

Ibuprofen - Dexibuprofen

Markennamen: Advil; Medipren; Profen; Rufen; Analgin; Anco; Dolopuren; Dismenol; Dolgit; Dolormin; Esprenit; Fibralflex; Gyno-Neuralgin; Ibu; Ibubeta; Ibuflam; Ibumerck; Imbun; Nurofen; Opturem; Parsal; Urem; Ibudolor; Algifor; Artofen; Brufen; Dolocyl; Dolo-Spedifen; Ecoprofen; Grefen; Ipreben; Irfen; Melabon; Optifen; Saridon; Spedifen; Treupel

Peter Bützer

Inhalt

1	Geschichte	2
2	Optisch aktiver Wirkstoff.....	2
3	Eigenschaften	2
4	Wirkung und Verlauf	3
4.1	Aufnahme	3
4.2	Elimination	4
5	Simulation (Typ 4)	5
5.1	Simulationsdiagramm.....	5
5.2	Zeitdiagramm für reines S-Isomer und Racemat	6
5.3	Dokumentation (Gleichungen, Parameter).....	6
5.4	Zeitdiagramm	7
5.5	Folgerung	7
5.6	Vergleich mit klinischen Daten.....	8
6	Dosis-Effekt-Funktion.....	8
6.1	Simulationsdiagramm.....	8
6.2	Dokumentation (Gleichungen, Parameter).....	8
6.3	Folgerung	9
7	Vergiftungen mit Ibuprofen	9
7.1	Simulation (Typ 1)	10
7.2	Dokumentation (Gleichungen, Parameter).....	10
7.3	Zeitdiagramm	11
7.4	Folgerung	11



Abbildung 1: Das Medikament als Racemat



Abbildung 2: Das Medikament als optisch reine Substanz

Gleiche Wirkung mit weniger Wirkstoff (300 mg statt 400 mg)

1 Geschichte¹

- 1960 Die Chemiker bei der britischen Boot Company finden die Carbonsäure als wichtigen Teil der entzündungshemmenden Wirksamkeit von Aspirin. Sie synthetisierten etwa 600 verschiedene Säure-Derivate, wobei eines doppelt so wirksam war, wie Aspirin – Ibuprofen.
- 1964 Ibuprofen kommt mit dem Handelsnamen Brofen in England auf den Markt, 1974 in den USA. 1983 wurde Brofen als OTC in England zugelassen (rezeptfrei). Seither hat sich Ibuprofen als Spitzenreiter bei den nichtstereoidalen Entzündungshemmern mit einem Jahresumsatz von mehreren Milliarden Franken pro Jahr etabliert.

2 Optisch aktiver Wirkstoff

Ibuprofen kommt meist als Racemat in den Handel, also als Gemisch (50:50) von zwei gleichen Molekülen, die sich wie die linke und die rechte Hand unterscheiden. Nur die (S)-Form ist wirksam, die (R)-Form wird im Körper zum Teil in die (S)-Form umgewandelt² (Prodrug)!

Dosis (Tablette): 200 – 400 mg

Mit dem Wirkstoff (S)-Ibuprofen (Dexibuprofen) sind heute auch reine Enantiomere auf dem Markt.

Ibuprofen ist ein nicht-opioides (und auch schwaches), nicht stereoidales, entzündungshemmendes³ Analgetikum, in höherer Dosierung (≥ 400 mg) Anwendung als Antirheumatikum bei akuten und chronischen Gelenk- und Wirbelsäulenleiden einschliesslich Uratarthritis, Arthrosen und Spondylarthrosen.

