



DETERMINAZIONE DELLA CONCENTRAZIONE PLASMATICA DI PERAMPANEL IN HPLC

RANZATO¹, I. SANTOLIN², E. GALLONI², 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 CYP3A52. PMP influisce 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.

AED cosomministrato	Influenza di AED sulla concentrazione di Fycompa	Influenza di Fycompa sulla concentrazione AED
Carbamazepina	Riduzione di 2,75 volte	Riduzione <10%
Clobazam	No influenza	Riduzione <10%
Clonazepam	No influenza	No influenza
Lamotrigina	No influenza	Riduzione < 10%
Levetiracetam	Non influenza	No influenza
Oxcarbazepina	Riduzione di 1,9 volte	Aumento 35%
Fenobarbital	No influenza	No influenza
Fenitoina	Riduzione di 1,7 volte	No influenza
Topiramato	Riduzione 19%	No influenza
Ac Valproico	No influenza	Riduzione <10%
Zonisamide	No influenza	No influenza

Tabella: interazioni farmacologiche del PMP

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.

λ_{EX} 290 nm
 λ_{EM} 430 nm
Gain 0,001 AUFS
Tempo di integrazione 10 sec
Flusso 1 ml/min
RT IS 2,27 min
RT Perampanel 4,40 m
Recupero del metodo >98%
Sensibilità 0,003 ug/ml
Min. conc. anal 0,01 ug/ml
Linearità 0,01-8 ug/ml

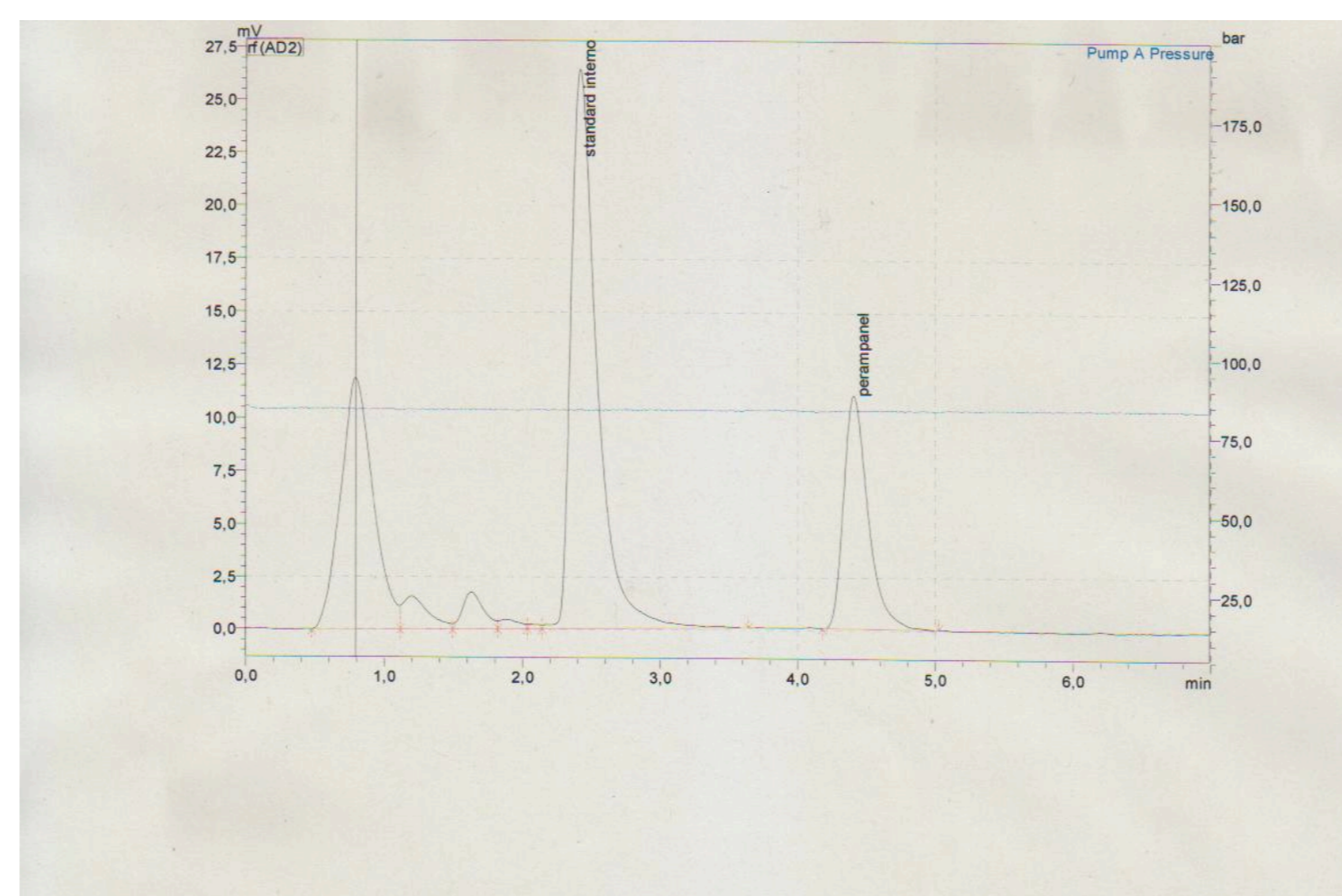


Fig 1. Corsa fluorimetrica PMP in paziente in terapia con PMP 6 mg (associato a Levetiracetam e Lacosamide)

Bibliografia

1. Perampanel serum concentrations in adults with epilepsy: Effect of dose, age, gender and concomitant antiepileptic drugs. [Patsalos PN](#), [Gougoulaki M](#), [Sander JW](#) Ther Drug Monit. 2015 Dec 30.
2. Concentration-effect relationships with perampanel in patients with pharmaco-resistant partial-onset seizures. [Gidal BE](#), [Ferry J](#), [Majid O](#), [Hussein Z](#) Epilepsia. 2013 Aug;54(8):1490-7.
3. HPLC with fluorescence detection assay of perampanel, a novel AMPA receptor antagonist, in human plasma for clinical pharmacokinetic studies. [Mano Y](#), [Takenaka O](#), [Kusano K](#) [Biomed Chromatogr](#). 2015 Oct;29(10):1589-93.