



**XLIV REUNION ANUAL  
DE LA SOCIEDAD ARGENTINA  
DE FARMACOLOGÍA EXPERIMENTAL**

**31 de Octubre al 2 de Noviembre de 2012**

**MENDOZA, ARGENTINA**

**B8-065****EVALUACIÓN FARMACOCINÉTICA DE IVERMECTINA VEHICULIZADA EN NANOCÁPSULAS LIPÍDICAS.**Ullio Gamboa G.<sup>1</sup>, Palma S.<sup>1</sup>, Benoit J.P.<sup>2</sup>, Allemandi, D.<sup>1</sup>, Ballent, M.<sup>3</sup>, Lanusse, C.<sup>3</sup>, Lifschitz, A.<sup>3</sup><sup>1</sup>Depto. Farmacia, Fac. Cs. Qcas, UNC. UNITEFA (CONICET). Córdoba, Arg. <sup>2</sup>INSERM U1066.Micro et Nanomédecines biomimétiques. IBS-CHU Angers. Angers. France.<sup>3</sup>Lab. de Farmacología, CIVETAN (CONICET), Fac.Cs. Veterinarias, UNCPBA. Tandil, Arg.gullio@fcq.unc.edu.ar

La mejora en la performance biofarmacéutica de las formulaciones clásicas del antiparasitario ivermectina (IVM) es un desafío para optimizar el control antiparasitario. En este trabajo se propone la vehiculización de IVM en sistemas nanoparticulados (NCL) (20-1000 nm) y evaluar la cinética plasmática y distribución tisular. Se obtuvieron NCL de 53.16±0.43 nm de tamaño con un índice de polidispersidad de 0.039±0.009 y potencial z negativo (-17.85±6.29) y estables durante 60 días a 20°C. El rendimiento de la encapsulación (%) fue del 99.84±7.95. Para el estudio *in vivo* se administró la formulación de NLC por vía oral (VO) y subcutánea (SC) a ratas Wistar (0.2 mg/kg). El grupo control recibió la formulación comercial (FC) de IVM por vía SC. Se midieron las concentraciones de IVM por HPLC en muestras de sangre y tejidos. La disponibilidad sistémica de las NLC SC fue mayor (P<0.05) (1367 ng.h/ml) comparado al tratamiento con FC (1193 ng.h/ml) y con NLC VO (430 ng.h/ml). Las concentraciones de IVM en los tejidos fueron mayores tras el tratamiento con NLC SC. Se modificó el patrón de distribución tisular, especialmente en hígado y pared de intestino (P<0.05) tras el tratamiento con NLC VO. Las innovaciones farmacotécnicas pueden ser de gran utilidad para mejorar el tratamiento con las drogas antiparasitarias.

**B8-066****EXPRESIÓN RENAL DE BILITRANSLOCASA EN RATAS TRATADAS CON CISPLATINO.**

Trebucovich M.S., Bulacio R.P., Brandoni A., Torres A.M. Farmacología. Fac. Cs. Bioq. y Farm. UNR. CONICET. Suipacha 531 (2000) Rosario. Email: admotorres@yahoo.com.ar.

El Cisplatino (Cis) es un fármaco antineoplásico que se utiliza en los tratamientos de tumores sólidos. Sus aplicaciones clínicas están limitadas a causa de su nefrotoxicidad. La Bilitranslocasa (BTL) es un transportador de aniones orgánicos localizado en membrana basolateral de riñón. Transporta compuestos endógenos y drogas de interés farmacológico. El objetivo de este trabajo consistió en evaluar la expresión renal de BTL en ratas Wistar machos adultas tratadas con diferentes dosis de Cis (1, 2, 5 y 10 mg/kg p.c., i.p.; T1, T2, T5 y T10; n=4 en cada grupo) 48 h antes de los experimentos. Paralelamente se procesó un grupo de ratas Control (C, n=4). Se determinaron parámetros indicativos de daño renal: uremia (U) y clearance de creatinina (Cl Cr). La expresión de BTL en homogenados de riñón se analizó mediante Western blotting. Los datos se analizaron con ANOVA plus Newman-Keuls P<0,05: (a) vs C, (b) vs T1, (c) vs T2, (d) vs T5, (e) vs T10. Los resultados se expresan como media ± SEM. U (g/L): C=0,32 ± 0,01; T1=0,34 ± 0,03<sup>e</sup>; T2=0,28 ± 0,01<sup>e</sup>; T5=0,48 ± 0,05<sup>e</sup>; T10=1,23 ± 0,09<sup>a,b,c,d</sup>; Cl Cr (mL/24 h/100g p.c.): C=763 ± 96; T1=572 ± 7; T2=720 ± 117<sup>e</sup>; T5=455 ± 50<sup>e</sup>; T10=393 ± 33<sup>a,c</sup>; BTL (%): C=100 ± 4; T1=80 ± 5<sup>a,e</sup>; T2=77 ± 4<sup>a,e</sup>; T5=84 ± 6<sup>e</sup>; T10=132 ± 7<sup>a,b,c,d</sup>. Al aumentar la dosis de Cis administrada se observa un deterioro en la función renal acompañado de una alteración en la abundancia de BTL. El aumento de BTL con la dosis de 10 mg/kg de Cis sería un mecanismo compensador que favorecería la eliminación renal de sustancias tóxicas para el organismo.

