Determinazione della concentrazione plasmatica di perampanel in HPLC

**Ranzato**1, I. Santolín2, E. Galloni3, M. Matteucci3, L. Falasconi3, G. Billo1, V. De Riva2, F. Perini1

1. U.O.C. Neurologia, ULSS 6 Vicenza
2. Laboratorio di Neurobiologia, U.O.C. Neurologia ULSS 6 Vicenza
3. Eureka Lab Division di Chiaravalle

**Obiettivi**
Perampanel (PMP) è un antagonista non competitivo dei recettori del glutammato di tipo AMPA che è stato recentemente approvato come add-on nel trattamento dell’epilessia focale e generalizzata. Viene metabolizzato per il 98% a livello epatico principalmente mediante ossidazione seguita da glucuronidazione. Il CYP3A4 è considerato il principale responsabile dell’idrossilazione di Perampanel, in minor misura è coinvolto anche il CYP3A5. PMP influenza anche sull’attività di altri isoenzimi CYP e UGT. Circa il 2% della dose somministrata di PMP è escreta immodificata nelle urine. I valori di eliminazione plasmatica in adulti volontari sani sono di 52-129 h (media 105 h) dopo una singola dose e di 66-90 h dopo somministrazione di dosi ripetute.

E’ ipotizzabile che dato il suo profilo farmacocinetico, PMP abbia diverse interazioni farmacologiche. Fino ad oggi sono state descritte 12 interazioni farmacocinetiche fra cui quelle con altri farmaci antiepilettici (vedi tabella).

E’ noto che PMP viene ridotto nella sua concentrazione plasmatica (CP) dai farmaci induttori (IAED). Nella pratica clinica può essere importante conoscere la CP del PMP e come questa si modifichi in associazione ad altri farmaci antiepilettici (AED) nel singolo paziente. A nostra conoscenza, ad oggi, non è disponibile un kit commerciale per la determinazione della CP del PMP. Abbiamo, pertanto, messo a punto un metodo per la determinazione della CP del PMP con tecnica di cromatografia liquida ad alta risoluzione (HPLC) in fluorescenza.

**Metodi**
In collaborazione con Eureka Lab Division abbiamo realizzato un kit per il dosaggio fluorimetrico in HPLC del PMP plasmatico. 20 pazienti del Centro Epilessie di Vicenza che assumevano il farmaco a diverse posologie e con diversi AED associati sono stati sottoposti a prelievo di sangue prima dell’assunzione della terapia. Il farmaco è stato isolato trattando il plasma con un opportuno deproteinizzante e dopo l’aggiunta di uno stabilizzante, la soluzione è stata iniettata in HPLC con una corsa cromatografica di 7 min.

**Risultati**
La performance del nuovo metodo ha prodotto i seguenti risultati: recupero > 98%; sensibilità 0,003 ug/ml; minima concentrazione analizzabile 0,01 ug/ml; linearità 0,01-8 ug/ml. Vedi fig.1

**Conclusioni**
La CP del PMP in HPLC è facilmente eseguibile, sensibile, riproducibile e utilizzabile per il monitoraggio terapeutico del farmaco nella pratica clinica.

**Bibliografia**

<table>
<thead>
<tr>
<th>AED coadministrato</th>
<th>influenza di AED sulla concentrazione di Fycoma</th>
<th>influenza di Fycoma sulla concentrazione AED</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Carbamazepina</td>
<td>Riduzione di 2,75 volte</td>
<td>Riduzione&lt;10%</td>
</tr>
<tr>
<td>Clozazam</td>
<td>No influenza</td>
<td>No influenza</td>
</tr>
<tr>
<td>Clonazepam</td>
<td>No influenza</td>
<td>No influenza</td>
</tr>
<tr>
<td>Lamotrigina</td>
<td>No influenza</td>
<td>Riduzione &lt; 10%</td>
</tr>
<tr>
<td>Levetiracetam</td>
<td>Non influenza</td>
<td>No influenza</td>
</tr>
<tr>
<td>Oxcarbazepina</td>
<td>Riduzione di 1,9 volte</td>
<td>Aumento 35%</td>
</tr>
<tr>
<td>Fenobarbital</td>
<td>No influenza</td>
<td>No influenza</td>
</tr>
<tr>
<td>Fenitoina</td>
<td>Riduzione di 1,7 volte</td>
<td>No influenza</td>
</tr>
<tr>
<td>Topiramato</td>
<td>Riduzione 19%</td>
<td>No influenza</td>
</tr>
<tr>
<td>Ac Valproico</td>
<td>No influenza</td>
<td>Riduzione&lt;10%</td>
</tr>
<tr>
<td>Zonisamide</td>
<td>No influenza</td>
<td>No influenza</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Tabella: interazioni farmacologiche del PMP