

L'àcid valproic, el dissolvent orgànic que esdevingué un antiepilèptic

Josep-Eladi Baños, Elena Guardiola

Facultat de Medicina. Universitat de Vic - Universitat Central de Catalunya. Vic; Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya. Barcelona.

Nota: article de la sèrie "Els fàrmacs a través de la història", projecte de col·laboració promogut des de la Fundació Dr. Antoni Esteve, amb l'objectiu d'apropar el coneixement sobre els medicaments tant als professionals de la salut com a la població general.

Aspectes etimològics

L'àcid valproic, àcid 2-propilvalèric o àcid n-propilacètic (àcid 2-propilpentanoïc, IUPHAR) (Figura 1) és un derivat de l'àcid valèric, un component de la coneguda planta medicinal *Valeriana officinalis* (Figura 2). Per trobar l'origen del terme *valproic* hem de recórrer a l'origen del nom *valeriana*, que no està clarament establert i del qual existeixen diverses teories, la majoria relacionades amb el llatí.

El *Diccionario de la Lengua Española*¹ indica que el terme *valeriana* procedeix del llatí medieval. Alguns autors refereixen que aquest nom va ser creat per Galeri (Gaius Galerius Valerius Maximianus) (Figura 3), emperador romà des del 305 al 311 i gendre de l'emperador Dioclecià, que hauria estat el primer que va utilitzar aquesta planta amb objectius terapèutics.

Altres historiadors mantenen que aquest nom podria estar associat a Valèria, província romana que va ser fundada l'any 298 per l'emperador Dioclecià, amb la divisió de la Pannònia inferior en dues províncies; una d'elles l'anomenà Valèria en honor de Galèria Valèria, la seva filla i esposa de Gaius Galerius. Tenia la seva capital a Sopianae, l'actual Pécs (Hongria) i s'estenia des d'Altinum (actual Mohács) fins Brigetio (actual Komárom).

Per altra banda, molts autors assenyalen que té el seu origen en el terme llatí *valere*, "trobar-se sa i fort, ser fort"; això associaria el seu nom a l'ús com a medicina popular en el tractament de l'ansietat i de la histèria. Per a alguns, la denominació alemanya de la valeriana, *Baldrian*, suggereix que aquest podria ser l'origen del terme, que tindria els seus orígens en Baldur (Balder o Baldr) (Figura 4), de la mitologia nòrdica, déu germànic de la llum, la bondat, la puresa i la bellesa.

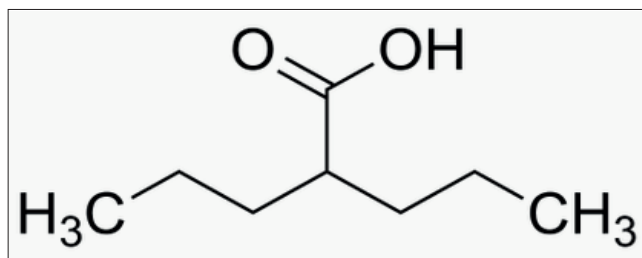


FIGURA 1. Àcid valproic

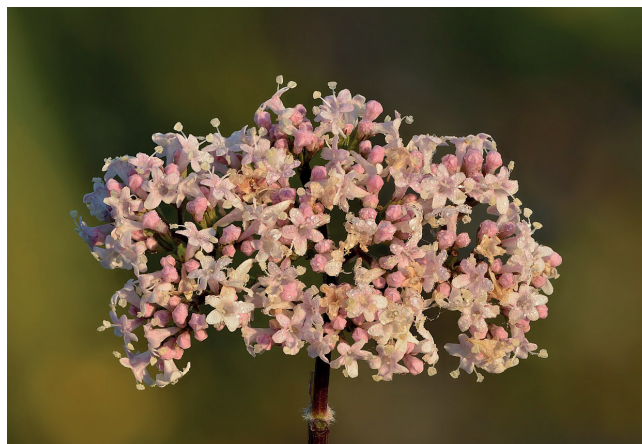


FIGURA 2. *Valeriana officinalis* (Font: Wikimedia)

Amb l'origen del terme àcid hi ha un acord més unànim. Sembla que derivaria del terme *acidus*, que s'aplicaria a les substàncies que tenen un sabor picant, com el del vi-nagre, així com, en química, a la solució que té un pH inferior a 7 i a aquella substància que conté hidrogen capaç de ser reemplaçat per elements o radicals positius per a formar sals, que es dissol en aigua i forma hidrogen, o que reacciona amb un àlcali i forma una sal i aigua².

