



Φαρμακοκινητική της ιβουπροφαίνης: σύγκριση του σταθερού συνδυασμού ιβουπροφαίνης συν καφεΐνης με την ιβουπροφαίνη ως άλας λυσίνης ή την ιβουπροφαίνη ως οξύ

Αποτελέσματα από δύο μελέτες (τυχαίοποιημένες, μονοκεντρικές, διασταυρούμενες, ανοικτής επισημάνσης) εφάπαξ δόσης

Thomas Weiser, PhD

Αναπτύχθηκαν αναλγητικά που περιείχαν εύκολα διαλυτή ιβουπροφαίνη (π.χ. ως άλας λυσίνης) με στόχο τη διασφάλιση πιο γρήγορης ανακούφισης από τον πόνο, σε σύγκριση με την ιβουπροφαίνη ως οξύ, μέσω της ταχύτερης απορρόφησης από γαστρεντερικό σύστημα. Καθώς ο βαθμός πληρότητας του στομάχου μπορεί να έχει σημαντική επίδραση στην απορρόφηση, δύο μελέτες διερεύνησαν τη φαρμακοκινητική της ιβουπροφαίνης ως άλατος λυσίνης και της ιβουπροφαίνης ως οξέος (σε συνδυασμό με καφεΐνη) τόσο με άδειο στομάχι (νηστεία) όσο και μετά από ένα συνηθισμένο πρωινό γεύμα. Η απορρόφηση της ιβουπροφαίνης ως άλατος λυσίνης ήταν ταχύτερη μόνο κατά τη λήψη με άδειο στομάχι. Μετά από ένα συνηθισμένο πρωινό γεύμα, ο χρόνος έως την επίτευξη μέγιστων επιπέδων στο πλάσμα με την ιβουπροφαίνη ως οξύ (με καφεΐνη) ήταν τελικά μικρότερος από ό,τι για την ιβουπροφαίνη ως άλας λυσίνης. Καθώς τα αναλγητικά κατά κανόνα δεν λαμβάνονται με άδειο στομάχι, αυτό μειώνει τα εικαζόμενα πλεονεκτήματα της ιβουπροφαίνης ως άλατος λυσίνης.

Οι ασθενείς προσδοκούν ότι η ανακούφιση του πόνου από ένα οξύ αναλγητικό θα είναι ταχεία και αποτελεσματική. Για να επιτευχθεί αυτό και να βελτιωθούν περαιτέρω τα αναλγητικά με το εγκεκριμένο φάρμακο ιβουπροφαίνη, υπάρχουν ουσιαστικά δύο προσεγγίσεις: ο συνδυασμός της ιβουπροφαίνης με άλλες ουσίες, όπως το επικουρικό αναλγητικό καφεΐνη ή η σύνθεση της ιβουπροφαίνης ως άλας λυσίνης, με σκοπό την επιτάχυνση της απορρόφησης της στην κυκλοφορία του αίματος (με αποτέλεσμα την ταχύτερη ανακούφιση του πόνου).

Η ανώτερη αποτελεσματικότητα της ιβουπροφαίνης (400 mg) συν καφεΐνης (100 mg) σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ιβουπροφαίνη (400 mg) έχει σαφώς τεκμηριωθεί [1]. Δύο κλινικές μελέτες έχουν επίσης διερευνήσει τη φαρμακοκινητική της ιβουπροφαίνης του συνδυασμού και της ιβουπροφαίνης ως άλατος λυσίνης, τόσο με άδειο στομάχι

(νηστεία >10 ωρών) όσο και μετά από την κατάποση ενός συνηθούς πρωινού γεύματος [2].

