

# **CARRERA DEL INVESTIGADOR CIENTÍFICO Y TECNOLÓGICO**

## **Informe Científico<sup>1</sup>**

**PERIODO <sup>2</sup>: Enero 2013 a Diciembre 2014**  
Legajo N°:

### **1. DATOS PERSONALES**

*APELLIDO: Sallovitz*

*NOMBRES: Juan Manuel*

*Dirección Particular: Calle: N°:*

*Localidad: CP: Tel:*

*Dirección electrónica (donde desea recibir información):*

### **2. TEMA DE INVESTIGACION**

*BASES FARMACOLOGICAS DE LA ACTIVIDAD ANTIHELMINTICA. OPTIMIZACIÓN DEL  
PROCESO FARMACOCINETICO EN EL ANIMAL HOSPEDADOR*

### **3. DATOS RELATIVOS A INGRESO Y PROMOCIONES EN LA CARRERA**

*INGRESO: Categoría: Profesional asistente*

*Fecha: Diciembre 2000*

*ACTUAL: Categoría: Investigadro adjunto desde fecha: Julio 2013*

### **4. INSTITUCION DONDE DESARROLLA LA TAREA**

*Universidad y/o Centro: Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos  
Aires - FISFARVET - CIVETAN*

*Facultad: de Ciencias Veterinarias*

*Departamento: de Fisiopatología*

*Cátedra: de Farmacología*

*Otros:*

*Dirección: Calle: Campus Universitario N°: S/N*

*Localidad: Tandil CP: 7000 Tel: 0249-4439850*

*Cargo que ocupa: Pofesor Adjunto*

### **5. DIRECTOR DE TRABAJOS. (En el caso que corresponda)**

*Apellido y Nombres:*

*Dirección Particular: Calle: N°:*

*Localidad: CP: Tel:*

<sup>1</sup> Art. 11; Inc. "e" ; Ley 9688 (Carrera del Investigador Científico y Tecnológico).

<sup>2</sup> El informe deberá referenciar a años calendarios completos. Ej.: en el año 2008 deberá informar sobre la actividad del período 1°-01-2006 al 31-12-2007, para las presentaciones bianuales.

*Dirección electrónica:*

.....  
Firma del Director (si corresponde)

.....  
Firma del Investigador

**6. EXPOSICION SINTETICA DE LA LABOR DESARROLLADA EN EL PERIODO.**

*Debe exponerse, en no más de una página, la orientación impuesta a los trabajos, técnicas y métodos empleados, principales resultados obtenidos y dificultades encontradas en el plano científico y material. Si corresponde, explicita la importancia de sus trabajos con relación a los intereses de la Provincia.*

Durante el periodo 2013-2014, he realizado actividades, he realizado actividades dentro de los diferentes proyectos de investigación que se llevan adelante en el Laboratorio de Farmacología, FISFARVET, CIVETAN – CONICET, tanto como responsable así como colaborador.

**Participación como responsable de proyecto**

**Estudio in vitro e in vivo de la absorción percutánea de fármacos antiparasitarios (lactonas macrocíclicas) en ovinos.**

Esa línea de investigación tiene como objetivo caracterizar la absorción percutánea e estas drogas en ovinos, lo cual servirá para poder comprender este proceso y posibilitar mejorar la misma. Si bien en nuestro país, la administración tópica de estas drogas no está muy difundida en esta especie, las ventajas de esta administración son de un gran potencial, especialmente en los ovinos por la producción de lana. Las drogas que he empleado en los ensayos fueron el moxidectin y la doramectina, ya que son las moléculas endectocidas que tienen menos estudios realizados por esta vía de administración. Los experimentos in vivo involucran la administración de estos fármacos por vía intravenosa y tópica. Un inconveniente que presentan estos ensayos es el largo periodo (tres-cuatro meses) que hay que esperar entre la realización de un ensayo y otro para evitar el efecto de arrastre. Esto se debe a la prolongada permanencia de estas drogas en los organismos tratados. Los experimentos in vitro se realizaron empleando la técnica de la cámara de Franz (técnica descrita en informes anteriores). La diferencia de estos ensayos con los realizados anteriormente radica en que se emplea la piel de los mismos animales utilizados en los ensayos in vivo. Lo cual permitirá reducir la variabilidad entre los datos in vivo e in vitro. Las determinaciones de las concentraciones de las drogas utilizadas se realizan empleando técnicas cromatográficas de alto rendimiento (HPLC) con detección por fluorescencia. Los resultados son analizados realizando análisis farmacocinéticos compartimentales (administración intravenosa) y no compartimentales (administración tópica, biodisponibilidad absoluta y deconvolución punto-área). Actualmente, me encuentro realizando los ensayos in vitro con pieles ovinas. Si bien los ensayos tanto in vivo como in vitro tienen como objetivo caracterizar la fase de absorción, la meta final de estos ensayos es correlacionar los resultados in vitro e in vivo para poder obtener modelos predictivos con nuevas formulaciones de estos fármacos.