Valproic prové probablement de la juxtaposició de diverses partícules que descriuen l'origen i les propietats químiques d'aquest compost. Així, *val-* recordaria la seva entitat com a derivat de l'àcid valèric —i el seu origen seria el mateix que valeriana— mentre que *—pro* faria referència a la seva característica com a derivat propílic. Final-

Correspondència: Josep-Eladi Baños
Universitat de Vic - Universitat Central de Catalunya
Casa de Convalescència
C/ Dr. Junyent, 1
08005 Vic
Tel. 938 861 855
Adreça electrònica: josepeladi.banos@uvic.cat

Annals de Medicina 2024;107:35-39.



FIGURA 3. Bust de pòrfir de l'emperador romà Galeri (Gaius Galerius Valerius Maximianus), del seu palau a Felix Romuliana, actual Gamzigrad, a Sèrbia (Font: Wikimedia)



FIGURA 4. Il·lustració que representa l'assassinat de Baldur a mans de Höðr i Loki, segons un manuscrit islandès del segle XVIII (Font: Wikimedia)

ment, el sufix *-ic* correspondria a la terminació normalitzada pels àcids de la *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC).

Aspectes històrics

El descobriment casual d'un dissolvent

L'àcid valproic és un exemple del descobriment casual d'una observació que va ser ignorada durant molts anys. Beverly S. Burton va sintetitzar-lo per primera vegada l'any 1881 i ho va publicar l'any següent a l'*American Chemical Journal*³ (Figura 5). Burton buscava un dissolvent anàleg a l'àcid valèric i es va utilitzar amb aquesta indicació freqüentment en els anys següents⁴. Durant la Segona Guerra Mundial va ser redescobert per científics alemanys i, una vegada acabat el conflicte bèl·lic, es va convertir en un conegut dissolvent emprat per les empreses farmacèutiques. El seu ús com a antiepilèptic és més recent.⁵

De dissolvent a medicament

En els primers anys de la dècada de 1960, Pierre Eymard, un estudiant de doctorat de la Universitat de Lyon, va sin-

tetitzar una sèrie de derivats de la kel·lina com a part de la seva tesi en el laboratori de farmacologia de la Facultat de Medicina i Farmàcia de la Universitat de Grenoble, que dirigia Georges Carraz⁵. Una vegada acabada la síntesi, va voler provar l'activitat farmacològica d'alguns d'aquests compostos. El problema que aparegué fou que era pràcticament impossible dissoldre'ls. Va demanar ajuda als germans Hélène i Yves Meunier, que treballaven al proper Laboratoire Berthier; li van suggerir que emprés àcid valproic per a solubilitzar-los. Els Meunier l'havien utilitzat amb èxit per dissoldre compostos de bismut i no era tòxic. Eymard va acceptar el suggeriment i comprovà que el primer derivat de kel·lina es dissolia perfectament i que la seva administració tenia efectes fisiològics d'interès. Carraz li proposà que realitzés un ampli cribratge i Eymard observà que tenia un notable efecte antiepilèptic. Agraït per l'ajuda, va comunicar els resultats a Hélène Meunier qui, poc temps després, emprà el mateix solvent per dissoldre un compost cumarínic no relacionat amb el derivat kel·línic d'Eymard. Sorprenentment, també va mostrar efectes antiepilèptics. Meunier va excloure l'atzar dels resultats i va emprar di-