Μέθοδοι

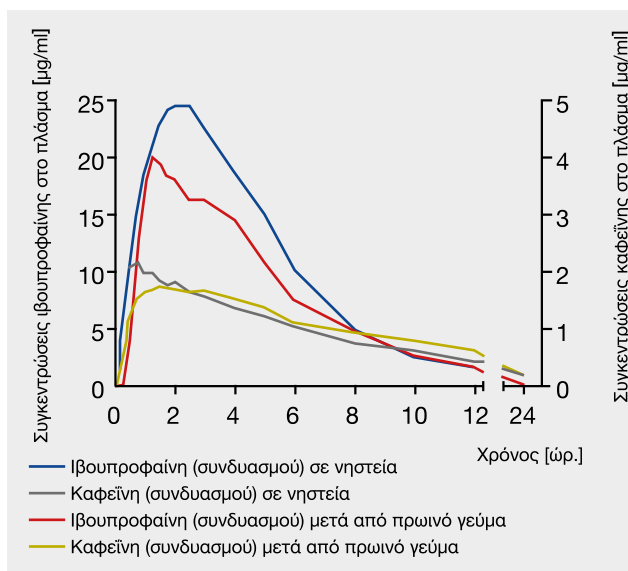
Πραγματοποιήθηκαν δύο κλινικές μελέτες, η καθεμία με 36 συμμετέχοντες. Στην πρώτη μελέτη (NCT01879371), η φαρμακοκινητική της ιβουπροφαίνης του συνδυασμού σταθερής δόσης με καφεΐνη συγκρίθηκε με εκείνη της ιβουπροφαίνης (ως οξέος ή ως άλατος λυσίνης) δύο σκευασμάτων σύγκρισης. Τα σκευάσματα της μελέτης λήφθηκαν μετά από νηστεία >10 ωρών, κατά τη διάρκεια της οποίας επιτρεπόταν μόνο η κατανάλωση νερού.

Στη δεύτερη μελέτη (NCT02629354), η φαρμακοκινητική της ιβουπροφαίνης του συνδυασμού σταθερής δόσης συγκρίθηκε με εκείνη της ιβουπροφαίνης (ως άλατος λυσίνης) μετά από την κατάποση ενός συνηθούς πρωινού γεύματος.

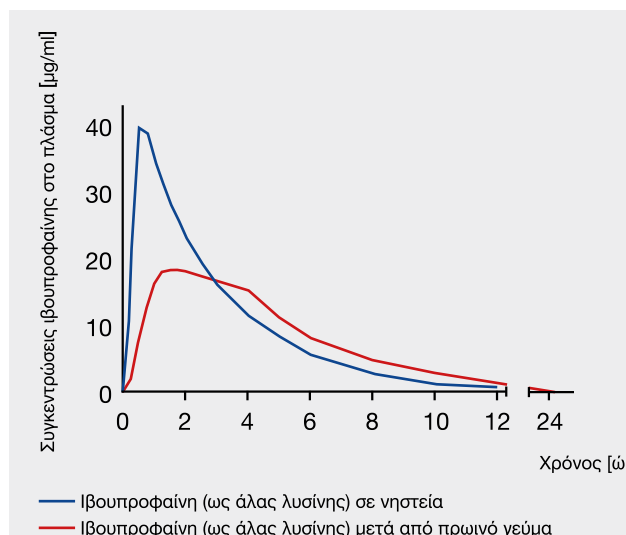
Αριθμητική μέση τιμή (τυπική απόκλιση) της C_{max} και της AUC_{0-t} και διάμεσες τιμές του t_{max}

Παράμετρος [μονάδα]	Μελέτη 1 άδειο στομάχι		Μελέτη 2 μετά από σύνηθες πρωινό γεύμα	
	Ιβουπροφαίνη (ΣΣΔ)	Ιβουπροφαίνη (ως άλας λυσίνης)	Ιβουπροφαίνη (ΣΣΔ)	Ιβουπροφαίνη (ως άλας λυσίνης)
C_{max} [μg/ml]	31,4 (5,22)	44,9 (8,77)	27,43 (7,10)	24,71 (7,09)
AUC_{0-t} [μg*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} = μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα, AUC = περιοχή κάτω από την καμπύλη (έκθεση), t_{max} = χρόνος έως την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα, ΣΣΔ = συνδυασμός σταθερής δόσης (ιβουπροφαίνη 400 mg συν καφεΐνη 100 mg)



Σχ. 1 Προφίλ αριθμητικής μέσης τιμής συγκέντρωσης στο πλάσμα έναντι του χρόνου για την ιβουπροφαίνη και την καφεΐνη του



Σχ. 2 Προφίλ αριθμητικής μέσης τιμής συγκέντρωσης στο πλάσμα έναντι του χρόνου για την ιβουπροφαίνη (ως άλας λυσίνης)

Αυτές οι μελέτες μονής δόσης ήταν τυχαιοποιημένες, μονοκεντρικές, διασταυρούμενες και ανοικτής ετικέτας. Οι βασικές παράμετροι που μετρήθηκαν ήταν οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}), ο χρόνος έως την επίτευξή τους (T_{max}) και η συνολική έκθεση (AUC_{0-t}). Αυτές οι παράμετροι μετρήθηκαν επίσης και για την καφεΐνη. Οι αναλυτικές και στατιστικές μέθοδοι ήταν σύμφωνες με τα συνήθη πρότυπα [2].