3 Eigenschaften

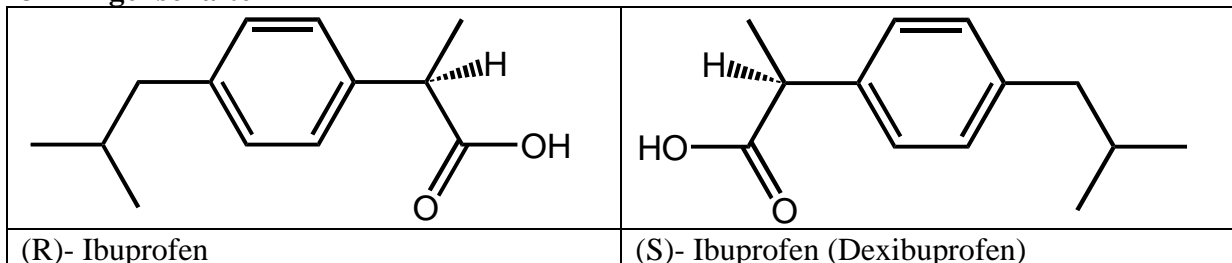


Abbildung 3: Die Stereoisomere des Moleküls, Dexibuprofen ist der Wirkstoff

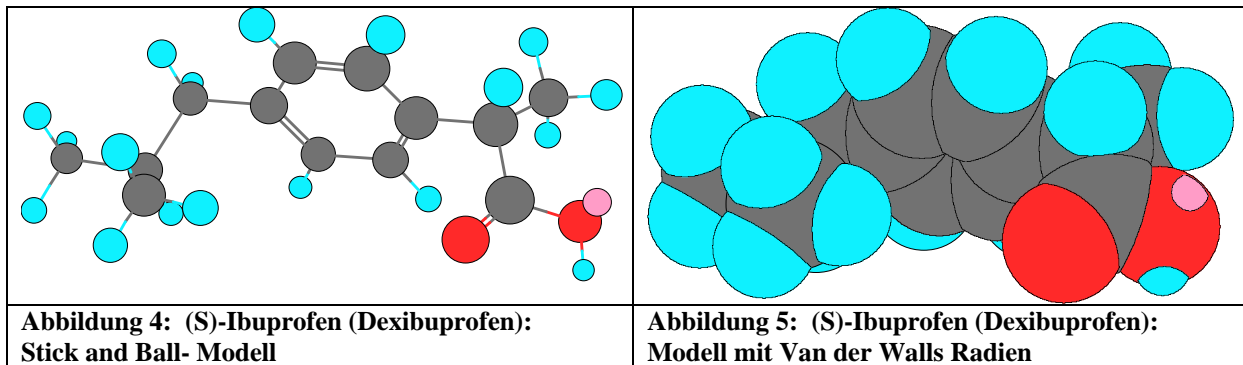
Internationaler Freiname für die antiphlogistisch und analgetisch wirkende (\pm)-2-(4-Isobutylphenyl)propionsäure, $C_{13}H_{18}O_2$, MR 206,28, Schmp. 75–77 °C; Der pK_s-Wert=5,2; in Wasser praktisch nicht, in den meisten organischen Lösungsmitteln leicht löslich (Octanol/Wasser Verteilungs- Koeffizient: $\log K_{ow}$ = 4.50(experimentell)⁴); LD50 (Maus i.p.) 495 mg/kg, (Maus oral) 1255 mg/kg, LD50 (Ratte oral): 636 mg/kg, CAS- Nummer 15687-27-1

¹ The Story of Ibuprofen, <http://www.ibuprofen-foundation.com/what-ibuprofen/story.htm>, 2005-12-18

² Cheng H., Rogers J.D., Demetriades J.L., Holland S.D., Seibold J.R., Depuy E., Pharmacokinetics and bioinversion of ibuprofen, enantiomers in humans. Pharm. Res. 11: 824-830, 1994.

³ non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)

⁴ Mallinckrodt, Ibuprofen, http://bulkpharm.mallinckrodt.com/_attachments/msds/IBUPR.htm, 2005-12-18



4 Wirkung und Verlauf

4.1 Aufnahme

Maximale Wirkstoffkonzentrationen von durchschnittlich 15 bzw. 25 mg/l werden im Serum 1-2 Stunden nach oraler Zufuhr von 200 resp. 400 mg Ibuprofen erreicht. Wird es nach dem Essen genommen, ist die Resorption, die vor allem im Dünndarm erfolgt, wesentlich langsamer und die optimalen Serumkonzentrationen sind tiefer. Verabreicht man Ibuprofen in Form zerfallender Tabletten mit dem Essen, so verzögert sich der Wirkungseintritt um rund 1-2 Stunden. Damit kann nicht nur der Wirkungseintritt, sondern auch der maximale Blutspiegel so stark reduziert sein, dass eine therapeutische Wirkung kaum mehr möglich ist⁵. Die Serumhalbwertszeit beträgt 1,5-2,2 Std. Die Wirkungsdauer ist ungefähr 8 Stunden bei Fieber und 6 Stunden gegen Schmerzen. Die Eiweissbindung beträgt ca. 99%. Ibuprofen wird rasch durch die Nieren vor allem in Form von inaktiven Metaboliten ausgeschieden. Eine Kumulation findet auch bei mehrmaliger Gabe nicht statt. Ibuprofen oder seine Metaboliten sind 24 Stunden nach der letzten Dosis praktisch vollständig ausgeschieden⁶. Ibuprofen wird rasch durch die Nieren vor allem in Form von inaktiven Metaboliten ausgeschieden. Eine Kumulation von Ibuprofen findet auch bei mehrmaliger Gabe nicht statt. Ibuprofen oder seine Metaboliten sind 24 Stunden nach der letzten Dosis praktisch vollständig ausgeschieden.

