolore rispetto a quello prodotto dall'ibuprofene acido grazie a una maggiore velocità di assorbimento nel tratto gastrointestinale. Dal momento che il grado di pienezza dello stomaco può influire significativamente sull'assorbimento, due studi hanno esaminato la farmacocinetica dell'ibuprofene sale di lisina e dell'ibuprofene acido (in combinazione con la caffeina) assunti a stomaco vuoto (a digiuno) e dopo una colazione standard. L'assorbimento dell'ibuprofene sale di lisina è stato più rapido solo in caso di assunzione a stomaco vuoto; dopo una colazione standard, il tempo necessario per il raggiungimento della concentrazione plasmatica massima è stato più breve con ibuprofene acido (più caffeina) che con ibuprofene sale di lisina. Poiché generalmente gli analgesici non vengono assunti a stomaco vuoto, questi dati ridimensionano i presunti vantaggi dell'ibuprofene sale di lisina.

I pazienti si aspettano che un analgesico contro il dolore acuto offra sollievo in maniera rapida ed efficace. Per raggiungere tale obiettivo e per migliorare ulteriormente gli analgesici contenenti ibuprofene, farmaco dall'efficacia dimostrata, esistono due approcci principali: il primo prevede la combinazione di ibuprofene con sostanze quali la caffeina, notoriamente un co analgesico, il secondo la formulazione di ibuprofene come sale di lisina, allo scopo di accelerarne l'assorbimento nel flusso sanguigno (con conseguente sollievo dal dolore in tempi più brevi).

L'efficacia superiore della combinazione ibuprofene (400 mg) più caffeina (100 mg) rispetto a ibuprofene (400 mg) in monoterapia è stata ampiamente dimostrata e confermata [1]. Due studi clinici hanno esaminato la farmacocinetica dell'ibuprofene nella combinazione e dell'ibuprofene sale di lisina, sia in caso di assunzione a stomaco vuoto (digiuno di oltre 10 ore) sia dopo l'ingestione di una colazione standard [2].

### Metodi

Sono stati condotti due studi clinici, ciascuno con 36 soggetti.

Nel primo studio (NCT01879371), la farmacocinetica dell'ibuprofene nella combinazione a dose fissa con la caffeina è stata messa a confronto con quella dell'ibuprofene (in forma di acido o sale di lisina) contenuto in due preparazioni di confronto. Le preparazioni in esame sono state assunte dopo oltre 10 ore di digiuno, nel corso delle quali ai soggetti era consentito soltanto di bere acqua.

Nel secondo studio (NCT02629354), la farmacocinetica dell'ibuprofene nella combinazione a dose fissa è stata confrontata con quella dell'ibuprofene (in forma di sale di lisina) dopo l'ingestione di una colazione standard.

Questi studi a dose singola erano randomizzati, monocentrici, in crossover e in aperto. I principali parametri misurati sono stati la concentrazione plasmatica massima ( $C_{max}$ ), il tempo necessario per raggiungerla ( $t_{max}$ ) e l'esposizione totale ( $AUC_{0-t}$ ). Questi parametri sono stati misurati anche per la caffeina. Sono stati utilizzati metodi analitici e statistici standard [2].

Media aritmetica (deviazione standard) dei valori di  $C_{max}$  e  $AUC_{0-t}$  e valori mediani di  $t_{max}$

| Parametro [unità]                             | Studio 1<br>a digiuno |                             | Studio 2<br>dopo una colazione standard |                             |
|---|-----------------------|-----------------------------|---|-----------------------------|
|   | Ibuprofene (CDF)      | Ibuprofene (sale di lisina) | Ibuprofene (CDF)                        | Ibuprofene (sale di lisina) |
| $C_{max}$ [ $\mu\text{g/ml}$ ]                | 31,4 (5,22)           | 44,9 (8,77)                 | 27,43 (7,10)                            | 24,71 (7,09)                |
| $AUC_{0-t}$ [ $\mu\text{h}\cdot\text{h/ml}$ ] | 136 (31,5)            | 124 (24,4)                  | 106,7 (18,22)                           | 110,1 (18,94)               |
| $t_{max}$ [min]                               | 113                   | 30                          | 75                                      | 98                          |

$C_{max}$ =concentrazione plasmatica massima; AUC=area sotto la curva (esposizione);  $t_{max}$ =tempo necessario per il raggiungimento della concentrazione plasmatica massima; CDF=combinazione a dose fissa (400 mg di ibuprofene più 100 mg di caffeina)

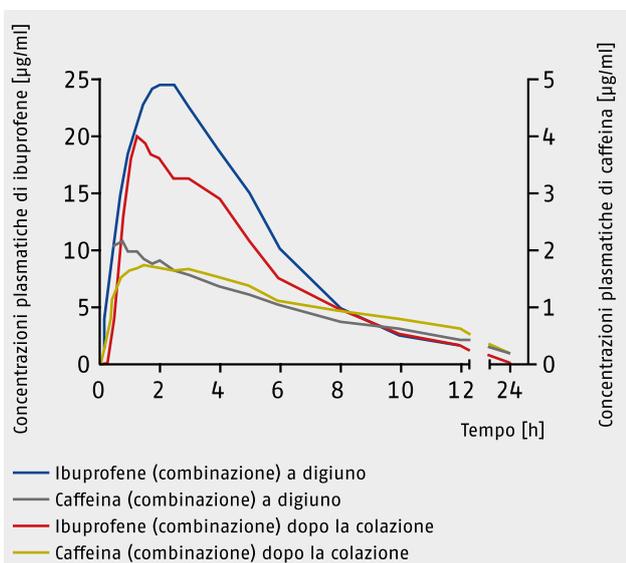


Fig. 1 Media aritmetica dei profili concentrazione plasmatica / tempo dell'ibuprofene e della caffeina contenuti nella combinazione a dose fissa