Αποτελέσματα

Η κατάποση με άδειο στομάχι έδειξε τα αναμενόμενα αποτελέσματα: η ιβουπροφαίνη ως άλας λυσίνης απορροφήθηκε ταχύτερα από την ιβουπροφαίνη ως οξύ (είτε του συνδυασμού σταθερής δόσης είτε του σκευάσματος που περιείχε μόνο ιβουπροφαίνη) και παρά τη συγκρίσιμη έκθεση, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα ήταν υψηλότερες (βλ. **πίνακα**).

Στην περίπτωση της λήψης μετά από σύνηθες πρωινό γεύμα, δηλαδή χωρίς νηστεία, η εικόνα που προέκυψε ήταν διαφορετική: σε αυτές τις συνθήκες, οι συγκεντρώσεις της ιβουπροφαίνης του συνδυασμού στο πλάσμα ήταν υψηλότερες από εκείνες της ιβουπροφαίνης ως άλατος λυσίνης και ο χρόνος έως την επίτευξη μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα ήταν μικρότερος (βλ. **πίνακα** και **σχήμα 1**). Η διαφορά μεταξύ των καταστάσεων νηστείας και μη νηστείας ήταν επίσης σημαντικά μικρότερη σε σχέση με την ιβουπροφαίνη ως άλας λυσίνης (**σχήμα 2**).

Συζήτηση και συμπεράσματα

Σύμφωνα με τον ορισμό των ευρωπαϊκών ρυθμιστικών αρχών για τα φάρμακα, ο όρος «νηστεία» σημαίνει ότι ο συμμετέχων σε μια μελέτη δεν τρώει τίποτα για τουλάχιστον 8 ώρες πριν και 4 ώρες μετά τη λήψη του υπό έρευνα προϊόντος, πίνει μόνο μη ανθρακούχο νερό, και για μία ώρα πριν και μετά την

κατάποση δεν επιτρέπεται να πει απολύτως τίποτα. Τα υπό έρευνα προϊόντα πρέπει να λαμβάνονται με ακριβώς 150 ml νερού [3]. Υπό αυτές τις τυποποιημένες συνθήκες, είναι εφικτό να συγκριθούν αρκετά καλά διαφορετικές μελέτες, ωστόσο αυτές οι συνθήκες απέχουν πολύ από τη συνήθη καθημερινότητα.

Τα αναλγητικά συνήθως δεν λαμβάνονται υπό συνθήκες που να αντιστοιχούν στις τυπικές απαιτήσεις των ρυθμιστικών αρχών για τη «νηστεία». Για να επιτευχθεί η συγκεκριμένη κατάσταση, θα έπρεπε κάποιος να λάβει το αναλγητικό πριν από το πρωινό γεύμα (και μόνο αν το βραδινό γεύμα δεν θα είχε καταναλωθεί πολύ αργά!) αλλά και να παραλείψει το πρωινό γεύμα. Αυτές είναι οι μοναδικές συνθήκες υπό τις οποίες τεκμηριώνεται μια ταχύτερη απορρόφηση (και υψηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα) της ιβουπροφαίνης ως άλατος λυσίνης σε σύγκριση με την ιβουπροφαίνη ως οξύ. Παλαιότερα δεδομένα δείχνουν ότι μετά από ένα σύνθητες πρωινό γεύμα, η ιβουπροφαίνη ως άλας λυσίνης και η ιβουπροφαίνη ως οξύ έχουν συγκρίσιμες φαρμακοκινητικές ιδιότητες, δηλαδή η ιβουπροφαίνη ως άλας λυσίνης δεν παρουσιάζει κάποιο πλεονέκτημα [4]. Η πιο πρόσφατη δημοσίευση δείχνει ότι η ιβουπροφαίνη του συνδυασμού με καφεΐνη απορροφάται πιο γρήγορα από στομάχι σε κατάσταση μη νηστείας και επιτυγχάνει υψηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σχέση με την ιβουπροφαίνη ως άλας λυσίνης [2].

Βιβλιογραφία

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 (accessed 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.

Σύγκρουση συμφερόντων: Ο T. Weiser είναι εργαζόμενος της Sanofi.

Γνωστοποίηση: Η δημοσίευση χρηματοδοτήθηκε από Sanofi Aventis Deutschland GmbH.

Πληροφορίες σχετικά με το χειρόγραφο

Υποβλήθηκε στις: 13.10.2020

Έγινε αποδεκτό στις: 02.01.2021

Δημοσιεύτηκε στις: 30.08.2021