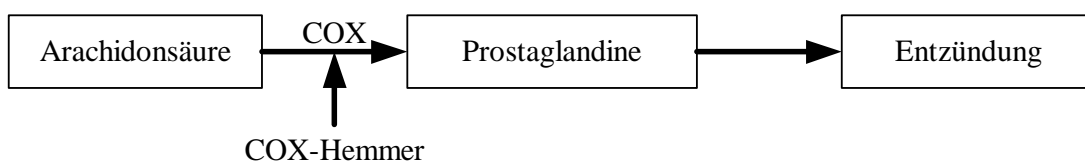


Abbildung 6: Angriffspunkt von Ibuprofen

Ibuprofen hat eine ausgeprägte Hemmwirkung des Enzyms Cyclooxygenase (COX) auf die Prostaglandin-Synthese, was seine analgetische und antiphlogistische Wirkung erklärt. Auf demselben Mechanismus beruhen die therapeutisch nicht genutzte Thrombozytenaggregationshemmung und die ulzerogene Wirkung, die Natrium- und Wasserretention sowie bronchospastische Reaktionen als mögliche unerwünschte Wirkungen.

Ibuprofen wird im Magen-Darm-Trakt vorwiegend im oberen Dünndarm nahezu vollständig (80%) resorbiert. Therapeutisch wirksame Plasmaspiegel (15 – 30 µg/ml) werden bei einer Einzeldosis von 200 – 400 mg nach ca. 80 Minuten erreicht.

Die Magenblutungen als Nebenwirkungen können ganz wesentlich verringert werden, wenn das Medikament nicht nüchtern eingenommen wird.

⁵ Möll F., Einflüsse der Nahrung auf die Medikamentenwirkung, Chefapotheker, Kantonsspitalapotheke Winterthur, <http://www.diabetesgesellschaft.ch/index.php?id=113>, 2008-08-06

⁶ Algifor®, Compendium, <http://www.compendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi>, 2005-12-17

4.2 Elimination

Die Plasma-Halbwertszeit liegt bei ca. 2-3 Stunden. Bei Einnahme nach dem Essen wird die Resorption von Ibuprofen deutlich verzögert, so dass die maximalen Plasmaspiegel etwas niedriger liegen⁷. Bei Grossen Dosen (5-10 mg/kg) sind die Halbwertszeiten für (S)-Ibuprofen im Bereich von 10 Stunden, für (R)-Ibuprofen bei 25 Stunden⁸, also fast um einen Faktor 10 erhöht! Im Blutplasma findet eine Isomerisierung von (R)-Ibuprofen zu (S)-Ibuprofen statt – aber nicht umgekehrt⁹. Durch diese Umwandlung beträgt das theoretische Dosisäquivalent zwischen Dexibuprofen und Ibuprofen ca. 0,7:1. Klinische Studien mit Seractil zeigen, dass auch niedrigere Äquivalenzdosen ausreichend sein können^{10, 11}.

Der Grund liegt in der hepatischen Ausscheidung der an Glucuronsäure gebundenen Substanz. Bei einer grossen Zufuhr begrenzt die Kapazität der Kupplungsreaktion die rasche Ausscheidung und das freie Pharmakon wird langsam ausgeschieden¹².

Die Elimination erfolgt zu 50% als pharmakologisch unwirksame Metaboliten, vorwiegend in konjugierter Form über den Harn. Ca. 14% werden als konjugiertes Ibuprofen und 1% als unverändertes Ibuprofen mit dem Harn ausgeschieden, der Rest über die Galle mit dem Stuhl.

Für racemisches Ibuprofen, war die mittlere Clearance für (S)-Ibuprofen, (R)-Ibuprofen Inversion und (R)-Ibuprofen (ohne Inversion) 87,4, 57,3 und respektive 56,3 ml/min. Eliminationsgeschwindigkeit k_e (Renale Clearance)^{13,14}. Schliesslich werden ca. 60 – 70 % umgewandelt¹⁵.

Das in einer Zeiteinheit formal vom Wirkstoff befreite Plasmavolumen wird als Clearance bezeichnet.

$$t_{1/2} = \ln(2) \cdot \frac{V_{app}}{CL_{tot}} ;$$

$t_{1/2}$: Halbwertszeit der Ausscheidung

V_{app} : scheinbares Verteilungsvolumen (für Ibuprofen ca. 140 ml¹⁶)

CL_{tot} : Gesamtclearance (alle Ausscheidungen zusammen)

$t_{1/2}$ für (S)-Ibuprofen ca. 96. min, für (R)-Ibuprofen ca. 147 min¹⁷.

