



provincia de buenos aires  
comisión de  
investigaciones científicas  
Calle 526 e/ 10 y 11 1900 La Plata  
Tel. Fax: (0221) 421 7374 / 6205 int.143  
D.E.: perapoyo@cic.gba.gov.ar

**PERSONAL DE APOYO A LA  
INVESTIGACION Y DESARROLLO**

**Informe correspondiente a Personal de Apoyo a la Investigación y Desarrollo**

**Categoría: Profesional Adjunto**

**(INFORME PERIODO Septiembre 2011 – Agosto 2012)**

**COMISIÓN DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS  
DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES**

**JUAN MANUEL SALLOVITZ**

**Méd. Vet., Dr. Cs.An., Prof. Adj.**

**Programa de Investigación en Farmacología Veterinaria.**

**Farmacología de Drogas Antiparasitarias en Rumiantes:**

**Cinética plasmática, distribución tisular, patrón de biotransformación y captación  
parasitaria.**

Director: **Prof. Carlos E. Lanusse**

Méd. Vet., Dr. Cs. Vet., Ph. D.

**Lugar de trabajo:** Laboratorio de Farmacología, Núcleo FISFARVET,  
Dpto. de Fisiopatología, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNCPBA,  
Tandil, Prov. de Buenos Aires, Argentina

**ÍNDICE**

	Página
1. Datos personales	3
2. Categoría	3
3. Proyecto de investigación en el cual colabora	3
4. Director	3
5. Lugar de trabajo, subsidiado por la CICPBA	3
6. Institución donde desarrolla tarea docente	4
7. Exposición sintética de la labor desarrollada	4
8. Otras actividades	
Publicaciones	7
Presentaciones en Congresos	8
9. Actividades docentes	8
10. Otros elementos de juicio no contemplados	9

**1. APELLIDO: SALLOVITZ**Nombre(s): **Juan Manuel**Título(s): Médico Veterinario Dirección Electrónica: [juan@vet.unicen.edu.ar](mailto:juan@vet.unicen.edu.ar)**2. OTROS DATOS**

INGRESO: Categoría: Profesional Asistente Mes: Diciembre Año: 2000

ACTUAL: Categoría: Profesional Adjunto Mes: Abril Año: 2005

**3. PROYECTOS DE INVESTIGACION EN LOS CUALES COLABORA**

**Programa de investigación en Farmacología Veterinaria. Farmacología de drogas antiparasitarias: Cinética plasmática, distribución tisular, patrón de biotransformación y captación parasitaria**

**4. DIRECTOR**Apellido y Nombre (s): **LANUSSE, Carlos Edmundo**

Cargo Institución: Director, Lab. de Farmacología, Núcleo FISFARVET, FCV-UNCPBA

Dirección: Calle: Campus Universitario Ciudad: Tandil

C. P.: 7000 Prov. Bs. As. Tel. 0249-4439850 Dirección Electrónica

**5. LUGAR DE TRABAJO**Institución: **Laboratorio de Farmacología, Dpto. de Fisiopatología, Núcleo FISFARVET**Dependencia: **Facultad de Ciencias Veterinarias, UNCPBA**

Dirección: Calle: Campus Universitario

Ciudad: Tandil C. P.7000 Prov.: Bs. As. Tel.: 0249-4439850 Int. 224

## 6. INSTITUCION DONDE DESARROLLA TAREAS DOCENTES U OTRAS

Nombre: Áreas Farmacología General y Farmacología Especial

Dependencia: **Facultad de Ciencias Veterinarias, UNCPBA**

Dirección: Calle: Campus Universitario

Ciudad: Tandil C. P.7000 Prov.: Bs. As. Tel.: 0249-4439850 Int. 224

Cargo que ocupa: Profesor Adjunto

## 7. EXPOSICION SINTETICA DE LA LABOR DESARROLLADA EN EL PERIODO

Durante el periodo comprendido en el presente informe, he realizado actividades, principalmente, en los diferentes proyectos de investigación que se llevan adelante en el Laboratorio de Farmacología, Núcleo FISFARVET. La responsabilidad que me correspondiera en las distintas actividades a ha sido tanto de responsable así como de colaborador en los proyectos en cuestión.

### **Participación como responsable de proyecto**

#### **Comparación *in vitro* e *in vivo* de la absorción percutánea de fármacos antiparasitarios (lactonas macrocíclicas) en bovinos y ovinos.**

Desde la defensa de mi tesis doctoral en el año 2009, he continuado trabajando en la caracterización de la cinética de absorción percutánea de los fármacos antiparasitarios del grupo de las lactonas macrocíclicas (también conocidas como endectocidas) en animales de producción. Si bien en nuestro país, la administración tópica de estas drogas no está muy difundida, 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, tópica y, dependiendo de la especie rumiante involucrada, la oral o la subcutánea. Estas dos últimas se emplean para comparar la absorción por las vías que comúnmente se emplean en nuestro medio, la oral para los ovinos y la subcutánea para los bovinos. Un inconveniente que presentan estos ensayos es el largo periodo (tres 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*. Los cual permitirá reducir la variabilidad entre los datos *in vivo* e *in vitro*.