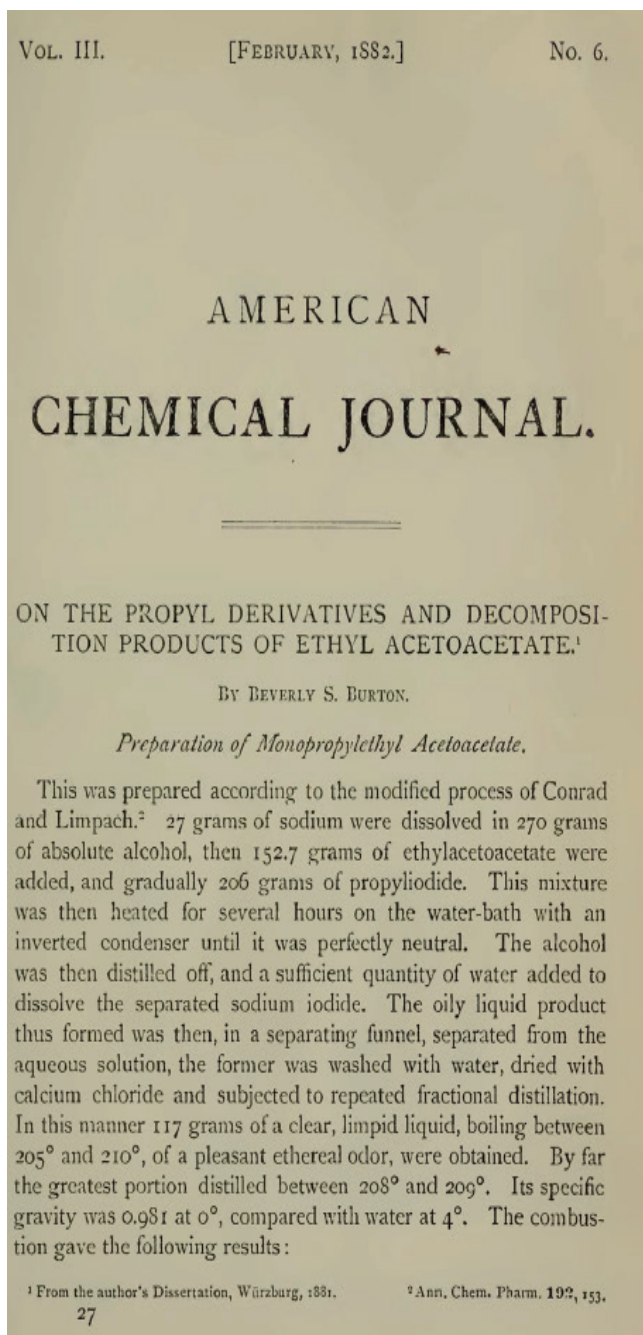


FIGURA 5. Primera pàgina de l'article original de Beverly S. Burton³, publicat l'any 1882 a la revista *American Chemical Journal*, en el que descriu la síntesi de l'àcid valproic

rectament l'àcid valproic, el solvent, i va observar que mantenia els efectes observats.

Aquests resultats inesperats es van presentar per primera vegada el 19 de desembre de 1962 en una reunió de la Societat Francesa de Terapèutica i Farmacodinàmia i es van publicar l'any següent⁷. Altres estudis confirmaren l'efecte antiepileptic experimental de l'àcid valproic⁸⁻¹¹. Més endavant, el grup de Carraz en publicà l'efecte clínic¹² i l'any 1967 es va autoritzar la comercialització de la seva

sal sòdica com a medicament d'ús humà a França⁶.

Aquesta història de troballes aleatòries per recercadors espavilats, basada en les descripcions de Löscher⁵ i Sneader¹³, però, no és acceptada per tots els historiadors. Així, López-Muñoz i col·ls.⁵ donen tot el mèrit a Carraz, mentre que Monneret i Bohuon¹⁴ inclouen els Meunier però ignoren Eymard. Shorvon¹⁵, per la seva part, assenyala que tota la iniciativa va partir dels germans Meunier, que van cercar la col·laboració de Carraz.

Clarament, el paper d'Eymard és poc reconegut. Potser perquè llavors era només un estudiant de doctorat? És difícil saber què va succeir realment i quina fou la seqüència real dels esdeveniments. Com és ben conegut, l'èxit té molts pares i el fracàs és orfe.

Més enllà del que va poder passar, la història de l'àcid valproic mostra com l'observació atenta pot aportar informació en situacions desconegudes o ignorades fins aleshores. Com deia Pasteur, l'atzar només afavoreix les ments preparades.

L'ús actual de l'àcid valproic

A l'actualitat, l'àcid valproic s'empra en monoteràpia o com a teràpia complementària en el tractament de moltes epilèpsies, sobretot en les crisis d'absència.

Les propietats antiepileptiques de l'àcid valproic es deuen al fet que augmenta la concentració dels neurotransmissors GABA (àcid gamma-aminobutíric) al sistema nerviós central mitjançant la inhibició dels enzims que el degraden i estimula l'enzim que el sintetitza. L'augment de la seva concentració també contraresta l'acció dels neurotransmissors excitadors sobre algunes àrees del sistema nerviós central, com fan el glutamat i la dopamina, entre altres.