⁷ Ibuprofen, Kompendium, <http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi>, 2005-12-17

⁸ Gregoire N., Gualano V., Geneteau A., Millerioux L., Brault M., Mignot A., Roze J.Ch., Population Pharmacokinetics of Ibuprofen Enantiomers in Very Premature Neonates, *The Journal of Clinical Pharmacology*, 2004; 44:1114-1124

⁹ Tomoo Itoh T., Maruyama J., Tsuda Y., Yamada H., Stereoselective pharmacokinetics of ibuprofen in rats: effect of enantiomer-enantiomer interaction in plasma protein binding, *Chirality* 9:354-361, 1997

¹⁰ Seractil®, Dexibuprofen, <http://www.kompendium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi>, 2005-12-18

¹¹ Mayrhofer F., Efficacy and long-term safety of dexibuprofen [S(+)-ibuprofen]: a short-term efficacy study in patients with osteoarthritis of the hip and a 1-year tolerability study in patients with rheumatic disorders, *Clin Rheumatol.* 2001 Nov;20 Suppl 1:S22-9

¹² Lüllmann H. Mohr K., Ziegler A., *Taschenatlas der Pharmakologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York, 1994, 194

¹³ Rudy A.C., Knight P.M., Brater D.C., Hall S.D., Stereoselective metabolism of ibuprofen in humans: administration of R-, S- and racemic ibuprofen, Volume 259, Issue 3, pp. 1133-1139, 12/01/1991, published erratum appears in *J Pharmacol Exp Ther* 1992 Mar;260(3):1456

¹⁴ Tan S. C., Patel B. K., S. Jackson H. D., Swift C. G., Hutt A. J., Stereoselectivity of ibuprofen metabolism and pharmacokinetics following the administration of the racemate to healthy volunteers, *Xenobiotica*, Volume 32, Number 8 / August 01, 2002, 683 - 697

¹⁵ A. David Rodrigues A.D., IMPACT OF CYP2C9 GENOTYPE ON PHARMACOKINETICS: ARE ALL CYCLOOXYGENASE INHIBITORS THE SAME?, http://www.multicelltech.com/pdfs/drug_metabolism.pdf, 2005-12-17

¹⁶ Ibuprofen, Anafen, <http://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/discontinued/Anafentab.htm>, 2005-12-17