**Caracterización in vivo e in vitro de la absorción percutánea de lactonas macrocíclicas en caninos.**

Esta línea de investigación tiene los mismos objetivos que los enumerados en la sección anterior, pero en la especie canina. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con la especie ovina, esta vía de administración es muy empleada en los caninos debido a la gran aceptación que tiene por parte de los dueños de los animales. Asimismo, este proyecto es parte de una tesis doctoral de la cual soy el director y se lleva a cabo en colaboración con la cátedra de Farmacología de la Facultad de Ciencias Veterinarias, UBA:

Los endectocidas bajo estudio son el moxidectin y la doramectina administradas por vía intravenosa, tópica y oral a caninos de raza Beagle.

Con los resultados ya obtenidos, se ha realizado una presentación en forma de poster en la XXII JORNADAS ARGENTINAS Y XVII LATINOAMERICANAS DE FARMACOTOXICOLOGÍA VETERINARIA, 11 de Septiembre, 2014, en Santa Fe, Santa Fe, Argentina.

**Monitoreo de los residuos de antiparasitarios de uso frecuente liberados al ambiente por bovinos tratados, sobre organismos coprófilos, suelo y vegetación**

El uso de productos veterinarios está destinado a preservar o mejorar la salud animal, evitar las pérdidas económicas ocasionadas por las enfermedades y obtener alimentos seguros. Sin embargo, al igual que los agroquímicos, estos productos llegan al ambiente a través de diferentes vías. La fracción no absorbida de un fármaco administrado por vía enteral se elimina con la materia fecal y los productos de la metabolización son excretados con la orina y las heces. Este ingreso al ambiente ocurre tanto en los sistemas de cría intensiva (engorde a corral) como extensiva (pasturas) del ganado bovino. Una vez en el ambiente, los residuos medicamentosos pueden incorporarse a una cadena alimentaria y “moverse” hacia los niveles superiores de la misma dependiendo de una complejidad de factores físico-químicos y biológicos. El objetivo de esta línea de investigación es el de caracterizar y cuantificar la transferencia y el efecto de los residuos de los antiparasitarios administrados a animales de producción. La cuantificación de las drogas bajo estudio se realizarán mediante HPLC con detección por fluorescencia.

Asimismo, este proyecto es parte de una tesis doctoral de la cual soy el co-director

**Participación como colaborador del proyecto**

**Estudio de la interacción entre drogas en ovinos (Participación como colaborador).**

La droga antiparasitaria albendazol es muy utilizada en la producción ovina para controlar las parasitosis gastrointestinales. Esta droga sufre un intenso metabolismo hepático en rumiantes. La interferencia en las vías metabólicas que eliminan este fármaco del organismo constituye una herramienta útil para retardar su eliminación. La bencidamina es una droga con propiedades analgésicas y antiinflamatorias que es sustrato de las mismas vías metabólicas que actúan sobre el albendazol. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto inhibitorio de la bencidamina sobre la biotransformación del albendazol. Para lograr dicho objetivo se realizaron trabajos in vitro e in vivo. Los ensayos in vitro se realizaron utilizando microsomas hepáticos de ovinos, mientras que los ensayos in vivo se utilizaron dos grupos experimentales: un grupo control (administración de albendazol solo) y un grupo tratado (administración de albendazol y bencidamina). Se realizaron dos fases experimentales con un diseño de cross-over: en la primera fase, la bencidamina fue administrada por vía endovenosa y, en la segunda fase, se la administró por vía intramuscular. La administración del albendazol se realizó, en ambas fases, por vía intra-ruminal.

Actualmente, el trabajo ha sido publicado.