Es considera que l'àcid valproic causa pocs efectes indesitjables greus; és per això que sovint s'empra com a tractament de primera opció. Tot i això, se sap que pot causar problemes hepàtics, especialment en nens de menys de dos anys, i s'ha vist també que pot causar teratogènesi¹⁶ per mecanismes encara no totalment establerts.¹⁷ Això va fer que l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS), seguint les recomanacions del Comitè per a l'Avaluació de Riscos en Farmacovigil·lancia europeu (PRAC), de l'Agència Europea de Medicaments (EMA), emetés el 2018 una *Nota informativa* que indica que, en nenes i en dones amb capacitat de gestació, no s'ha d'usar l'àcid valproic, excepte en aquells casos en què no es pugui utilitzar una altra alternativa terapèutica i si es compleixin les condicions del pla de prevenció d'embarassos; a més, en dones embarassades no s'ha d'utilitzar l'àcid valproic en el tractament del trastorn bipolar i, en cas d'epilèpsia, només es podrà utilitzar si no és possible una altra alternativa terapèutica.^{18,19} Més recentment (agost de 2023), l'AEMPS ha emès una *Nota de seguretat* arran dels resultats d'un estudi que suggereixen un augment del risc d'alteracions del desenvolupament neu-

rològic en nens els pares dels quals havien estat tractats amb valproat, en comparació amb altres alternatives, en els tres mesos previs a la concepció. El PRAC està avaluant els resultats d'aquest estudi observacional retrospectiu realitzat a diversos registres dels països escandinaus (Dinamarca, Noruega i Suècia).²⁰

Les recerques dutes a terme en els darrers anys han suggerit l'interès terapèutic de l'àcid valproic més enllà de l'epilèpsia. Diversos estudis han establert la seva eficàcia en el tractament de malalties psiquiàtriques, com els episodis maníacs en el trastorn bipolar. En aquest cas, existeixen diversos estudis que mostren la seva seguretat i eficàcia en aquestes situacions i hom ha suggerit que podria convertir-se en un tractament d'elecció²¹.

Una altra indicació important és la profilaxi de la migranya²², però també s'ha suggerit el seu ús en el tractament de les crisis agudes.²³ També s'han observat els seus efectes inhibitoris sobre la histona desacetilasa, que han suggerit el seu interès en el tractament del càncer²⁴. Així, hom ha plantejat el seu ús en la terapèutica del glioma²⁵, però també la seva utilització com agent neuroprotector en els pacients que reben radioteràpia²⁶. L'àcid valproic també ha estat recomanat com a tractament adjuvant en neoplàsies hormonodependents, com el càncer de mama^{27,28} i el càncer de pròstata²⁹.

L'interès actual de l'àcid valproic no es limita a la seva utilització terapèutica. Així, en els darrers anys hom ha desenvolupat un model animal d'autisme en rosegadors emprant aquest fàrmac per a induir-lo^{30,31}. Certament, el vell dissolvent no deixa de donar sorpreses cent quaranta anys després de la seva síntesi...