5.2 Zeitdiagramm für reines S-Isomer und Racemat

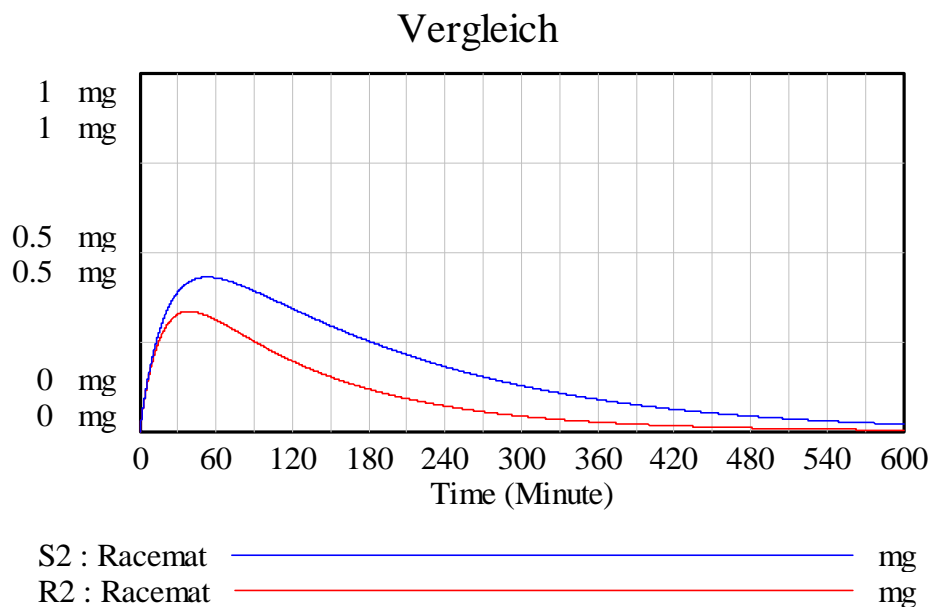


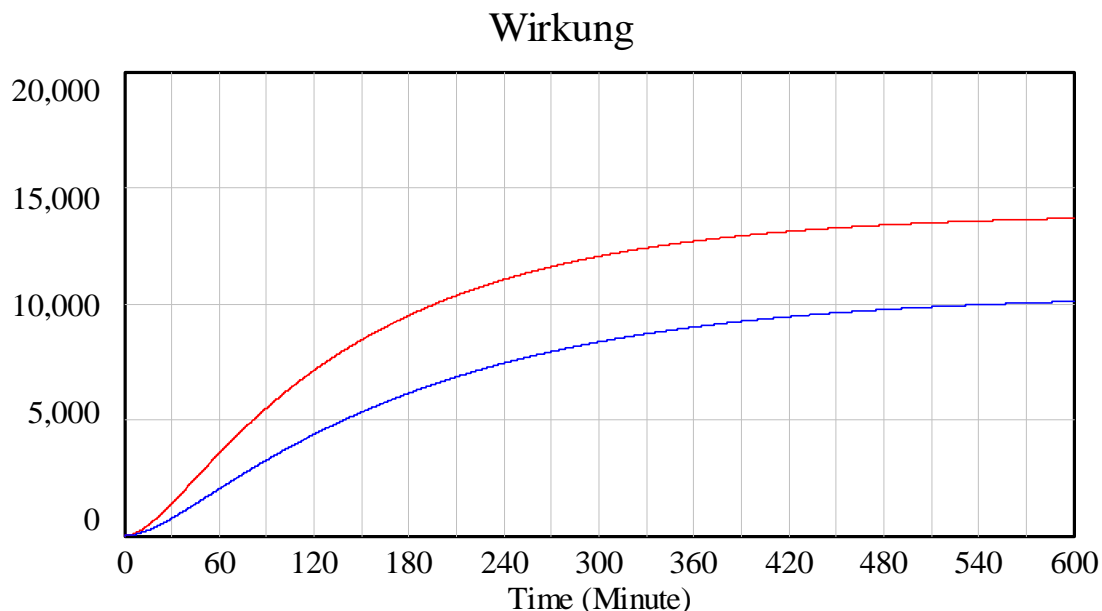
Abbildung 8: Vergleich: S-Isomer im Blut bei Einnahme von reinem S-Isomer und von Racemat

5.3 Dokumentation (Gleichungen, Parameter)

- | | |
|---|--|
| <p>(01) FINAL TIME = 600
Units: Minute
The final time for the simulation.</p> | <p>Reaktionsgeschwindigkeits-
Konstante der Inversion R-> S</p> |
| <p>(02) HWZe= 147
Units: Minute [120,180]
Halbwertszeit der Elimination, S
wird rascher ausgeschieden als R</p> | <p>(07) kre= LN(2)/HWZe
Units: 1/Minute [0,?]
Reaktionsgeschwindigkeits-
Konstante der Elimination des R-Isomers</p> |
| <p>(03) HWZi= 180
Units: Minute [120,300]
Inversion; es wurde nur die
Halbwertszeit 5 Stunden gefunden,
die jedoch wegen der
Elimination unrealistisch erscheint, daher
konservative
Annahme: 3 Stunden</p> | <p>(08) krrr= LN(2)/HWZr
Units: 1/Minute [0,?]
Reaktionsgeschwindigkeits-
Konstante der Resorption</p> |
| <p>(04) HWZr= 13
Units: Minute [10,30]
Die Aufnahme ist langsamer nach
dem Essen. Die Aufnahme von
Salzen mit Lysin
sind. z.B. rascher.</p> | <p>(09) kse= LN(2)/HWZe*87/57
Units: 1/Minute [0,?]
Reaktionsgeschwindigkeits-
Konstante der Elimination des S-Isomers</p> |
| <p>(05) INITIAL TIME = 0
Units: Minute
The initial time for the simulation.</p> | <p>(10) kssr= LN(2)/HWZr
Units: 1/Minute [0,?]
Reaktionsgeschwindigkeits-
Konstante der Resorption</p> |
| <p>(06) ki= LN(2)/HWZi
Units: 1/Minute [0,?]</p> | <p>(11) R1= INTEG (+RS1-RRr, 1-"S-
RS")
Units: mg [0,?]
Menge R-Isomer im
Verdauungstrakt</p> |
| | <p>(12) R2= INTEG (+RRr+RS2-Re,0)
Units: mg [0,?]
Menge R-Isomer im Blut</p> |
| | <p>(13) Re= kre*R2</p> |