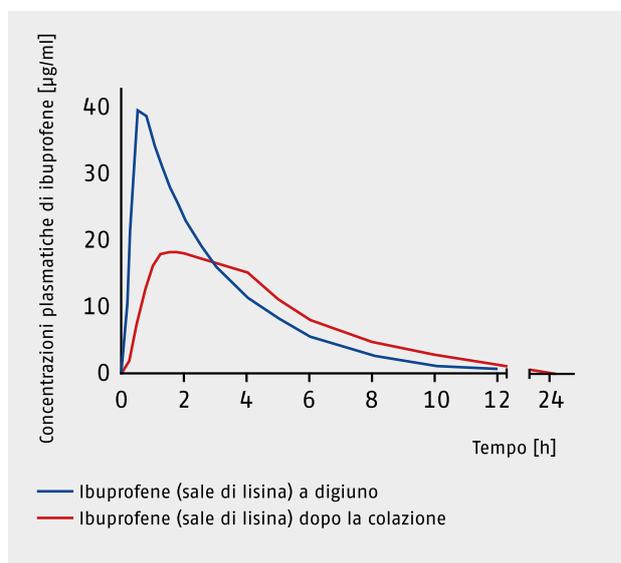


Fig. 2 Media aritmetica dei profili concentrazione plasmatica / tempo dell'ibuprofene (sale di lisina)

## Risultati

L'ingestione a digiuno ha prodotto i risultati previsti: l'ibuprofene in forma di sale di lisina è stato assorbito più rapidamente dell'acido (nella combinazione a dose fissa o nella preparazione contenente solo ibuprofene); nonostante i valori relativi all'esposizione fossero simili, le concentrazioni plasmatiche massime sono risultate superiori (vedere la **tabella**).

L'assunzione dopo una colazione standard, quindi non a digiuno, ha prodotto un quadro diverso: in queste condizioni, la concentrazione plasmatica dell'ibuprofene contenuto nella combinazione è risultata più elevata rispetto a quella dell'ibuprofene sale di lisina e il tempo per il raggiungimento della concentrazione plasmatica massima è stato più breve

(vedere la **tabella** e la **Figura 1**). La differenza tra l'assunzione a digiuno e non è stata inoltre significativamente minore rispetto a quella osservata per l'ibuprofene sale di lisina (**Figura 2**).

## Discussione e conclusioni

Secondo la definizione data dalle autorità europee di regolamentazione dei farmaci, il termine "digiuno" indica la condizione in cui il partecipante a uno studio non mangia nulla per almeno 8 ore prima e 4 ore dopo l'assunzione del prodotto in esame e beve solo acqua non gassata, tranne che nell'ora precedente e nell'ora successiva all'ingestione, durante le quali non gli è consentito bere assolutamente nulla. I

prodotti in esame devono essere assunti con esattamente 150 ml di acqua [3]. In condizioni così standardizzate, è possibile eseguire un confronto piuttosto accurato tra i risultati dei vari studi; tuttavia, queste condizioni sono molto lontane da quello che avviene nella vita quotidiana.

Solitamente gli analgesici non vengono assunti in condizioni in linea con i requisiti standard del “digiuno” come viene inteso dalle autorità di regolamentazione. Per ottenere queste condizioni, l'analgesico andrebbe assunto prima della colazione (e solo se il pasto serale del giorno prima non è stato consumato troppo tardi) e bisognerebbe anche saltare la colazione stessa. Queste sono le uniche condizioni in cui è stato dimostrato che l'assorbimento dell'ibuprofene in forma di sale di lisina avviene più rapidamente rispetto a quello dell'ibuprofene in forma di acido (e che le relative concentrazioni plasmatiche massime risultano più elevate). Dati precedenti hanno evidenziato che, dopo una colazione standard, l'ibuprofene sale di lisina e l'ibuprofene acido presentano proprietà farmacocinetiche simili, vale a dire che l'ibuprofene sale di lisina non è in alcun modo superiore [4]. La pubblicazione più recente mostra che l'ibuprofene nella combinazione con la caffeina viene assorbito più rapidamente da uno stomaco non a digiuno, raggiungendo concentrazioni plasmatiche massime superiori a quelle osservate per l'ibuprofene sale di lisina [2].

## Literature

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.

Conflitto di interessi: T. Weiser è un dipendente di Sanofi.

Dichiarazioni: Pubblicazione finanziata da Sanofi Aventis Deutschland GmbH.

## Informazioni sul manoscritto

Inoltrato il: 13.10.2020

Accettato il: 02.01.2021

Pubblicato il: 30.08.2021