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- Real Academia Española. Diccionario de la Lengua Española. <http://www.rae.es/>. Accés el 21 d'abril de 2023.
- Àcid. CERCATERM. <https://www.termcat.cat/ca/cercaterm/acid?type=basic>. Accés el 21 d'abril de 2023.
- Burton BS. On the propyl derivatives and decomposition products of ethyl acetoacetate. *Am Chem J*. 1882;3(6):385-95.
- Shen WW, López-Muñoz F, Álamo C. Eutimizantes (II). Ácido valproico y carbamazepina en el tratamiento del trastorno bipolar: desarrollo histórico. A: López-Muñoz F, Álamo C, eds. *Historia de la psicofarmacología*. Vol. 2. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2006. p. 771-94.
- López-Muñoz F, Baumeister AA, Hawkins MF, Álamo C. The role of serendipity in the discovery of the clinical effects of psychotropic drugs: beyond of the myth. *Actas Esp Psiquiatr*. 2012;40:34-42.
- Löscher W. The discovery of valproate. A: Löscher W, ed. *Milestones in drug therapy*. Basel: Birkhäuser Verlag; 1999. p. 1-3.
- Meunier H, Carraz G, Meunier Y, Eymard P, Aimard M. Propriétés pharmacodynamiques de l'acide n-dipropylacétique. 1^{er} Mémoire: Propriétés antiepileptiques. *Thérapie*. 1963;18:435-8.
- Carraz G, Darbon M, Lebreton S, Bériel H. Propriétés pharmacodynamiques de l'acide n-dipropylacétique et de ses dérivés. *Thérapie*. 1964;19:468-76.
- Lebreton S, Carraz G, Meunier H, Bériel H. Propriétés pharmacodynamiques de l'acide N-dipropylacétique. Deuxième mémoire sur les propriétés antiepileptiques. *Thérapie*. 1964;19:451-6.
- Lebreton S, Carraz G, Bériel H, Meunier H. Propriétés pharmacodynamiques de l'acide N-dipropylacétique. Troisième mémoire. *Thérapie*. 1964;19:457-67.
- Carraz G, Bériel H, Luu-Duc, Lebreton S. Approches dans la pharmacodynamie biochimique de la structure N-dipropylacétique. *Thérapie*. 1965;20:419-26.
- Carraz G, Fau R, Chateau R, Bonnin J. Communication à propos des premiers essais cliniques sur l'activité anti-épileptique de l'acide n-dipropylacétique (sel de Na). *Ann Med Psychol (Paris)*. 1964;122:577-85.
- Sneader W. *Drug prototypes and their exploitation*. Chichester: John Wiley; 1996.
- Monneret C, Bohuon C. *Fabuleux hasards. Histoire de la découverte de médicaments*. Les Ulis: EDP Sciences; 2009.
- Shorvon S. History of the drug treatment of epilepsy between 1955 and 1989 with special reference to the role of the International League against Epilepsy (ILAE). A: Shorvon SD, Perucca E, Enger J Jr, eds. *The treatment of epilepsy*. Oxford: Chichester-John Wiley & Sons; 2009. p. xxi-xxxviii.
- Robert E, Guibaud P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet*. 1982;2:937.
- Ponzano A, Tiboni GM. Teratology of valproic acid: an updated review of the possible mediating mechanisms. *Minerva Ginecol*. 2018;70:303-22.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa. Ácido valproico: nuevas medidas para evitar la exposición durante el embarazo. Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC). Información para profesionales sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 13 de febrer de 2018. Consultable a: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI-MUH_FV_3-acido-valproico.pdf. Accés el 15 d'agost de 2023.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa. Valproato (Depakine/Depakine Crono): programa de prevención de embarazos. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 24 de juliol de 2018. Consultable a: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI_MUH_FV-10_2018-Valproato-Depakine.pdf. Accés el 15 d'agost de 2023.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota de seguridad. Valproato: evaluación de la exposición paterna y riesgo de alteraciones del neurodesarrollo en niños. Ministerio de Sanidad. 10 d'agost de 2023. Consultable a: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2023/NI-MUH-FV-08-2023-Valproato.pdf>. Accés el 15 d'agost de 2023.
- Fontana E, Mandolini GM, Delvecchio G, Bressi C, Soares JC, Brambilla P. Intravenous valproate in the treatment of acute manic episode in bipolar disorder: A review. *J Affect Disord*. 2020;260:738-43.
- Terbach N, Williams RS. Structure-function studies for the panacea, valproic acid. *Biochem Soc Trans*. 2009;37:1126-32.
- Brown BL, Craycraft LK, Justice SB. Valproic acid in the treatment of migraines. *Adv Emerg Nurs J*. 2020;42:234-53.
- Tomson T, Battino D, Perucca E. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol*. 2016;15:210-8.
- Han W, Guan W. Valproic acid: a promising therapeutic agent in glioma treatment. *Front Oncol*. 2021;11:687362.
- Li C, Chen H, Tan Q, Xie C, Zhan W, Sharma A et al. The therapeutic and neuroprotective effects of an antiepileptic drug valproic acid in glioma patients. *Prog Brain Res*. 2020;258:369-79.
- Heers H, Stanislaw J, Harrelson J, Lee MW. Valproic acid as an adjunctive therapeutic agent for the treatment of breast cancer. *Eur J Pharmacol*. 2018;835:61-74.

28. Wawruszak A, Halasa M, Okon E, Kukula-KOch W, Stepulak A. Valproic acid and breast cancer: State of the art in 2021. *Cancers (Basel)*; 2021;13(14):3409.
29. Tran LNK, Kichenadasse G, Sykes PJ. Combination therapies using metformin and/or valproic acid in prostate cancer: Possible mechanistic interactions. *Curr Cancer Drug Targets*. 2019;19(5):368-81.
30. Chen O, Tashmazian I, Ferrara HJ, Hu B, Chomiak T. The early overgrowth theory of autism spectrum disorder: Insight into convergent mechanisms from valproic acid exposure and translational models. *Prog Mol Biol Trans Sci*. 2020;173:275-300.
31. Mehra S, Ahsan AU, Seth E, Chopra M. Critical evaluation of valproic acid-induced rodent models of autism: Current and future perspectives. *J Mol Neurosci*. 2022;72(6):1259-73.