

MECANISMOS DE ABSORCIÓN INTESTINAL DE LABETALOL: ESTUDIOS DE INHIBICIÓN

Issam Abushammala, Isabel Vicent, Teresa M^a Garrigues, Amparo Nácher, Adela Martín-Villodre

Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Valencia. Avda. Vicente A. Estellés s/n 46100 Burjassot (Valencia)

Introducción

El labetalol es un fármaco ampliamente utilizado en Terapéutica para el tratamiento de la hipertensión. Su administración por vía oral, sin embargo, está lastrada por una baja y variable biodisponibilidad (1).

Estudios previos sobre el mecanismo de absorción demostraron la dependencia de la constante de absorción intestinal con la concentración del fármaco, como se muestra en la Figura 1. Se planteó la hipótesis de que el rendimiento global dependiera de difusión pasiva, transporte activo y secreción.

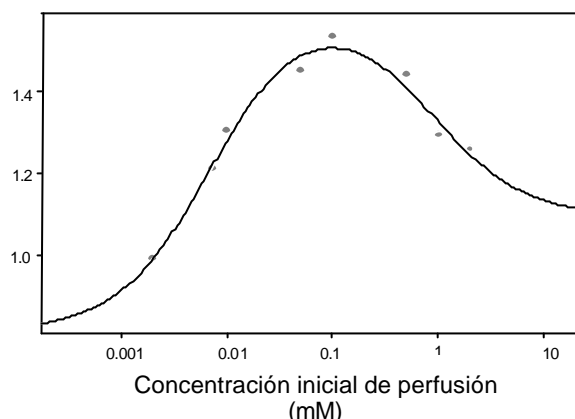


Figura 1. Dependencia de la absorción del labetalol con la concentración.

En este contexto se diseñó el presente estudio con los siguientes objetivos:

Comprobar la existencia de transporte activo mediante un inhibidor metabólico (2)

Identificar los transportadores implicados en la absorción del labetalol mediante inhibición

específica: de la glicoproteína p (3,4) y del sistema MRP-transportador de aniones (5).

Materiales y Métodos

Los ensayos de absorción se han realizado en intestino delgado de rata Wistar, mediante una técnica de perfusión sin recirculación, adaptada de la inicialmente propuesta por Doluisio y col. (6). Esta técnica permite la medición directa de las concentraciones remanentes en el lumen a distintos tiempos prefijados, si bien es necesario considerar un aumento de las mismas debido a un proceso de reabsorción de agua que discurre simultáneamente, por lo que deben corregirse previamente.

La valoración del labetalol en las muestras se ha realizado por cromatografía líquida de fase inversa, sobre una columna Novapak C18, con una fase móvil compuesta por acetonitrilo y tampón fosfatos pH 8.1 (50/50 V/V). La elución de la misma se efectuó a 1 ml/min, a temperatura ambiente. Se detectó por fluorescencia (λ_{ex} = 331 nm, λ_{em} = 419 nm). El método se validó en las distintas condiciones de forma previa.

Calculada la concentración corregida, se estima la constante de absorción intestinal aparente, por ajuste de la ecuación representativa de la cinética de primer orden. Las constantes obtenidas en las distintas condiciones se compararon por medio de un ANOVA y la prueba de comparación múltiple de Dunett T3. Se han perfundido distintas soluciones, todas ellas preparadas con solución salina tamponada con 10 % de solución reguladora de fosfatos a pH 6.4 como vehículo. Se utilizó labetalol (lab) 10 μ M como patrón de comparación y se adicionó de un

inhibidor metabólico (azida sódica -Az- 0.03mM), de un inhibidor de la glicoproteína p (zumo de pomelo -ZP- 50% V/V), de un inhibidor específico de la misma (verapamilo -V- 7mM), y de un inhibidor del transportador de aniones (ácido p-aminohipúrico -pA- 10mM).

Resultados y Discusión

En la Figura 2 se presentan los resultados obtenidos en las diferentes condiciones experimentales. En la Tabla 1 se muestran los resultados del análisis estadístico de los datos.

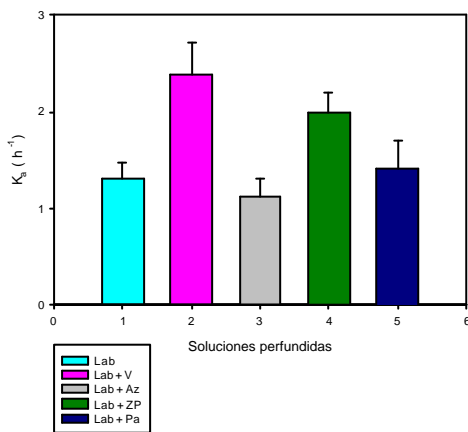


Figura 2. Dependencia de la absorción del labetalol con diferentes inhibidores.

Tabla 1. Resultados de la prueba de Scheffé

	Lab	Lab +V	Lab +AZ	Lab +ZP	Lab +pA
Lab	NS	S	NS	S	NS
Lab+ V	S	NS	S	NS	
Lab+ Az	NS	S	NS		
Lab+ ZP	S	NS			
Lab+ pA	NS				

Resulta destacable que la constante de absorción aumenta de modo significativo únicamente en presencia de inhibidores de la glicoproteína-p. Así tanto el zumo de pomelo, posible componente de la dieta, como el verapamilo producen un incremento de la constante. Ambas condiciones de administración podrían ser causa de interacciones susceptibles de trascendencia clínica, que se investigarán en otros métodos experimentales. El ácido p-aminohipúrico provoca un cierto incremento, pero no significativo, lo que descarta, en principio, la contribución de los portadores de aniones o sistema MRP. Por último, los resultados obtenidos en presencia de azida sódica se pueden interpretar como consecuencia de dos acciones simultáneas: la inhibición del fenómeno de secreción y de un probable proceso de absorción dependiente de energía, demostrado previamente en el estudio cinético llevado a cabo en solución libre (7). Los resultados parecen confirmar, pues, que el mecanismo subyacente a la absorción del labetalol tiene tres componentes: proceso de difusión pasiva a favor de gradiente de concentración, proceso de absorción activa y proceso de secreción activa, mediado fundamentalmente por la glicoproteína-p.

Bibliografía

1. Taburet AM., Schmit B. *Clin. Pharmacokinet.* 26(5): 396, 1994.
2. Valenzuela B., Nacher A., Casabo VG., Martin Villodre A.. *Eur. J. Pharm Biopharm.* 52: 31, 2001.
3. Saitoh H. y Aungust B.J *Pharm. Res.* 12: 1304, 1995.
4. Zaidenstein R, Dishy V, Gips M, Soback S, Cohen N, Weissgarten J, Blatt A, Golik A., *Eur J Clin Pharmacol*, 54:337, 1998.
5. Leier I, Hummel-Eisenbeiss J, Cui Y, Keppler D., *Kidney Int*, 57:1636, 2000.
6. Doluisio JT, Bilups NF, Dittert LW, Sugita ET, Swintosky JV, *J Pharm. Sci.*, 58: 1196, 1969.
7. Issam Abushammala. Tesis Doctoral. Valencia. Febrero 2002.