

INFLUENCIA DEL CAPRATO SÓDICO EN LA ABSORCIÓN INTESTINAL DEL ACAMPROSATO EN CACO-2

Teodoro Zornoza, Ricardo Nalda, M^a José Cano-Cebrián, Luis Granero, Ana Polache.

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia.
Av. Vicente A. Estellés sn. 46100 Burjassot Valencia

Introducción

Numerosos estudios clínicos (1) demuestran la eficacia del acamprosato (bis-acetilhomotaurinato cálcico) en la prevención de las recaídas en el consumo de etanol por parte del paciente abstínente. Actualmente el acamprosato es el único fármaco que pertenece a esta novedosa categoría de los compuestos *anticraving*. No obstante, la terapia actual con este fármaco presenta serios inconvenientes debido a su baja biodisponibilidad oral en magnitud (11%) (2). Estudios *in vitro*, realizados por nuestro grupo de investigación, indicaron que el fármaco se absorbe mayoritariamente por difusión pasiva, apuntando como una posible causa de su baja biodisponibilidad, además de su baja capacidad intrínseca para la absorción, la existencia de un mecanismo especializado de secreción (Glico-P) (3). Sin embargo, no se puso en evidencia esta hipótesis. Tampoco se conoce si la difusión del fármaco se produce por vía transmembrana o paracelular. Adicionalmente estudios *in situ*, desarrollados en intestino delgado de rata Wistar en nuestro laboratorio, han demostrado que la presencia de caprato sódico (C10) 13 mM (conocido promotor de la permeabilidad paracelular) es capaz de incrementar la constante de velocidad de absorción del acamprosato ($k_a = 0.51 \pm 0.18 \text{ h}^{-1}$) un 88 % con respecto a su grupo control ($k_a = 0.27 \pm 0.01 \text{ h}^{-1}$).

Por tanto los objetivos del presente trabajo son:
- Averiguar si existe algún proceso de secreción activa implicado en la absorción intestinal del acamprosato .

- Analizar la influencia del caprato sódico a distintas concentraciones en la absorción intestinal del fármaco.

Materiales y Métodos

Se utilizaron líneas celulares de Caco-2 de la cepa ATCC. Los ensayos de permeabilidad se llevaron cabo entre los días 19 y 22, después de la siembra, en membranas porosas de policarbonato de superficie 4.2 cm² y 3 μm de diámetro de poro. La integridad de la monocapa celular se comprobó mediante la medida de la resistencia eléctrica de cada inserto (micro-polímetro Millicell-ERS®.4) antes y después del ensayo de permeabilidad.

El ensayo se realizó en un incubador de temperatura controlada a 37°C, y con una agitación continua de 50 r.p.m.

Para caracterizar la permeabilidad del ¹⁴C-acamprosato (4.9 μM) o el ¹⁴C-manitol (8.2 μM), en ausencia y presencia (13 y 16 mM) de caprato sódico, se dispuso la solución en estudio en la cámara que actuaba como dadora y se determinaron las cantidades acumuladas en el compartimento que actuaba como receptor en función del tiempo.

Adicionalmente se estudió la permeabilidad del ¹⁴C-acamprosato en sentido apical-basolateral (A-B) y sentido basolateral-apical (B-A).

La técnica empleada para la valoración del fármaco en las muestras fue el conteo de centelleo en fase líquida. Los métodos analíticos fueron convenientemente validados en el ámbito de concentraciones analizadas.

Para determinar la permeabilidad efectiva (P_{ef}) en ambos sentidos se llevó a cabo la regresión

lineal de las cantidades acumuladas en el compartimento receptor (ΔQ) frente al tiempo de toma de muestras. La pendiente resultante dividida por la concentración (C) en el compartimento dador y la superficie (S) de la membrana absorbente corresponde a P_{ef} (cm/s). (Ecuación 1).

$$\frac{\Delta Q}{\Delta t} = P_{ef} \cdot C \cdot S \quad \text{Ecuación 1}$$

Resultados y Discusión

En la **Tabla 1** se resumen los valores medios (\pm DS) del coeficiente de permeabilidad del ^{14}C -acamprosato ($4.9 \mu\text{M}$) y del ^{14}C -manitol ($8.2 \mu\text{M}$) en ausencia (Control (A-B)) y en presencia de caprato sódico (C10) a las concentraciones de 13 y 16 mM. También se incluye el valor de P_{ef} para el acamprosato en sentido basolateral-apical (Control (B-A)).

Figura 1. * Denota la existencia de diferencias significativas con respecto al control (Test de Dunnet). ^{1,2,3} Grupos con diferente superíndice son estadísticamente significativos entre sí ($P < 0.05$) (Test de Tukey)

	P_{ef} (10^{-7} cm/s)	
	^{14}C -acamprosate	^{14}C -manitol
Control (A-B)	10.74 ± 0.16^1 (n=6)	2.87 ± 0.84^1 (n=4)
Control (B-A)	10.98 ± 0.04^1 (n=4)	-
13 mM C10	$12.64 \pm 0.07^{*,2}$ (n=5)	4.95 ± 1.33^1 (n=4)
16 mM C10	$15.21 \pm 0.06^{*,3}$ (n=4)	$7.27 \pm 0.91^{*,2}$ (n=4)

De acuerdo con los resultados obtenidos, el valor del cociente de permeabilidades B-A/A-B del

acamprosato es 1.022 ± 0.0156 . Este valor tan cercano a la unidad parece descartar la posibilidad de la existencia de un mecanismo de secreción del fármaco a nivel intestinal.

Por otra parte cabe resaltar que el caprato sódico es capaz de incrementar de forma significativa la permeabilidad del acamprosato en un 17 y un 41% a las concentraciones de 13 y 16 mM respectivamente. De forma similar el caprato aumenta significativamente la permeabilidad del manitol (compuesto modelo que se transporta por vía paracelular) de modo dosis-dependiente.

En resumen nuestros resultados indican, por una parte que el acamprosato difunde a nivel intestinal, al menos, por la vía paracelular y, por otra, que el caprato sódico es capaz de incrementar de forma dosis-dependiente, en nuestras condiciones de ensayo, la absorción del fármaco. Por ello, se podría concluir que este ácido graso de cadena media sería susceptible de ser usado como promotor de la absorción del acamprosato, pudiendo incluirse como excipiente en futuras formulaciones.

Bibliografía

1. Saas H., Soyka M., Mann K., Zieglansberger W. Relapse prevention by acamprosate. Results from a placebo-controlled study on alcohol dependence. Arch. Gen. Psychiatry, 53 673-80 (1996).
2. Saivin S., Hulot T., Chabac S., Potgieter A., Durbin P., Houin G. Clinical pharmacokinetics of acamprosate. Clin. Pharmacokin., 35, 331-345 (1998).
3. Mas-Serrano P., Granero L., Martín-Algarra R. V., Guerri C., Polache A. Kinetic study of acamprosate absorption in rat small intestine. Alcohol & Alcoholism, 35, 324-330 (2000).