**Caracterización de las interacciones farmacocinéticas de drogas antiparasitarias en proteínas transportadoras.**

Las proteínas transportadoras juegan un rol muy importante en la secreción intestinal de fármacos extensamente empleados en medicina veterinaria. La glicoproteína P (P-gp), junto con la proteína de resistencia del cáncer de pecho (BCRP), son las principales proteínas responsable del eflujo de fármacos en los animales domésticos. Una característica importante de estas proteínas es la baja especificidad que presentan, por lo que afectan la cinética de drogas muy diferentes. El objetivo del presente trabajo fue caracterizar las interacciones de diferentes drogas antiparasitarias (moxidectin, ivermectina, closantel) con la P-gp y BCRP.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo han sido publicados.

### **Caracterización de la cinética plasmática y en leche de moxidectin y closantel en ovinos lecheros.**

La emergencia de cepas resistentes de parásitos gastrointestinales en ovinos lecheros determina una merma importante en la producción láctea en esta especie ya que los tratamientos convencionales no logran controlar la parasitosis. Esto ha determinado que los productores realicen tratamientos no autorizados y sin fundamentos teóricos o empíricos en un intento de poder controlar la parasitosis y aumentar la producción láctea. Sin embargo, estas prácticas pueden determinar la presencia no permitida de residuos de drogas antiparasitarias en la leche de los animales tratados. Algunos productores han implementado la administración de moxidectin formulada como antiparasitario de administración oral en ovinos lecheros en un intento de controlar la parasitosis sin generar residuos en la leche así como de closantel por la misma vía. Por ello, y en colaboración con el INTA Anguil, hemos realizado un ensayo para comparar la eficacia y los perfiles de concentración en plasma, leche y derivados lácteos de caprinos tratados con closantel y moxidectin (formulaciones orales)

Se tomaron muestras sanguíneas y de leche a diferentes tiempos post-administración que se utilizaron para determinar las concentraciones por cromatografía líquida de alto rendimiento. Las muestras fueron almacenadas a -20°C hasta su análisis.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo fueron ya publicados.

## **7. TRABAJOS DE INVESTIGACION REALIZADOS O PUBLICADOS EN ESTE PERIODO.**

**7.1 PUBLICACIONES.** *Debe hacer referencia exclusivamente a aquellas publicaciones en las que haya hecho explícita mención de su calidad de Investigador de la CIC (Ver instructivo para la publicación de trabajos, comunicaciones, tesis, etc.). Toda publicación donde no figure dicha mención no debe ser adjuntada porque no será tomada en consideración. A cada publicación, asignarle un número e indicar el nombre de los autores en el mismo orden que figuran en ella, lugar donde fue publicada, volumen, página y año. A continuación, transcribir el resumen (abstract) tal como aparece en la publicación. La copia en papel de cada publicación se presentará por separado. Para cada publicación, el investigador deberá, además, aclarar el tipo o grado de participación que le cupo en el desarrollo del trabajo y, para aquellas en las que considere que ha hecho una contribución de importancia, deberá escribir una breve justificación.*

Closantel plasma and milk disposition in dairy goats: assessment of drug residues in cheese and ricotta.

Iezzi S, Lifschitz A, Sallovitz J, Nejamkin P, Lloberas M, Manazza J, Lanusse C, Imperiale F.

J Vet Pharmacol Ther. 2014 Dec;37(6):589-94. doi: 10.1111/jvp.12135. Epub 2014 Jun 6.

Intestinal drug transport: ex vivo evaluation of the interactions between ABC transporters and anthelmintic molecules.

Ballent M, Maté L, Virkel G, Sallovitz J, Viviani P, Lanusse C, Lifschitz A.

J Vet Pharmacol Ther. 2014 Aug;37(4):332-7. doi: 10.1111/jvp.12112. Epub 2014 Mar 10.

In vitro and in vivo assessment of the benzydamine-mediated interference with the hepatic S-oxidation of the anthelmintic albendazole in sheep

Small Ruminant Research, Volume 120, Issue 1, July 2014, Pages 142-149

G. Virkel, A. Lifschitz, J. Sallovitz, L. Maté, C. Farías, C. Lanusse

Accumulation of monepantel and its sulphone derivative in tissues of nematode location in sheep: pharmacokinetic support to its excellent nematocidal activity.

Lifschitz A, Ballent M, Virkel G, Sallovitz J, Viviani P, Lanusse C.