Actualmente me encuentro realizando los ensayos *in vitro* con pieles ovinas y analizando los datos de los resultados *in vivo* de estos mismos ovinos.

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.

De los trabajos realizados hasta el momento con bovinos, he realizado una publicación en a nivel internacional.

NOTA: Dado que el análisis cinético de estos datos requiere realizar análisis estadísticos complejos para modelizar la fase de absorción y, aprovechando la visita a nuestro país del Dr. Jérôme del Castillo, de la Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad de Montreal, Canadá, hemos acordado trabajar en forma conjunta, dado que él es una autoridad reconocida en estudios de cinética poblacional en la disciplina de la farmacología veterinaria.

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

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.

Al igual que en el proyecto anterior, contaremos con la colaboración del Dr. del Castillo del Universidad de Montreal, Canadá, para el análisis de los datos.

Con los resultados ya obtenidos, se ha realizado una presentación en forma de poster en el 12th International Congress of the European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology. Julio, 2012.

### **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 un 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 intraruminal.

Los resultados de la parte *in vitro* fueron presentados en la XLII Reunión Científica Anual, Sociedad Argentina de Farmacología Experimental (SAFE), Mar del Plata. Los resultados de la fase *in vivo* aún se están analizando y serán publicados en el transcurso del próximo año.

Mi participación en este proyecto consistió en:

- ✓ Preparación de los grupos experimentales
- ✓ Administración de las drogas bajo estudio
- ✓ Toma de muestras sanguíneas y acondicionamiento para su almacenamiento a  $-20^{\circ}\text{C}$
- ✓ Control de la salud y sanidad de los animales experimentales
- ✓ Análisis cinético y estadístico de los datos

#### **Efecto de la administración crónica de dexametasona sobre la expresión genética y las actividades metabólicas de enzimas de Fase 1 en el hígado y mucosa intestinal de ovinos.**

La dexametasona es una droga antiinflamatoria muy utilizada en la clínica veterinaria y es utilizada para estudiar diferentes mecanismos de expresión de genes que codifican enzimas involucradas en el metabolismo de xenobióticos. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de la administración crónica (7 días) de dexametasona sobre la actividad y la expresión genética de diferentes enzimas de Fase 1 en el hígado y en la mucosa intestinal de CYP3A,

CYP1A y FMO utilizando sustratos específicos. Para ello se utilizaron técnicas de PCR y de actividad enzimática en microsomas. Los tejidos de interés se obtuvieron de animales experimentales que fueron sacrificados luego de completar el periodo de administración de dexametasona.

Algunos de los resultados obtenidos fueron presentados en la Reunión Anual de la Sociedad de Farmacología Experimental (SAFE) en noviembre del 2011 y publicados en revista internacional.

Mi participación en este proyecto consistió en:

- ✓ Preparación de los animales experimentales
- ✓ Administración de la droga bajo estudio
- ✓ Toma de muestras y acondicionamiento para su almacenamiento a  $-20^{\circ}\text{C}$
- ✓ Control de la salud y sanidad de los animales experimentales

### **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.

Mi participación en este proyecto consistió en:

- ✓ Preparación de los animales experimentales
- ✓ Administración de la droga bajo estudio
- ✓ Toma de muestras y acondicionamiento para su almacenamiento a  $-20^{\circ}\text{C}$
- ✓ Control de la salud y sanidad de los animales experimentales

Los resultados obtenidos en el presente trabajo fueron presentados en el 12th International Congress of the European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology. Julio, 2012 y publicados en revista internacional.

### **Caracterización de la cinética plasmática y en leche de moxidectin y closantel en caprinos 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 Balcarce, 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  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta su análisis.

Mi participación en este proyecto consistió en:

- ✓ Preparación de los grupos experimentales
- ✓ Administración de las drogas bajo estudio
- ✓ Toma de muestras sanguíneas y acondicionamiento para su almacenamiento a  $-20^{\circ}\text{C}$
- ✓ Control de la salud y sanidad de los animales experimentales
- ✓ Análisis cinético y estadístico de los datos

Los resultados obtenidos en el presente trabajo fueron presentados en la Reunión Anual de la Sociedad de Farmacología Experimental (SAFE) en noviembre del 2011.

