

RELATÓRIO ESTATÍSTICO DO ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE COMPARATIVA DE UMA FORMULAÇÃO DE TESTE (VALPROATO DE SÓDIO) VERSUS UMA FORMULAÇÃO DE REFERÊNCIA EM PARTICIPANTES SADIOS DE AMBOS OS SEXOS EM CONDIÇÕES ALIMENTARES¹

Heleson Alves de Castro², André Ricardo Ribas Freitas³, Gustavo d Mendes⁴

¹ Ensaio clínico randomizado comparativo

² Centro de pós-graduação São Leopoldo Mandic

³ Faculdade de Medicina e Odontologia e Centro de Pesquisas Odontológicas São Leopoldo Mandic

⁴ Faculdade de Medicina e Odontologia e Centro de Pesquisas Odontológicas São Leopoldo Mandic

Introdução

O ácido valpróico representa uma das principais drogas no tratamento da epilepsia, sendo eficaz tanto para crises generalizadas como parciais, como também em transtornos psiquiátricos. Além disto, sido investigado por seus efeitos neuroprotetores, anti-maníacos e anti-enxaqueca, e no campo da oncologia por seus efeitos antiproliferativos.

Ácido valpróico (ácido 2-propilvalérico, ácido 2-propilpentanóico ou ácido n-dipropilacético), derivado de ácido valérico (produzido naturalmente por valeriana, *Valeriana officinalis*), foi sintetizado pela primeira vez em 1882 por Burton (CHATEAUVIEUX et al., 2010).

É um ácido graxo de cadeia curta ramificada, formando um líquido límpido à temperatura ambiente e cuja meia-vida é de 9 a 16 horas. Por quase um século, essa molécula foi usada como um solvente “fisiologicamente inerte” para compostos orgânicos. Foi em 1963, durante um estudo focado em moléculas com potencial atividade anticonvulsiva, em que o VPA foi usado como um transportador molecular, que a atividade farmacológica do VPA foi demonstrada: o VPA evitou convulsões induzidas por pentilenotetrazol em roedores (LEBRETON et al., 1984, (CHATEAUVIEUX et al., 2010).

O ácido valpróico foi aprovado em 1967. É prescrito como um agente anticonvulsivante eficaz e tem sido utilizado no tratamento de HIV, doenças bipolares, câncer e Alzheimer (PERUCCA, 2002, BLAHETA et al., 2002, TARIOT et al., 2002, WILLMORE, 2003, LEHRNAM et al., 2005, TOMSON; DAHL; KIMLAND, 2007, HAYMOND; ENSOM, 2010, CINCAROVA; ZDRÁHAL; FAJKUP, 2013).

Desde então, tem sido investigado para efeitos neuroprotetores, anti-maníacos e anti-enxaqueca. É atualmente um composto de interesse no campo da oncologia por seus efeitos antiproliferativos e é o assunto de muitos ensaios clínicos em uma variedade de tipos de câncer.

O Ácido valpróico, é uma molécula pequena, com peso médio: 144,2114 e monoisotópico: 144,115029756, e fórmula química $C_8H_{16}O_2$ (FDA, 2019).

O valproato como forma de medicamento, comprimido revestido, liberação prolongada, liberação retardada e liberação imediata. Existem muitos estudos clínicos de ácido valpróico em voluntários e pacientes com e sem alimentos. Os parâmetros farmacocinéticos (C_{max} 10-134 ug / mL; T_{max} 0,5-18h; $T_1 / 2$ 10-21h; AUC 496-2023 ug * h / mL) tem uma ampla variação na faixa terapêutica para diferentes formas (FUJII et al., 2009, MARCELIN-JIMENEZ et al., 2009, ARIKIPATI; TOOPS; FANG, 2008, RAMAKRISHNA et al., 2005, ZAKERI-MILANI et al., 2011, DUTTA et al., 2002, BALBI et al., 1991, BIALER et al., 1985, WEN et al., 2018, LU et al., 2016, JAIN et al., 2007, LI et al., 2019, IBARRA et al., 2013, MURRU et al., 2017).

O ácido valpróico foi quantificado por vários métodos analíticos em diferentes matrizes, tais como cromatografia líquida de alta performance (HPLC), cromatografia gasosa (CG), imunoensaio de polarização de fluorescência (IEPF), técnica de imunoensaio multiplicado por enzima (TIEME), imunoensaio de quimioluminescência de micropartículas), cromatografia líquida de alta performance acoplada a espectrometria de massa em tandem (LC-MS-MS), cromatografia líquida de ultra performance acoplada a espectrometria de massa em tandem (UPLC-MS-MS) (WEN et al., 2018, LU et al., 2016, JAIN et al., 2007, ZHAO et al., 2016, LI et al., 2019, IBARRA et al., 2013, Xu et al., 2017, ZHAO et al., 2017, MURRU et al., 2017, WANG et al., 2018, MOLLERUP et al., 2019, ZHAO et al., 2020).

Objetivo

O objetivo deste trabalho é avaliar a bioequivalência de duas formulações de valproato de sódio em voluntários saudáveis de ambos os sexos, com e sem alimentos.

Metodologia

O estudo foi conduzido usando um desenho cruzado de dois períodos aberto, randomizado, com um intervalo de washout de 2 semanas, em dois grupos, com (n = 24; Grupo I) e sem (n = 36 Grupo II) alimentos. As amostras de plasma foram obtidas ao longo de um período de 96h. As concentrações plasmáticas de valproato foram analisadas por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa em tandem (LC-MS-MS) com ionização por eletrospray de íon negativo usando monitoramento de reação múltipla. A partir das curvas de concentração plasmática de valproato de sódio vs. tempo, foram obtidos os seguintes parâmetros farmacocinéticos, com e sem alimentos.

Resultados

AUC e Cmax mostraram diferenças estatisticamente significativas ao comparar mulheres em jejum e com alimentação, recebendo a mesma dose (500 mg). A média geométrica com intervalo de confiança de 90% correspondente para as proporções de teste / referência (sem alimentos - grupo I) foi de 104,43 %% (CI 100,42-108,61) para Cmax, 98,11% (90% CI = 94,66-101,70%) para AUClast e 96,71% (90% CI = 92,97-100,60) para AUCinf. A média geométrica com intervalo de confiança de 90% correspondente para as proporções de teste / referência (sem comida - grupo II) foi de 99,00 %% (IC 95,03 -103,15) para Cmax, 101,59% (IC 90% = 98,15-105,15%) para AUClast e 102,38% (90% CI = 98,77-106,12) para AUCinf. Uma vez que o IC de 90% para as razões de AUClast, AUCinf e Cmax estavam dentro do intervalo de 80-125% proposto pelo FDA dos EUA.

Conclusão

Concluiu-se que a formulação de valproato de sódio (comprimido revestido de Epilenil 500 mg) com e sem alimentos é bioequivalente ao valproato de sódio formulação (comprimido revestido de Depakene 500 mg) no que diz respeito à taxa e extensão da absorção.

Palavras-chave: Espectrometria de massa em tandem. LC / MS / MS. Biodisponibilidade. Farmacocinética.