Vet Parasitol. 2014 Jun 16;203(1-2):120-6. doi: 10.1016/j.vetpar.2014.02.049. Epub 2014 Mar 2.

P-glycoprotein in sheep liver and small intestine: gene expression and transport efflux activity.

Ballent M, Wilkens MR, Maté L, Muscher AS, Virkel G, Sallovitz J, Schröder B, Lanusse C, Lifschitz A.

J Vet Pharmacol Ther. 2013 Dec;36(6):576-82. doi: 10.1111/jvp.12040. Epub 2013 Feb 14.

**7.2 TRABAJOS EN PRENSA Y/O ACEPTADOS PARA SU PUBLICACIÓN.** *Debe hacer referencia exclusivamente a aquellos trabajos en los que haya hecho explícita mención de su calidad de Investigador de la CIC (Ver instructivo para la publicación de trabajos, comunicaciones, tesis, etc.). Todo trabajo donde no figure dicha mención no debe ser adjuntado porque no será tomado en consideración. A cada trabajo, asignarle un número e indicar el nombre de los autores en el mismo orden en que figurarán en la publicación y el lugar donde será publicado. A continuación, transcribir el resumen (abstract) tal como aparecerá en la publicación. La versión completa de cada trabajo se presentará en papel, por separado, juntamente con la constancia de aceptación. En cada trabajo, el investigador deberá aclarar el tipo o grado de participación que le cupo en el desarrollo del mismo y, para aquellos en los que considere que ha hecho una contribución de importancia, deberá escribir una breve justificación.*

**7.3 TRABAJOS ENVIADOS Y AUN NO ACEPTADOS PARA SU PUBLICACION.** *Incluir un resumen de no más de 200 palabras de cada trabajo, indicando el lugar al que han sido enviados. Adjuntar copia de los manuscritos.*

**7.4 TRABAJOS TERMINADOS Y AUN NO ENVIADOS PARA SU PUBLICACION.** *Incluir un resumen de no más de 200 palabras de cada trabajo.*

**7.5 COMUNICACIONES.** *Incluir únicamente un listado y acompañar copia en papel de cada una. (No consignar los trabajos anotados en los subtítulos anteriores).*

- Caracterización de la absorción percutánea de moxidectina en caninos. Sallovitz, JM; Nejamkin, P; Passini, S; Albarellos, G; Lanusse, C
- Comparación de la absorción percutánea y oral de doramectina en caninos. Nejamkin, P; Passini, S; Sallovitz, JM; Albarellos, G; Lanusse, C
- Validación de un modelo de detección de ivermectina en suelo regional. IGLESIAS, L.E, SALLOVITZ, J.M.; SAUMELL, C.A.; LIFSCHITZ, A.L. XXIII Congresso Brasileiro de Parasitologia e III Encontro de Parasitologia do Mercosul, Florianópolis (SC- Brasil) 22 al 26 de octubre.
- Validación de un modelo de detección de ivermectina en suelo regional. IGLESIAS, L.E, SALLOVITZ, J.M.; SAUMELL, C.A.; LIFSCHITZ, A.L. VIII Encuentro de Biólogos en Red, Mar del Plata, 14 y 15 de noviembre.
- Transferência de ivermectin desde fezes bovinas ao solo subjacente detectada pela técnica de HPLC (CLAE). IGLESIAS, L.E, SALLOVITZ, J.M.; SAUMELL, C.A.; MESTELAN, S., LIFSCHITZ, A.L. XI Congresso Brasileiro de Parasitologia Veterinária, Gramado (RS, Brasil), 22 al 24 de octubre.
- Transferencia de ivermectina desde masas fecales bovinas al suelo subyacente detectada por HPLC. IGLESIAS, L.E, SALLOVITZ, J.M.; SAUMELL, C.A.;

MESTELAN, S., LIFSCHITZ, A.L. IX Encuentro de Biólogos en Red, Mar del Plata, 20 y 21 de noviembre.