### 8.1 PUBLICACIONES, COMUNICACIONES, ETC.

1. Should licking behavior be considered in the bioavailability evaluation of transdermal products? Toutain PL, Modric S, Bousquet-Mélou A, **Sallovitz JM**, Lanusse C. (2012) J Vet Pharmacol Ther. 35 Suppl 1:39-43. doi: 10.1111/j.1365-2885.2012.01380.x.
2. In vivo and ex vivo assessment of the interaction between ivermectin and danofloxacin in sheep. Ballent M, Lifschitz A, Virkel G, **Sallovitz J**, Maté L, Lanusse C. (2012) The Veterinary Journal;192(3):422-7.
3. Cytochrome P450 3A expression and function in liver and intestinal mucosa from dexamethasone-treated sheep. Maté ML, Lifschitz A, **Sallovitz J**, Ballent M, Muscher AS, Wilkens MR, Schröder B, Lanusse C, Virkel G. (2012) J Vet Pharmacol Ther. 2012 Aug;35(4):319-28. doi: 10.1111/j.1365-2885.2011.01334.x. Epub 2011 Sep 12.
4. Comparative in vitro characterization of moxidectin and doramectin percutaneous absorption through bovine skin. (2012) **Sallovitz JM**, Nejamkin P, Lifschitz AL, Virkel GL, Imperiale FA, Lanusse CE. J Vet Pharmacol Ther. 2012 Apr;35(2):184-92. doi: 10.1111/j.1365-2885.2011.01302.x. Epub 2011 Apr 27.
5. Residual concentrations of the flukicidal compound triclabendazole in dairy cows' milk and cheese. F. Imperiale, P. Ortiz, M. Cabrera, C. Farias, J.M. Sallovitz, S. Iezzi, J. Pérez, L. Alvarez, C. Lanusse. Food Additives and Contaminants, 2011

8.2 CURSOS DE PERFECCIONAMIENTO, VIAJES DE ESTUDIO, ETC. Indicar la denominación del curso, carga horaria, institución que lo dictó y fecha, o motivos del viaje, fecha, duración, instituciones visitadas y actividades realizadas.

8.3 ASISTENCIA A REUNIONES CIENTIFICAS/TECNOLOGICAS o EVENTOS SIMILARES. Indicar la denominación del evento, lugar y fecha de realización, tipo de participación que le cupo y título(s) del(los) trabajo(s) o comunicación(es) presentada(s).

TRABAJOS PRESENTADOS:

### **XLIII Reunión Anual de la Sociedad Argentina de Farmacología Experimental (SAFE). Noviembre, 2011**

1. Maté L.; Virkel G.; Ballent M.; Lifschitz A.; Sallovitz J.; Herrera del Mestre, M.; Lanusse C. Expresión genética y actividad metabólica del citocromo p4503a a nivel hepático en ovinos: efecto de la dexametasona como agente inductor.
2. Iezzi, S.; Nejamkin, P.; Sallovitz, J.; Farias, C.; Lifschitz, A.; Imperiale, F.; Lanusse, C. Perfiles de concentración de closantel y moxidectin en plasma, leche, queso y ricota de cabra.
3. Iezzi, S.; Nejamkin, P. ; Sallovitz, J.; Farias, C.; Lifschitz, A.; Imperiale, F.; Lanusse, C. Evaluación in vitro de la estabilidad térmica del closantel en los procesos de elaboración de queso de cabra.

**12<sup>th</sup> International Congress of the European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology. Julio, 2012**

1. Virkel, G.L.; Maté, M.L.; Lifschitz, A.L.; Sallovitz, J.M.; Farías, C.; Lanusse, C.E. Assessment of the inhibitory potency of benzydamine on albendazole hepatic metabolism in sheep
2. Lifschitz, A.L.; Ballent, G.M.; Virkel, G.L.; Sallovitz, J.M.; Viviani, P.; Maté, M.L.; Lanusse, C.E. The new anthelmintic monepantel: pattern of distribution to gastrointestinal contents and mucosal tissues in sheep.
3. Nejamkin, P.; Albarellos, G.A.; Sallovitz, J.M.; Lanusse, C.E. Doramectin percutaneous absorption in dogs: *In vivo* and *in vitro* characterization.
4. Ballent, G.M.; Lifschitz, A.L.; Virkel, G.L.; Maté, M.L.; Sallovitz, J.M.; Lanusse, C.E. Comparative *ex vivo* interaction of ivermectin, moxidectin and closantel with intestinal ABC transporters.

<p><b>9. TAREAS DOCENTES DESARROLLADAS EN EL PERIODO.</b></p>
---

Participación como Auxiliar docente (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. Corresponde al primer semestre del año 2006.

- ✓ 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. Corresponde al segundo semestre del año 2005.

- ✓ Dictado de tres (3) clases teóricas
- ✓ Desarrollo y dictado de cinco (5) trabajos prácticos
- ✓ Desarrollo, guía de alumnos y corrección del Trabajo Práctico Integrado entre las áreas de Enfermedades Infecciosas, Farmacología Especial y Patología II, correspondientes al segundo semestre del tercer año de la carrera.
- ✓ Preparación y corrección de exámenes parciales y finales



**10. OTROS ELEMENTOS DE JUICIO NO CONTEMPLADOS EN LOS TITULOS ANTERIORES.** (En este punto se indicará todo lo que se considere de interés para una mejor evaluación de la tarea cumplida en el período).

Formación de Recursos Humanos.

Tesis doctorales:

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. Iglesia, 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

Concurso docente

En el mes de junio, promocioné al cargo de Profesor Adjunto por concurso. Se adjunta copia del dictamen.

Carrera de Investigador Científico-tecnológico

En el mes de diciembre de 2011, por resolución del Directorio de la CICPBA, fui promovido al cargo de Investigador Adjunto con director. Este cambio de cargo no ha sido efectivizado aún por razones presupuestarias.