- Units: mg/Minute
 (14) $RRr = k_{rr} * R1$
 Units: mg/Minute
 (15) $RS1 = -k_i * R1$
 Units: mg/Minute
 (16) $RS2 = -k_i * R2$
 Units: mg/Minute
 (17) "S-RS" = 1
 Units: mg [0.5,1]
 Reines S-Isomer=1, reines Racemat
 0.5
 (18) $S1 = \text{INTEG} (-RS1 - SSr, "S-RS")$
 Units: mg [0,?]
 Menge S-Isomer im
 Verdauungstrakt
 (19) $S2 = \text{INTEG} (+SSr - RS2 - Se, 0)$
- Units: mg [0,?]
 Menge S-Isomer im Blut
 (20) $SAVEPER = \text{TIME STEP}$
 Units: Minute [0,?]
 The frequency with which output is
 stored.
 (21) $Se = k_{se} * S2$
 Units: mg/Minute
 (22) $SSr = k_{ssr} * S1$
 Units: mg/Minute
 (23) $\text{TIME STEP} = 0.1$
 Units: Minute [0,?]
 The time step for the simulation.
 (24) $\text{Wirkung} = \text{INTEG} (R2 + 100 * S2, 0)$
 Units: Minute*mg

5.4 Zeitdiagramm



Wirkung : Racemat — Minute*mg
 Wirkung : S-Form — Minute*mg

Abbildung 9: Vergleich der Wirkung von gleichen Dosen S-Isomer und Racemat

5.5 Folgerung

Um dieselbe Wirkung zu erreichen ist mit dem reinen Isomer eine 36% tiefere Dosis möglich. Das führt zu einer geringeren metabolischen Belastung, und gleichzeitig auch zu geringeren Nebenwirkungen, die vom sehr unwirksamen R-Isomer hervorgerufen werden.

5.6 Vergleich mit klinischen Daten

Vergleich von Messungen bei 16 Personen²⁸ mit der Simulation:

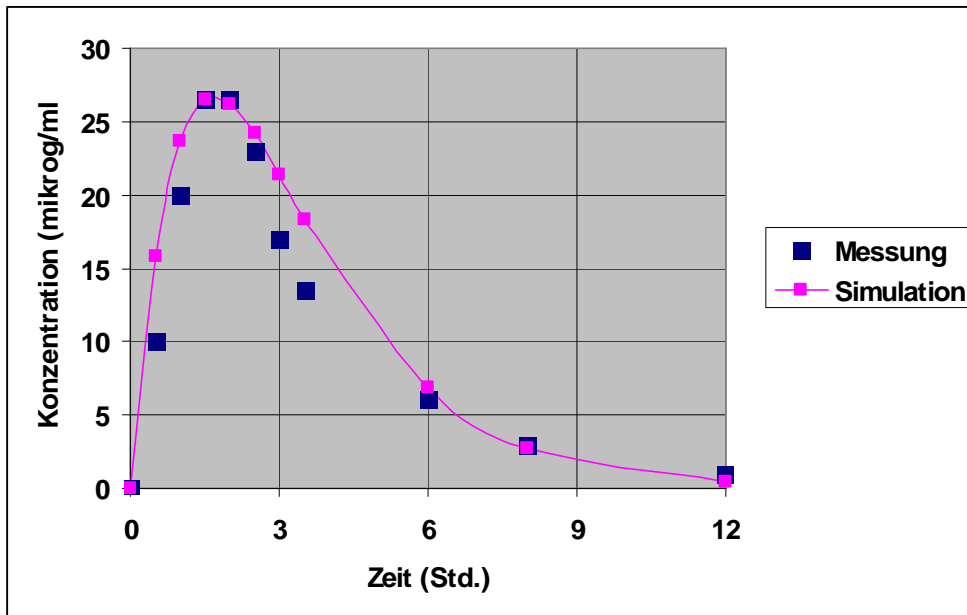


Abbildung 10: Vergleich der Simulation mit klinischen Daten

Ibuprofenkonzentration im Blut. Für die Simulation wurde das Verteilungsvolumen und die Dosis miteingerechnet (Berechnet als Racemat, Multiplikation der Werte mit dem Faktor 83.3; HWZr= 0.7, HWZe = 2, sonst alle Parameter wie oben).

6 Dosis-Effekt-Funktion

Beurteilung des Zusammenhangs zwischen Dosis und Effekt mit dem Occupationsmodell.