**7.6 INFORMES Y MEMORIAS TECNICAS.** *Incluir un listado y acompañar copia en papel de cada uno o referencia de la labor y del lugar de consulta cuando corresponda.*

**8. TRABAJOS DE DESARROLLO DE TECNOLOGÍAS.**

**8.1 DESARROLLOS TECNOLÓGICOS.** *Describir la naturaleza de la innovación o mejora alcanzada, si se trata de una innovación a nivel regional, nacional o internacional, con qué financiamiento se ha realizado, su utilización potencial o actual por parte de empresas u otras entidades, incidencia en el mercado y niveles de facturación del respectivo producto o servicio y toda otra información conducente a demostrar la relevancia de la tecnología desarrollada.*

**8.2 PATENTES O EQUIVALENTES.** *Indicar los datos del registro, si han sido vendidos o licenciados los derechos y todo otro dato que permita evaluar su relevancia.*

**8.3 PROYECTOS POTENCIALMENTE TRANSFERIBLES, NO CONCLUIDOS Y QUE ESTAN EN DESARROLLO.** *Describir objetivos perseguidos, breve reseña de la labor realizada y grado de avance. Detallar instituciones, empresas y/o organismos solicitantes.*

**8.4 OTRAS ACTIVIDADES TECNOLÓGICAS CUYOS RESULTADOS NO SEAN PUBLICABLES** *(desarrollo de equipamientos, montajes de laboratorios, etc.).*

**8.5** *Sugiera nombres (e informe las direcciones) de las personas de la actividad privada y/o pública que conocen su trabajo y que pueden opinar sobre la relevancia y el impacto económico y/o social de la/s tecnología/s desarrollada/s.*

**9. SERVICIOS TECNOLÓGICOS.** *Indicar qué tipo de servicios ha realizado, el grado de complejidad de los mismos, qué porcentaje aproximado de su tiempo le demandan y los montos de facturación.*

**10. PUBLICACIONES Y DESARROLLOS EN:**

**10.1 DOCENCIA**

**10.2 DIVULGACIÓN**

Capítulo de libro: Residues of flukicidal compounds in cheese

Título del libro: Handbook of cheese in health: production, nutrition and medical sciences.

ISBN: 978-90-8686-211-5. Idioma: Inglés. Año: 2013

Editorial: Wageningen Academic Publishers, Netherlands

Autores: Imperiale, F; Sallovitz, JM; Farías, C

**ABSTRACT**

The liver fluke, *Fasciola hepatica*, is a major parasite of livestock in temperate regions and it is an important cause of production losses throughout the world. Fasciolosis is also emerging as a major zoonosis and is considered to be a serious health problem in some countries. The control of fasciolosis in livestock is mainly based on the administration of anthelmintic compounds from the benzimidazole, salicylanilide, substituted phenols and benzenesulfonamide groups, but effective control of fasciolosis is difficult, particularly in lactating dairy animals, which can be

treated only during the dry-off periods to avoid drug residues in milk intended for human consumption. However, control in endemic areas becomes mandatory and is usually implemented as regular treatments three to four times a year, even during the lactating period. On the other hand, the presence of drug residues in milk supplies may have public health implications and is perceived by consumers as undesirable. Although there are several reports that have demonstrated that heat treatments of milk contribute to the decrease of antimicrobial residues, little is known about the effect of food processing on the milk antiparasitic residues.

**11. DIRECCION DE BECARIOS Y/O INVESTIGADORES.** *Indicar nombres de los dirigidos, Instituciones de dependencia, temas de investigación y períodos.*

**12. DIRECCION DE TESIS.** *Indicar nombres de los dirigidos y temas desarrollados y aclarar si las tesis son de maestría o de doctorado y si están en ejecución o han sido defendidas; en este último caso citar fecha.*

Tesis doctorales EN CURSO:

**1. Nejamkin, Pablo**

Título de la tesis:

Administración tópica de fármacos antiparasitarios en caninos: caracterización del proceso de permeación percutánea in vitro e in vivo

Director: Sallovitz, Juan Manuel

Co-Directora: Albarellos, Gabriela

**2. Iglesias, Lucía**

Título de la tesis:

Monitoreo de los residuos de antiparasitarios de uso frecuente liberados al ambiente por bovinos (ovinos) tratados, sobre organismos coprófilos, suelo y vegetación

Director: Lifschitz, Adrián Luis

Co-Director: Sallovitz, Juan Manuel

**13. PARTICIPACION EN REUNIONES CIENTIFICAS.** *Indicar la denominación, lugar y fecha de realización, tipo de participación que le cupo, títulos de los trabajos o comunicaciones presentadas y autores de los mismos.*

XXII JORNADAS ARGENTINAS Y XVII LATINOAMERICANAS DE FARMACOTOXICOLOGÍA VETERINARIA, 11 de Septiembre, 2014, en Santa Fe, Santa Fe, Argentina.