**B8-067****EFFECTO DE UNA DIETA RICA EN FRUCTOSA SOBRE LAS BOMBAS DE EFLUJO P-GP Y BCRP.**

Godoy Y, Rubio MC, Celuch SM; ININFA (CONICET UBA) Junín 956 5° piso. Buenos Aires Email: ygodoy@ffyb.uba.ar

Los transportadores ABC contribuyen a la remoción de xenobióticos en el organismo. Previamente observamos que la administración de fructosa 15% (Fru) en el agua de bebida en ratas, un modelo de síndrome metabólico, produce una disminución de la expresión de P-glicoproteína (P-GP) en el hígado y un aumento en el corazón. En este trabajo analizamos si el tratamiento con Fru también afecta la expresión de la Proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) y la distribución tisular del sustrato rodamina 123 (Ro). Ratas Sprague-Dawley recibieron agua conteniendo Fru 15% por 4 sem o agua corriente (controles, C). La expresión de P-GP y BCRP se estimó por western-blot. Para el ensayo de distribución se administró Ro (0.2 mg/kg, iv) y a los 45 min se sacrificaron los animales. Se calculó la relación de concentración tejido/plasma (Kp) índice de la actividad de transporte. En el corazón la expresión P-GP y BCRP aumentó (50% y 70% respectivamente; p<0.05); en el hígado disminuyó P-GP (40% p<0.05) y aumentó BCRP (45% p<0.05); en el riñón no hubo diferencias (n=3-4). Los valores de Kp (n=3) fueron: Corazón C:40.66±14.10 vs Fru:8.73±1.19; Hígado C:35.57±8.52 vs Fru:8.75±0.73(p<0.05); Riñón: C:104.38±38.82 vs Fru: 10.31 ± 3.93. La dieta con Fru induce cambios en la expresión de las bombas de eflujo P-GP y BCRP que son específicos del tejido y del transportador. La tendencia de aumento en la actividad en los tres tejidos sugiere que la capacidad de eflujo en este modelo depende de otros factores además de la densidad tisular de P-GP y BCRP. Subsidiado por CONICET (PIP 112-200801-00330).

**B8-068****EXPRESIÓN DE GLICOPROTEÍNA-P EN NEMATODES RESISTENTES DE OVINOS**Lloberas M.<sup>1</sup>, Ballent M.<sup>2</sup>, Entrocasso C.<sup>1</sup>, Alvarez L.<sup>2</sup>, Virkel G.<sup>2</sup>, Maté, L.<sup>2</sup>, Lanusse C.<sup>2</sup>, Lifschitz A.<sup>2</sup>

1. Laboratorio de Parasitología, EEA INTA Balcarce, Argentina. 2. Laboratorio de Farmacología, CIVETAN (CONICET), Fac.Cs. Veterinarias, UNCPBA. Tandil, Argentina.e-mail: adrianl@vet.unicen.edu.ar

La resistencia a drogas antiparasitarias es un problema creciente en ovinos. El eflujo por la glicoproteína-P (gp-P) es uno de los mecanismos de resistencia propuesto para las lactonas macrocíclicas. No existe información sobre las concentraciones de droga activa que llegan al sitio de acción en nematodos gastrointestinales. Tampoco sobre el eventual efecto del fármaco en la expresión de gp-P en dichos parásitos blanco. El objetivo fue evaluar *in vivo* las concentraciones de moxidectin (MXD), ivermectina (IVM) y abamectina (ABM) en el nematode del ovino *Haemonchus contortus* y la influencia de dichas concentraciones en el nivel de expresión de la gp-P en los mismos. Tras el tratamiento por vía oral las concentraciones de droga fueron medidas por HPLC en los tejidos de localización parasitaria y en los parásitos recuperado de los animales tratados. La expresión de gp-P en *H. contortus* fue medida por PCR en tiempo real. Las concentraciones de droga en los parásitos reflejaron aquellas alcanzadas en el fluido abomasal (sitio de localización) y fueron entre 3.8 y 34 veces mayores a las del plasma. El tratamiento con MXD y ABM no afectó la expresión de gp-P en *H. contortus*. Sin embargo, la presencia de IVM aumentó el nivel de gp-P entre 2.57 y 1.96 veces a 0.5 y 1 día post-tratamiento. Estos datos preliminares indican que el nivel de expresión de gp-P en nematodos puede modificarse en forma diferencial por diferentes fármacos aún dentro de una misma familia química