6.1 Simulationsdiagramm

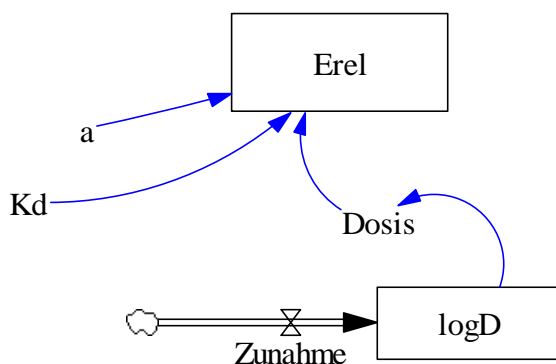


Abbildung 11: Simulationsdiagramm der Dosis-Effekt-Kurve (Occupationstheorie)

6.2 Dokumentation (Gleichungen, Parameter)

- (01) $a = 1$
- (02) $Dosis = 10^{\log D} - 1$

²⁸ Ibuprofen, <http://www.gpo.or.th/rdi/html/Ibuprofen.html>, 2005-12-18

- (03) $E_{rel} = \frac{(Dosis^a)}{(K_d + Dosis^a)}$
 (04) FINAL TIME = 5 (1 – 100'000 mg/kg)
 Units: logD
 (05) INITIAL TIME = 0
 The initial time for the simulation.
 (06) Kd= 5
 (07) logD= INTEG (Zunahme, 0)
 (08) SAVEPER = TIME STEP
 The frequency with which output is stored.
 (09) TIME STEP = 0.1
 Units: logD [0,?]
 The time step for the simulation.
 (10) Zunahme= 1/1

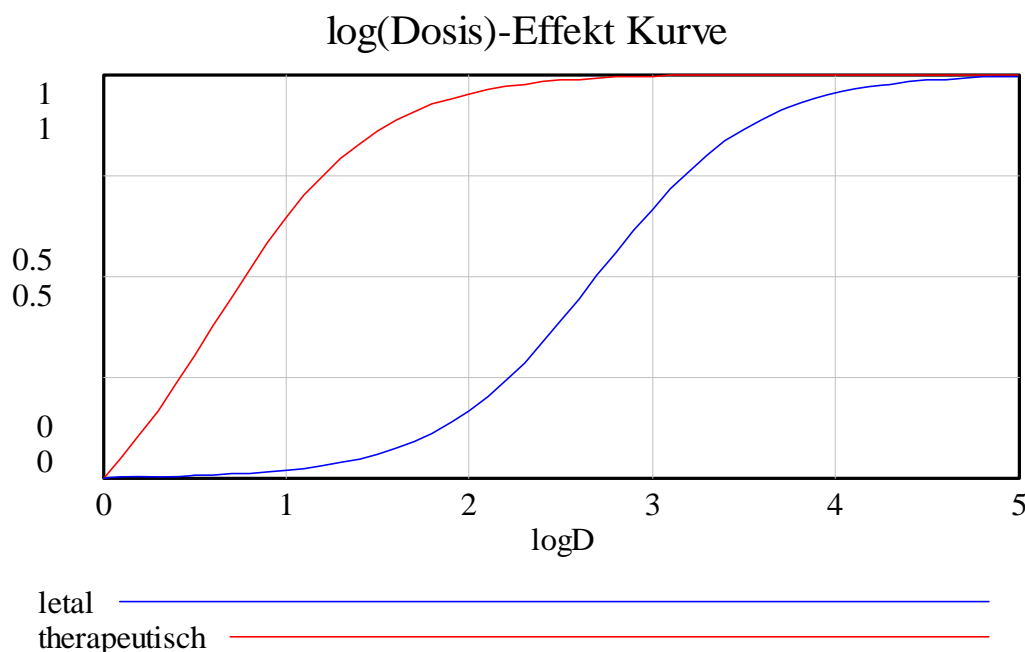


Abbildung 12: Dosis-Effekt-Kurven von Ibuprofen

6.3 Folgerung

Die therapeutische Breite von Ibuprofen beträgt ca. 1000. Es handelt sich somit um ein recht sicheres Medikament.

7 Vergiftungen mit Ibuprofen

Für die Beurteilung der Schwere von Vergiftungen mit Ibuprofen (Racemat) sind Nomogramme aufgestellt worden, die sich im Wesentlichen auf eine Reaktion 1. Ordnung abstützen²⁹. Somit lässt sich dieses logarithmische Nomogramm ganz einfach simulieren:

²⁹ Hall A.H. Smolinske S.C., Conrad F.L. et al., Ibuprofen overdose: 126 cases (Fig. 81-5), ann. Emerg. Med. 15, 1308, 1986, zitiert in: http://www.ncemi.org/cgi-ncemi/edecision.pl?TheCommand=Load&NewFile=ibuprofen_toxicity_nomogram&BlankTop=1,2005-12-18