Asistente.

Trabajos presentados:

Caracterización de la absorción percutánea de moxidectina en caninos. Sallovitz, JM; Nejamkin, P; Passini, S; Albarellos, G; Lanusse, C

Comparación de la absorción percutánea y oral de doramectina en caninos. Nejamkin, P; Passini, S; Sallovitz, JM; Albarellos, G; Lanusse, C

**14. CURSOS DE PERFECCIONAMIENTO, VIAJES DE ESTUDIO, ETC.** *Señalar características del curso o motivo del viaje, período, instituciones visitadas, etc.*

**15. SUBSIDIOS RECIBIDOS EN EL PERIODO.** *Indicar institución otorgante, fines de los mismos y montos recibidos.*

CONICET

PIP 2013- 2015 N°0103 Grupo de Investigación

PROGRAMA DE INVESTIGACION EN FARMACOLOGIA VETERINARIA -  
INTEGRACIÓN DE ESTRATEGIAS FARMACOPARASITOLOGICAS MOLECULARES  
PARA OPTIMIZAR EL CONTROL ANTIPARASITARIO EN PRODUCCIÓN ANIMAL.

Compra de consumibles para laboratorio, animales y alimento para los mismos.

Monto recibido: \$230.000

**16. OTRAS FUENTES DE FINANCIAMIENTO.** *Describir la naturaleza de los contratos con empresas y/o organismos públicos.*

**17. DISTINCIONES O PREMIOS OBTENIDOS EN EL PERIODO.**

**18. ACTUACION EN ORGANISMOS DE PLANEAMIENTO, PROMOCION O EJECUCION CIENTIFICA Y TECNOLÓGICA.** *Indicar las principales gestiones realizadas durante el período y porcentaje aproximado de su tiempo que ha utilizado.*

**19. TAREAS DOCENTES DESARROLLADAS EN EL PERIODO.** *Indicar el porcentaje aproximado de su tiempo que le han demandado.*

Participación como Profesor Adjunto (dedicación simple) en los siguientes cursos:

Farmacología General:

Esta materia se dicta en el primer semestre del tercer año de la carrera de Veterinario, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNCPBA.

Dictado de dos (2) clases teóricas

Desarrollo y dictado de cinco (5) trabajos prácticos

Preparación y corrección de exámenes parciales y finales

Farmacología Especial:

Esta materia se dicta en el segundo semestre del tercer año de la carrera de Veterinario, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNCPBA..

Dictado de tres (3) clases teóricas

Desarrollo y dictado de cinco (5) trabajos prácticos

Desarrollo, guía de alumnos y corrección del Trabajo Práctico Integrador entre las áreas de Enfermedades Infecciosas, Farmacología Especial y Patología II, correspondientes al segundo semestre del tercer año de la carrera.

Preparación y guía de los alumnos del Taller de Escritura Científica, dentro del desarrollo del Trabajo Práctico Integrador, junto con el Grupo LEO (lectura, escritura y oratoria) del Dpto de Lenguas de la UNCPBA

Preparación y corrección de exámenes parciales y finales

**20. OTROS ELEMENTOS DE JUICIO NO CONTEMPLADOS EN LOS TITULOS ANTERIORES.** *Bajo este punto se indicará todo lo que se considere de interés para la evaluación de la tarea cumplida en el período.*

Editor científico de la Revista del Colegio de Veterinarios de la Prov. de Buenos Aires

Desde el mes de Diciembre de 2012, fui nombrado Editor Científico de la Revista del Colegio de Veterinarios de la Provincia de Buenos Aires. El nombramiento fue hecho luego de una evaluación de antecedentes entre distintos postulantes.

Evaluador de artículos científicos de revistas extranjeras:  
Journal of Dairy Science  
Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics  
Archivos de Medicina Veterinaria - Universidad Nacional de Chile

**21. TÍTULO Y PLAN DE TRABAJO A REALIZAR EN EL PRÓXIMO PERÍODO.** *Desarrollar en no más de 3 páginas. Si corresponde, explicita la importancia de sus trabajos con relación a los intereses de la Provincia.*

**CARACTERIZACIÓN Y OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO DE ABSORCIÓN PERCUTÁNEA EN RUMIANTES**

La administración tópica de drogas en medicina veterinaria ha cobrado en la última década una gran aceptación debido a una mayor facilidad de aplicación y por producir un menor estrés al animal, además de no requerir la actuación de un profesional. Asimismo, se evita generar un sitio de depósito en un tejido comestible como puede ser el músculo. En medicina veterinaria, son de particular interés las formulaciones tópicas de drogas parasitocidas como se evidencia en la gran cantidad de formulaciones que están presentes en el mercado veterinario denominadas como spot-on y pour on. Sin embargo, el paso de las drogas a través de la piel no es fácil debido a las características que presenta este tejido. Por ello, en la producción de animales para consumo, la administración tópica de drogas antiparasitarias logró su mayor aceptación con la aparición en el mercado de las lactonas macrocíclicas (fármacos endectocidas). La elevada liposolubilidad de estas drogas permite que sean formuladas para su administración por diferentes vías, especialmente la tópica, mientras que la elevada potencia y prolongado tiempo de permanencia hacen que sean las drogas más utilizadas en el tratamiento de las parasitosis tanto internas como externas. Las limitantes físico-químicas de diferentes drogas antiparasitarias han determinado que solamente muy pocas sean actualmente empleadas para la administración tópica en rumiantes. Sin embargo, el desarrollo de sustancias que facilitan la absorción cutánea (favorecedores de la permeación) y la aplicación de técnicas físicas (sonoforesis, iontoforesis) abren nuevas posibilidades para la formulación de drogas con características físico-químicas que no son ideales para ser absorbidas por la piel. La sonoforesis produce interrupciones temporales en la barrera cutánea que forma el estrato córneo, permitiendo el pasaje de moléculas de gran tamaño (peso molecular). En el caso de la iontoforesis, además de producir interrupciones en la barrera, se suma la repulsión entre la carga de la placa de iontoforesis y de la molécula en cuestión, favoreciendo de esta manera el ingreso de la droga a la piel.

Sin embargo, a diferencia con medicina humana, existe muy poca información sobre el comportamiento cinético de estas drogas administradas por vía percutánea en rumiantes, y mucho menos aún, de los factores que pueden modificar el patrón de absorción en condiciones prácticas de manejo animal. Considerando la relevancia de comprender el proceso de absorción percutánea en bovinos y ovinos, en la etapa anterior del desarrollo de este Programa de Investigación, se caracterizó en forma comparativa el comportamiento cinético plasmático y tisular y el patrón de eliminación fecal de moxidectin y doramectina tras la administración subcutánea y pour-on. Asimismo, se evaluaron diferentes factores (relacionados al animal tratado, a la región anatómica, al tipo de formulación, etc.) que puedan alterar dichos procesos farmacocinéticos. Por otra parte, se investigó la influencia del hábito de lamido sobre la disponibilidad sistémica de estos fármacos tras la administración de

una formulación tópica en bovinos. Los resultados obtenidos indican que las concentraciones de moxidectin en el tracto gastrointestinal son notoriamente mayores cuando se permite el lamido post-tratamiento en animales tratados por vía pour-on, indicando que una porción importante de la droga es ingerida por vía oral. Se evaluó el efecto de la restricción del hábito de lamido (por diferentes tiempos post-tratamiento) sobre la cinética plasmática y concentraciones de doramectina en tejidos de localización de endo y ectoparásitos en bovinos, lo cual arrojó resultados de notable repercusión en términos fármaco-parasitológicos.