7.1 Simulation (Typ 1)³⁰

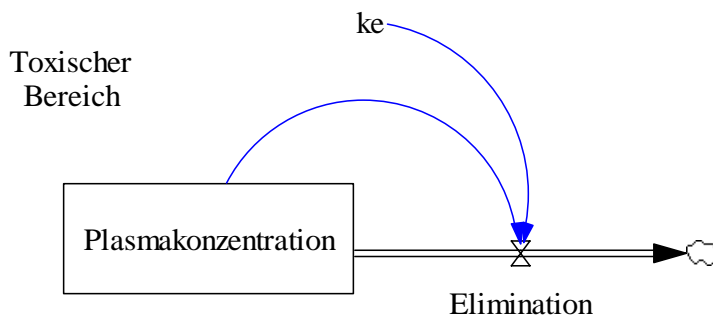


Abbildung 13: Simulationsdiagramm der toxischen Wirkungen von Ibuprofen

7.2 Dokumentation (Gleichungen, Parameter)

- (1) $\text{Elimination} = k_e \cdot \text{Plasmakonzentration}$
Units: (mikrog/ml)/Std nach Einnahme
- (2) $\text{FINAL TIME} = 12$
Units: Std nach Einnahme
The final time for the simulation.
- (3) $\text{INITIAL TIME} = 1$ (Start nach 1 Stunde, wie im Nomogramm angegeben)
Units: Std nach Einnahme
The initial time for the simulation.
- (4) $k_e = 0.1$
Units: 1/Std nach Einnahme
- (5) $\text{Plasmakonzentration} = \text{INTEG} (-\text{Elimination}, \text{Toxischer Bereich})$
Units: mikrog/ml
Höher als dieser Wert ist wahrscheinlich toxisch, tiefer als dieser Wert ist wahrscheinlich toxisch
- (6) $\text{SAVEPER} = \text{TIME STEP}$
Units: Std nach Einnahme [0,?]
The frequency with which output is stored.
- (7) $\text{TIME STEP} = 1$
Units: Std nach Einnahme [0,?]
The time step for the simulation.
- (8) $\text{Toxischer Bereich} = 100$ (nach den Werten des Nomogramms)
Units: mikrog/ml [100,200,100]
Konzentrationen im Blutplasma in Mikrogramm pro Milliliter

³⁰ Bützer Peter, Roth Markus, Die Zeit im Griff, Systemdynamik in Chemie und Biochemie, verlag pestalozzianum, Zürich 2006, S. 37

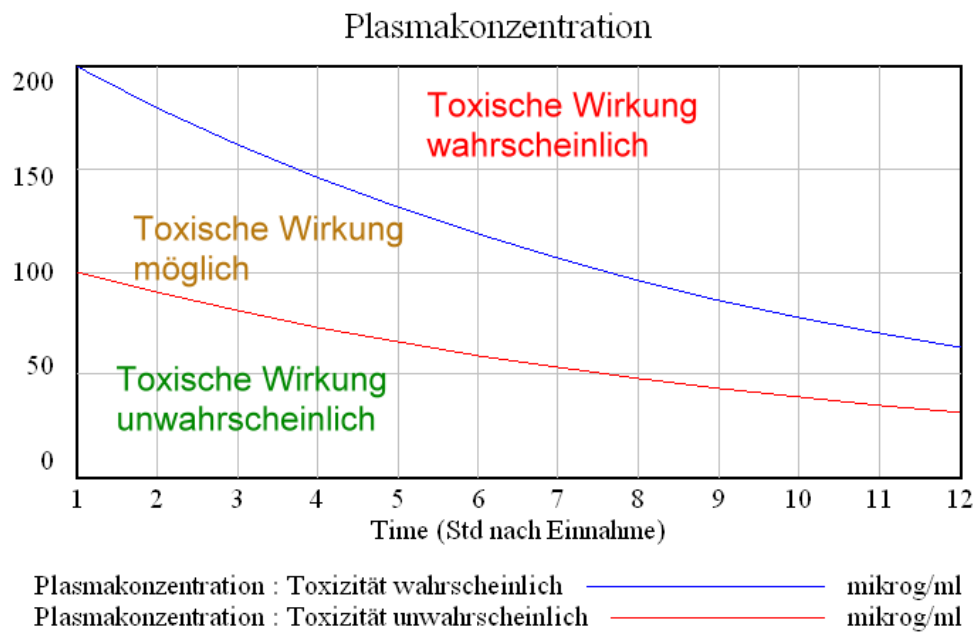
Zeitdiagramm

Abbildung 14: Zeitdiagramm zur Bestimmung der toxischen Bereiche von Ibuprofen

7.3 Folgerung

Wenn nach langer Zeit der Einnahme noch hohe Konzentrationen von Ibuprofen im Blut gefunden werden, dann ist anzunehmen, dass das zu toxischen Effekten führen kann.