En búsqueda de elementos que puedan complementar el conocimiento generado *in vivo* sobre absorción percutánea de drogas en bovinos, se desarrolló un modelo *in vitro* para profundizar este tópico. Sin embargo, las grandes diferencias anatómicas que presenta la piel de los rumiantes, en comparación tanto con la humana como entre especies (bovinos, ovinos y caprinos), no permitió trasladar en forma directa la metodología de trabajo *in vitro* (celdas de difusión estáticas de Franz). Para ello, se debieron realizar modificaciones necesarias para adaptar cámaras y utilizarlas con epidermis bovina y el diseño y la construcción de un dermatomo que permitió separar la epidermis del resto de la dermis bovina. De esta manera, se pudieron llevar a cabo ensayos de absorción cutánea en condiciones controladas de laboratorio, utilizando una muestra de tejido cutáneo y empleando una labor sencilla, rápida y mucho menos costosa en comparación con ensayos *in vivo*. Los resultados obtenidos permitieron **la caracterización *in vitro* proceso de absorción cutánea de fármacos en bovinos y correlacionar dichos resultados con los resultados obtenidos *in vivo***. El valor de correlación *in vivo-in vitro* para la fase de absorción fue mayor a 0,95 para ambas drogas estudiadas (moxidectin y doramectina), lo cual permite predecir con exactitud aceptable la absorción *in vivo* a partir de los datos observados *in vitro*. En el próximo periodo propone emplear el modelo *in vitro* desarrollado anteriormente para caracterizar el proceso de absorción y metabolismo cutáneo en rumiantes al administrar drogas antiparasitarias en forma tópica formuladas con diferentes vehículos y empleando diferentes técnicas físicas (sonoforesis, iontoforesis) que permitan aumentar y controlar la absorción cutánea. Para ello, se proponen novedosos experimentos *in vitro* utilizando la técnica de la cámara de Franz que permitan caracterizar la absorción y poder realizar predicciones *in vivo*. Esto demandará la realización de modificaciones necesarias para adaptar cámaras de tipo Franz para poder aplicar los equipos de ultra-sonido y las placas de iontoforesis, así como el desarrollo de un nuevo dermatomo que permita cortes de precisión para la separación de los diferentes estratos cutáneos y de un cabezal de ultra-sonido de un tamaño adecuado y con capacidad de emitir en el rango de frecuencias necesarias (20-100 kHz). Estas necesidades se deben a las características de grosor y de pelaje que presenta la piel bovina y que no permiten la utilización de cámaras y dermatomos utilizados con piel humana o de animales de laboratorio. Los **objetivos experimentales** planteados son: 1) *Caracterizar y comparar la absorción cutánea de diferentes antiparasitarias: endectocidas (doramectina, moxidectin, eprinomectina, ivermectina), imidazotiazoles (levamisole) y benzimidazoles (ricobendazol, oxfendazol);* 2) *Identificar factores de la formulación que limiten el proceso de absorción cutánea, empleando diferentes vehículos promotores de la absorción;* 3) *Caracterizar el efecto de la co-formulación de drogas de diferentes grupos químicos;* 4) *Caracterizar el efecto de las técnicas físicas para favorecer la absorción (sonoforesis, iontoforesis) de diferentes drogas formuladas solas o co-formuladas con drogas con características físico-químicas diferentes y/o vehículos favorecedores de la permeación;* 5)

*Caracterizar la capacidad metabólica y la posible presencia de moduladores del proceso de absorción en las capas epidérmicas y dérmicas; 6) Correlacionar los resultados obtenidos in vitro con aquellos obtenidos tras los experimentos in vivo, correlacionando los mismos con eventuales fallas terapéuticas y/o desarrollo de resistencia tras los tratamientos antiparasitarios tópicos.*

---

**Condiciones de la presentación:**

- A. El Informe Científico deberá presentarse dentro de una carpeta, con la documentación abrochada y en cuyo rótulo figure el Apellido y Nombre del Investigador, la que deberá incluir:
  - a. Una copia en papel A-4 (puntos 1 al 21).
  - b. Las copias de publicaciones y toda otra documentación respaldatoria, en otra carpeta o caja, en cuyo rótulo se consignará el apellido y nombres del investigador y la leyenda "Informe Científico Período .....".
  - c. Informe del Director de tareas (en los casos que corresponda), en sobre cerrado.
- B. Envío por correo electrónico:
  - a. Se deberá remitir por correo electrónico a la siguiente dirección: [infinvest@cic.gba.gov.ar](mailto:infinvest@cic.gba.gov.ar) (puntos 1 al 21), en formato .doc zipeado, configurado para papel A-4 y libre de virus.
  - b. En el mismo correo electrónico referido en el punto a), se deberá incluir como un segundo documento un currículum resumido (no más de dos páginas A4), consignando apellido y nombres, disciplina de investigación, trabajos publicados en el período informado (con las direcciones de Internet de las respectivas revistas) y un resumen del proyecto de investigación en no más de 250 palabras, incluyendo palabras clave.

**Nota:** El Investigador que desee ser considerado a los fines de una promoción, deberá solicitarlo en el formulario correspondiente, en los períodos que se establezcan en los cronogramas anuales.